

Tópicos típicos y expectativas mundanas de la enfermedad de Alzheimer

Discurso de ingreso del académico numerario

Excmo. Sr. Dr. D. Rafael Blesa
Doctor en Medicina y Cirurgía

En el acto de su recepción 26 de octubre de 2010,

у

discurso de contestación del académico numerario

Excmo. Sr. Dr. D. Josep Llort y Brull Doctor en Ciencias Económicas y Derecho

Barcelona

Excmo. Sr. Dr. D. Rafael Blesa

Tópicos típicos y expectativas mundanas de la enfermedad de Alzheimer

REIAL ACADÈMIA DE DOCTORS -Publicaciones-



Excel lentissim Senyor Degà-President Excel lentíssims Senyors Acadèmics Excel lentíssimes i Il lustríssimes Autoritats, Senyores i Senyors.

Vull donar les gràcies a la Reial Acadèmia de Doctors per haver-me concedit el privilegi d'haver estat acceptat com a acadèmic numerari electe. Agraïment molt especial a l'Excm. Dr. Josep Casajuana, Degà - President per la seva gentilesa i elegància en la gestió de la meva candidatura. Agraïment als acadèmics que m'han presentat, molt especialment a l'Excm. Dr. Josep Maria Bosch i Aymerich pel seu permanent suport i amistat, i a tots els que integren aquesta docta i prestigiosa corporació.

També vull manifestar el meu agraïment en primer lloc al meus pares, el pare que ens està mirant des de tribuna preferent i la meva mare, afortunadament aquí present. Ells han estat la meva primera acadèmia, l'Acadèmia dels valors de l'amor, la generositat, la veritat, l'esforç, el treball i de la companyonia. Agraïment al meus mestres, des de l'escola a la Universitat, especialment al Dr. Lluís Barraquer Bordas, i al Dr. Eduard Tolosa Sarró, raó fonamental de la meva dedicació a la Neurologia. Agraïment també als companys del Servei de Neurologia de l'Hospital Clínic, pels més de vint anys que varem

treballar plegats i en harmonia, i al companys de l'Hospital de la Sta Creu i Sant Pau, que des de fa set anys compartim les tasques diàries i que sense el seu ajut, consell i treball, no podria estar davant de vostès. Agraïment als amics que avui meu volgut acompanyar, els de la Facultat, els de St. Llorenç de la Muga, i els que per diferents circumstàncies he tingut la sort de trobar-me en el camí.

Finalment, vull donar les gràcies als meus fills, Oriol -Eva i Montserrat, als meus nets, Laia i Quim, i a la meva esposa, la Dra. Isabel Illa, que son, de fet, la raó de la meva vida.

El discurs de recepció està relacionat amb un tema que afecta a gran part de la població, directa i indirectament, el tractament de la malaltia d'Alzheimer. Es un tema que ensenya les dificultats de tota mena a les que estem exposats a nivell individual, però sobre tot a nivell familiar. Avui farem un repàs de les alternatives terapèutiques farmacològiques que disposem en la actualitat i d'aquelles altres possibilitats terapèutiques que constitueixen l'esperança de la curació de la malaltia.

Procedeixo doncs a la lectura del meu discurs, que espero pugui despertar el seu interès i que les meves paraules siguin dignes d'aquesta docta audiència, i que porta el títol:

"Tòpics típics i expectatives mundanes del tractament de la Malaltia d'Alzheimer"

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa de demencia más frecuente. La edad es el principal factor de riesgo, por lo que el progresivo envejecimiento de la población hace que la EA sea un problema sanitario, social y económico de primer orden.

Se caracteriza por el acúmulo extraneuronal de placas seniles, compuestas de Beta amiloide, y la presencia de degeneración neurofibrilar intraneuronal, compuesto por proteína Tau(116). La técnica PET-PIB permite poner de manifiesto el depósito de amiloide cerebral aportando datos muy relevantes para llegar a comprender los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la muerte neuronal(117). Estudios recientes que han utilizado este radiofármaco, han demostrado que el 30% de la población adulta-anciana normal presentan acúmulos de amiloide, visualizados con PET-PIB, similares a los que se observan en la EA (118-119). Asimismo, se ha demostrado que la presencia de amiloide en sujetos con deterioro leve constituye un factor de riesgo muy importante para desarrollar la EA, sobre todo en los pacientes portadores APOEe4. Dentro de las demencias neurodegenerativas, la enfermedad de Alzheimer y la demencia con cuerpos de Lewy, son dos ejemplos de proteinopatías amiloideas (120).

A la luz de estos resultados, se ha establecido la hipótesis de que el depósito de b-amiloide es el primer evento que aparece en etapas muy tempranas, probablemente más de 20 años antes del inicio de la sintomatología(121). En el momento que aparecen los primeros síntomas cognitivos el diagnóstico de deterioro cognitivo leve (DCL) existe un número importante de pacientes que tienen depósito de amiloide, que por

definición, pasan ser a considerados EA prodrómico (EApr). En este momento, la disminución de b-amiloide y el aumento de proteína Tau en el LCR son la expresión de la neurodegeneración. También ha quedado evidenciado que el paso de DCL a EApr se produce sin que sea necesario que exista un aumento del depósito de amiloide. Es decir, a pesar de la acumulación progresiva de b-amiloide, el deterioro cognitivo está ausente, hasta que, por motivos que todavía no conocemos, aparecen los primeros síntomas clínicos y ello se relacionada con el inicio de la neurodegeneración, expresada por la presencia de Tau en el cerebro y en LCR (122).

El tratamiento actual para la EA es sintomático, estabiliza los síntomas cognitivos y el deterioro funcional por un periodo que va de 6 meses a 1 año. El objetivo de las nuevas terapias es poder modificar la evolución de la enfermedad. Para ello se están realizando múltiples estudios obteniendo fármacos inespecíficos y específicos. inespecíficos proceden de fármacos epidemiológicos u otros estudios observacionales y se asocian a un menor riesgo de padecer EA, siendo los mecanismos de acción desconocidos o múltiples. Este es el caso de la terapia hormonal sustitutiva, antiinflamatorios no esteroideos, estatinas, tratamientos antioxidantes y antidiabéticos. Los fármacos específicos, son aquellos diseñados o seleccionados al conocerse su mecanismo de acción sobre un punto determinado (o varios) de una vía fisiopatológica. Hablamos entonces de terapias antiamiloide, antiGSK3 o factores neurotróficos.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO.

En la actualidad los fármacos registrados específicamente para el tratamiento sintomático de la EA son fruto de la investigación de los años 70 y 80, consistente en suplir la disminución de la concentración de acetilcolina cerebral. A mediados de los años 80 se puso de manifiesto que el tratamiento con fármacos inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (IACE) daban lugar a una discreta mejoría cognitiva y funcional de los pacientes con EA en estadios leves-moderados, en relación con los pacientes tratados con placebo en un plazo de 6 meses. En 1993 se aprobó Tacrina y a continuación, durante un periodo de 10 años, se aprobaron otros anticolinesterásicos (Donepezilo, Rivastigmina y Galantamina) para el sintomáticos de la EA. Asimismo, se aprobó un antagonista no competitivo de los receptores de N-metil D-Aspartato(NMDA), la memantina, para el tratamiento de la EA moderada a grave.

La Tacrina dejó de prescribirse, dados los efectos secundarios y la dosificación múltiple que entrañaba. En la actualidad los tres fármacos anticolinérgicos pueden ser administrado una vez al día, en forma de comprimido, cápsula o parche, y los efectos secundarios principales son los gastrointestinales, que suelen parecer entre en un 5% a 10 %. En los estadios moderados (MMSE entre 20 y 10) cabe la posibilidad de administrar conjuntamente anticolinesterásicos con memantina.

Los ensayos clínicos han puesto de manifiesto que cuando se administra el fármaco a los sujetos que han participado en la rama placebo, nunca alcanzan el grado de mejoría que han obtenido los que tomaban el fármaco desde el principio. Ello sugiere que el tratamiento debe instaurarse tan pronto se haya llegado al diagnóstico. No

hay unos criterios definidos en cuanto a la suspensión del mismo, excepto cuando se presentan los efectos secundarios. En unos países se administra el fármaco y se revisa el tratamiento a los 6 meses y si el MMSE no ha permanecido estable o no ha mejorado se suspende el tratamiento. Sin embargo, en la mayoría de lugares, el tratamiento se sigue administrando a pesar del empeoramiento progresivo de la enfermedad, en ocasiones con MMSE por debajo de 10, fundamentalmente cuando el intento de supresión del tratamiento ha dado lugar un empeoramiento funcional claro del enfermo.

La indicación de la Rivastigmina se ha extendido enfermos con Parkinson con Demencia y la Galantamina también tiene indicación para pacientes con demencia mixta, EA con patología vascular cerebral. En USA el Donepecilo también tiene la indicación para las fases avanzadas del la EA. Los estudios realizados con pacientes que cumplían criterios de Deterioro Cognitivo Leve no se demostró eficacia significativa con ninguno de los 3 anticolinesterásicos.

Con casi una década de experiencia en la utilización de estos fármacos, distintas instituciones han establecido las guías prácticas correspondientes, como las de la Sociedad Española de Neurología (SEN), European Federation of Neurological Societies (EFNS), National Institut of Clinical Excelence(NICE). Hay un acuerdo general en la recomendación del uso de cualquiera de los anticolinesterásicos para las fases leves a moderadamente graves, dado que ninguno ha demostrado una eficacia superior a los otros, ni tampoco una prevalencia de efectos secundarios que obligara a establecer una prioridad en el fármaco de elección. El NICE, en su última revisión que afecta a Inglaterra y Gales, no recomendó la utilización de Memantina al no haber encontrado que la balanza coste-

beneficio de su uso se inclinara hacia este último. No existen tratamientos específicos para la Demencia frontotemporal (SEN) (111-115).

TRATAMIENTOS INESPECÍFICOS

Terapia hormonal sustitutiva (THS)

Estudios epidemiológicos otros estudios V observacionales demostraron una reducción del riesgo de padecer EA en aquellas mujeres que realizaban THS (1). El efecto beneficioso podía ser debido a mecanismos antioxidantes(2), a la reducción de la producción del péptido Beta-amiloide (BA) 42 (2) o a sus posibles efectos cardiovasculares (3). Se realizaron estudios clínicos, randomizados, doble ciego tanto en pacientes con EA (4) como con deterioro cognitivo ligero (DCL) que no lograron mostrar beneficios en la evolución del deterioro cognitivo ni en la transformación a demencia. Una explicación ante la divergencia entre estudios clínicos y observacionales podría ser que una vez la EA estuviera establecida la THS era ineficaz pero quizás de utilidad en fases prodrómicas. Por otro lado, tampoco se conocían qué tiempo de administración, tipo y dosis de THS eran precisos para prevenir la EA. Con el fin de resolver estas incógnitas se iniciaron diferentes estudios que pretendían comparar estrógenos solos o asociados a progestágenos. En uno de ellos que incluía a mujeres de 65-79 años, tras una media de 6.8 años de seguimiento, tuvo que ser parado por un aumento de la frecuencia de cardiopatía isquémica y de tromboembólicos en el subgrupo progestágenos y de ictus en el de estrógenos solos o asociados a progestágenos (5). En el análisis de los datos se observó que el grupo tratado rendía peor en los diferentes estudios neuropsicológicos (6) y que tenía mayor riesgo de padecer DCL y EA que el no tratado (7).

Hay grupos que plantean que los efectos beneficiosos hallados en estudios observacionales podrían ser debidos a

otras hormonas sexuales que también se regulan con la THS como las gonadotropinas(8), con buenos resultados en la hormona luteinizante (LH) (9). El Leuprolide es un fármaco que reduce los niveles de LH, mejorando la cognición y reduciendo el depósito de BA en modelos animales. En un estudio fase 2, realizado a mujeres con EA leve-moderada, el subgrupo con mayor dosis de leuprolide anticolinesterásicos asociado mostró beneficiosos cognitivos. Se está pendiente de conocer los resultados del estudio en fase 2 en varones y en fase 3 tras 56 semanas de tratamiento (10). La evidencia a partir de los ensayos clínicos apoya la conclusión de que la terapia con estrógenos no mejora los síntomas de demencia en la EA y que la terapia hormonal sustitutiva iniciada después de los 65 años incrementa el riesgo de demencia y que no debe recomendarse su uso a partir de esa edad para la prevención o mejoría del declinar cognitivo.(129) Todavía es necesario realizar nuevos estudios que permitan conocer los efectos a corto y largo plazo de la exposición a los estrógenos en edades cercanas a la menopausia (130).

Antinflamatorios no esteroideos (AINES)

Las lesiones anatomopatológicas de la EA suelen estar asociadas a reacción inflamatoria con microglia y astrocitos activados, pero la importancia de dicha reacción en la patogénesis de la EA está aún por determinar, ¿es beneficiosa o bien favorece la producción de EA?

Surgieron estudios observacionales, valorando si los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas tenían más riesgo de padecer EA pero al contrario, se mostró un efecto beneficioso relacionado con la toma de AINEs y esteroides (11). Se iniciaron varios ensayos clínicos con diferentes AINES: inhibidores selectivos de la COX (12-13),

naproxeno (13), indometacina (14) y dicloflenaco (15); y otros antinflamatorios como los corticoides (16) o la hidroxicloroquina (17) en la EA cuyos resultados fueron decepcionantes.

Un factor a considerar es que no todos los AINES tienen los mismos mecanismos de acción. En general, disminuyen la inflamación por inhibición de la COX1 y COX2, pero algunos de ellos como la indometacina, ibuprofeno o el sulindac sulfide disminuyen hasta en un 80% la producción de BA-42 in vitro y en modelos animales, por un mecanismo independiente a la COX (18). En la actualidad se conocen otros efectos de los AINES sobre el procesamiento de proteina precursora de amiloide (APP) y la inflamación que son potencialmente beneficiosos en el tratamiento de la EA (19): sulindac sulfide. ibuprofeno, indometacina, flurbiprofeno meclofeno inhiben la gammasecretasa; el celcoxib y sc-560o la modulan; sulindac, sulfide e ibuprofeno inhiben la proteína Ro asociada a la quinasa Rock; indometacina y Rflubiprofeno inhiben la traslocación del factor de transcripción NF-KB que activa la transcipción de Betasecretasa (BACE) y de múltiples genes proinflamatorios y indometacina, ibuprofeno, fenoprofeno, flufenámico, naproxeno, sulindac sulpfide, y HCT1026, actúan sobre el receptor nuclear PPAR-gamma que a su vez suprime la transcripción de BACE y promueve la activación de macrófagos.

Los primeros ensayos se realizaron con AINES clásicos (14-15) y muestras pequeñas. Presentaron como principales efectos secundarios problemas digestivos e insuficiencia renal, produciendo una tasa de abandono cercana al 50% y resultados no concluyentes. Con el fin de mitigar estos efectos adversos, un estudio se realizó con bajas dosis de naproxeno (220 mg) (13), estudio doble ciego, controlado

con placebo en el que también se ensayaba el rofecoxib, realizado en 351 pacientes con EA y durante 1 año. Los pacientes tratados no presentaron mejoría en ninguna de las escalas analizadas con ninguno de los dos fármacos, si bien los efectos secundarios fueron menores. estrategia se basó en técnicas de ingeniería molecular para diseñar moléculas más activas y con menos efectos secundarios (20-21).De especial interés flurbiprofeno (MPC-7869), en modelos animales (Tg2576) ha demostrado ser un inhibidor selectivo del BA-42 (SALAS) y su forma dextro no tiene actividad sobre la COX, con lo que se reduce la toxicidad gastrointestinal. Su uso crónico previno el déficit de memoria y de aprendizaje en modelos animales. En el ICAT de 2006, se presentaron datos preliminares de un ensayo clínico (22) flurbiprofeno a 400mg y 800 mg/d, controlado con placebo, en 207 pacientes con EA leve o moderada y con un seguimiento a un año. En el subgrupo de pacientes con EA leve tratados con flurbiprofeno a 800 mg/d, se observó un beneficio significativo en las actividades de la vida diaria (ADAS-ADL) y en la función global (CDR-sb), con una tendencia positiva en la cognición (ADAS-cog), que no se observaba en los pacientes con EA moderada ni a menor dosis.

Se desconoce el tiempo de tratamiento necesario. En la mayoría de ensayos clínicos es de 6 meses a un año y los estudios epidemiológicos sugieren que es preciso un tratamiento durante dos años (23,24).

Tampoco sabemos la fase de la enfermedad en la que los AINES pueden ser efectivos. Quizás en estadíos más leves en fases previas a la EA, como el DCL e incluso en sujetos sanos con riesgo a padecer EA. En este sentido se han desarrollado dos estudios en el DCL. El primero (25) fue un ensayo randomizado, doble ciego controlado, con

Rofecoxib (inhibidor selectivo de la COX2) 25mg (n=1457), con un seguimiento de 4 años. No obtuvieron diferencias significativas en la variable primaria que era la tasa de conversión a demencia, que en ambos grupos fue inferior a la esperada (6,4% en el grupo tratado respecto al 4,5% en el grupo placebo) ni en ninguna de las escalas administradas (ADAS-Cog o CDR-sum) sugiriendo que la inhibición selectiva de la COX2 no es útil en la prevención de la EA. ensayo (26) un segundo multicéntrico, randomizado, doble-ciego, controlado, realizado con Trifusal 900mg/d, antiagregante plaquetario e inhibidor selectivo de la COX-1 y de la activación del NF-KappaB. El estudio fue interrumpido precozmente por el bajo ritmo de inclusión de pacientes. Se reclutaron 257 pacientes con DCL amnésico de 65 a 80 años, el tiempo de seguimiento medio fue de 13 meses. Observaron de forma significativa una menor transformación de DCL a EA en el grupo tratado y un menor cambio en la puntuación en el ADAScog que no fue significativa en el grupo con intención de tratar aunque sí en el grupo que finalizó el tratamiento. Al realizarse la genotipación APOE, en aproximadamente la mitad de los pacientes, se detectó un posible sesgo, el haplotipo ApoE4 era más frecuente en el grupo placebo con lo que tenían mayor riesgo de transformación a demencia independientemente del tratamiento, con lo que resultados beneficiosos observados deben interpretados con cautela, si bien animan a la realización nuevos estudios. Otro ensayo clínico, (Alzheimer's Disease anti-Inflamatory Prevention Trial) en el que se comparaba al naproxeno y el colecoxib frente a placebo en sujetos sin EA mayores de 70 años, tuvo que ser suspendido en 2004, por los efectos adversos del colecoxib sobre el sistema cardiovascular (27). En el estudio del Cardiovascular Health Cognition Study se incluyeron 3,229 individuos mayores de 65 años, sin demencia, en los que la utilización de AINEs se asoció a un menor riesgo de demencia, en particular de EA con APOEe4, pero no de demencia vascular (131).

En el momento actual, no podemos aconsejar la toma de ninguno de los AINES para el tratamiento o la prevención de la EA. Sin embargo, estos estudios sugieren que hay que realizar ensayos clínicos con AINES seleccionados, con múltiples mecanismos de acción, mínimos efectos secundarios, periodos más largos y en fases más tempranas de la EA.

Dieta, colesterol y estatinas

Se detectó que una dieta pobre en ácidos grasos saturados y rica en insaturados o polinsaturados (como los omega 3) procedentes del pescado o vegetales, se asociaba a un menor riesgo de padecer EA u otras formas de demencia(28). Una restricción calórica transgénicos disminuyó la presencia de bamiloide en SNC (29), sin embargo si la restricción dietética se realizaba con ácidos grasos omega 3 se observaban alteraciones cognitivas que revertían al administrar suplementos. Recientemente se ha publicado un estudio randomizado, doble-ciego, controlado con placebo con suplementos de ácidos grasos omega 3, realizado a 174 pacientes con EA leve o moderada durante 12 meses, que no ha demostrado diferencias significativas, salvo en un subgrupo con MMSE <27 en el que el deterioro cognitivo (valorado por MMSE) es significativamente superior en el grupo placebo (28).

En este momento hay una coincidencia notable en cuanto al resultado de todos los estudios que señalan como el ejercicio, los hábitos saludables, la restricción calórica y la dieta mediterránea juegan un papel muy importante en la prevención de la demencia, tanto en estudios realizados

en la población (35), como en el estudio en monos en el que se demostró que una restricción calórica moderada a lo largo de la vida (27 años en ese estudio) hacía que los que la habían seguido tenían una supervivencia del 80% respecto al 50% de los que habían seguido la dieta normal. Además, en estos últimos había habido más casos de diabetes, cáncer, enfermedades cardiovasculares y atrofia cerebral (136).

El papel del tratamiento con suplementos de Vitamina B en el alzheimer se ha basado en que dichas vitaminas permiten disminuir la concentración plasmática de la proteína Homocisteína, relacionada con una mayor prevalencia de EA. Los resultados de los distintos ensayos no son coincidentes, dado que la disminución de la Homocisteína no comporta ningún beneficio cognitivo en la EA (133), mientras que parece disminuir la atrofia cerebral en el Deterioro Cognitivo Leve (134). Por tanto, en la actualidad todavía no tenemos datos suficientes que nos permitan recomendar el tratamiento con suplementos de Vitamina B para prevenir la demencia o aliviar los síntomas cognitivos.

La investigación sobre la relación del colesterol con la EA se inició tras observar una mayor carga de BA en relativamente cerebros de pacientes jóvenes cardiopatía isquémica (30) y posteriormente en conejos tras una dieta rica en colesterol (modelos animales de cardiopatía isquemica) (31). En estudios observacionales se halló relación entre niveles elevados de colesterol y EA o demencia asociada a ictus (32-33) e incluso se había asociado niveles elevados de LDL con peores puntuaciones cognitivas (34). En estudios transversales, el uso de estatinas mostró un efecto protector del riesgo de tener demencia (35) y de EA entre un 39-70% (36-37). Esto ocurría independientemente de los niveles de colesterol

(35). También mostraban que no todas las estatinas tenían el mismo efecto protector, siendo más efectivas lovastatina y pravastatina (36). Una de las principales limitaciones de estos estudios, era que a los pacientes con demencia se les podían estar prescribiendo menos las estatinas que en los pacientes no dementes, por lo que se diseñaron estudios longitudinales y prospectivos, en los que se analizaba si los pacientes que estaban en tratamiento con estatinas al inicio, presentaban mayor tasa de conversión a demencia o a EA v se observó que el efecto protector era más débil de lo que inicialmente se creía (38-39). Sin embargo, estudios in vitro, demostraron que las estatinas reducían la producción de BA, dosis dependiente, bien al disminuir la unión con BACE (40) o al aumentar la actividad alfa-secretasa. Pero se han demostrado otros efectos beneficiosos: reducen el colesterol y bloquean la conversión del 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A a mevalonato, que participa en señales de transducción y con ello se disminuye la producción de óxido endotelial y la respuesta inflamatoria (41). En estudios con ratones transgénicos APP (40) se ha demostrado que disminuyen la patología BA.

Pero dos estudios clínicos cuyo objetivo secundario fue valorar el efecto protector de las estatinas, pusieron en entredicho dicha eficacia. El estudio MRC/BHF realizado con simvastatina, dirigido a pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedad vascular o diabetes, se valoró el estado cognitivo mediante entrevista telefónica, incluyó a 20536 adultos, 5806 de ellos con edades comprendidas entre los 70 y 80 años de edad, seguidos durante 5 años no mostró diferencias cognitivas (42). Otro estudio: PROSPER realizado con pravastatina, incluyó a 5804 pacientes con enfermedad vascular o factores de riesgo cardiovascular con edades entre 70 y 82 años, media de seguimiento de 3,2 años y que disponía de una batería neuropsicológica más amplia tampoco halló diferencias significativas(43).

Los estudios prospectivos realizados con estatinas en la EA ofrecieron resultados dispares. A 19 pacientes con EA se les administró simvastatina a 20 mg durante 12 semanas, mostrando un descenso en los fragmentos alfa y beta del APP en líquido cefaloraquídeo (LCR) y una leve mejoría en la puntuación del ADAS cog, pero al no ser controlado con placebo, su corta duración, baja dosis y ser una muestra tan pequeña hay que considerarlo con cautela (44). Este efecto beneficioso sobre el ADAS cog no se en otro estudio también realizado simvastatina a mayor dosis (80mg), estudio randomizado, doble ciego y controlado, realizado durante 29 semanas 44 pacientes con probable EA, sin embargo mostró mejoría significativa en el MMSE respecto a placebo y produjo un descenso significativo de BA-40 en LCR, en el subgrupo de EA leve tratado (45). Otro estudio realizado en 63 pacientes EA leve-moderada, con atorvastatina controlado y doble ciego, obtuvo diferencias significativas en el ADAS cog a los 6 meses de tratamiento, que aumentaba a los 12 meses y que era mayor en el subgrupo de pacientes con MMSE más elevados(46). El BA plasmático disminuía en algunos estudios (47) pero en otros no (44,48).

Podemos concluir que en el momento actual no disponemos de suficiente evidencia para recomendar el uso de estatinas como tratamiento o profilaxis de la EA. Quedan muchas cuestiones por solucionar: ¿cuál es la estatina más efectiva? ¿La más lipofilica con mayor capacidad de cruzar la BHE o mejor las más hidrofílicas y quizás con menor efectos secundarios en SNC? ¿Su eficacia tiene relación con los niveles plasmáticos o en LCR del BA, colesterol o de sus metabolitos? ¿A que dosis debemos administrarla? ¿Durante cúanto tiempo? ¿En qué época de la vida o de la enfermedad deben ser administradas?

Se han realizado tres grandes estudios con estatinas (ADCLT 2005, Simons 2002 y LEADE 2010) (124) en los que han participado 748 pacientes EA, de edades entre 50-90 años). No se demostró ninguna diferencia entre los grupos estatina y placebo en la evaluación del estado cognitive (ADAS-cog), función global, conducta o en actividades de la vida diaria. A la luz de estos resultados se puede concluir que no hay evidencia suficiente para recomendar las estatinas para el tratamiento de las demencias (125).

Antioxidantes

Estudios in vitro e in vivo, sugieren que la presencia de radicales libres de oxígeno pueden favorecer el inicio y la progresión de la EA. En estudios observacionales, la ingesta de antioxidantes como la vitamina E (49-50) procedente de la dieta se asociaba a un menor riesgo de EA. Se realizó un ensayo clínico controlado con placebo en el que se estudiaba el uso de selegilina (10mg) y vitamina E (2000UI/d) en monoterapia o combinados durante 2 años en 341 pacientes con EA moderada y mostró un leve efecto beneficioso sobre el tiempo de institucionalización y la necesidad de cuidados en todos los grupos de tratamiento (51). Este estudio junto al bajo coste del fármaco, motivó que la vitamina E se administrará en diferentes estadios de la EA. Pero primero la seguridad y posteriormente su eficacia fueron puestas en entredicho. En un metaanálisis de 19 estudios con suplementos de vitamina E en monoterapia o terapia combinada advertían que dosis mayores o iguales a 400UI/d se asociaban a una mayor mortalidad (52) y en un estudio realizado con 3994 pacientes, de edad igual o superior a 55 años, con patología vascular o diabetes, seguidos durante una media de 7 años observaron un aumento del riesgo de padecer cardiopatía

isquémica (53). En un ensayo realizado en 769 pacientes con DCL amnésico con vitamina E (2000UI/d) y donepezilo (10mg), en monoterapia, doble ciego y controlado con placebo durante 3 años, no mostró beneficios en la tasa de conversión a EA, en las escalas de cognición o de funcionalidad (54).

El conjunto de datos de los que disponemos actualmente, no recomienda el uso de suplementos de vitamina E en fases prodrómicas ni como tratamiento en la EA debido a la falta de eficacia y a los posibles efectos secundarios (126).

Sin embargo, el efecto beneficioso de los antioxidantes no está del todo descartado, continúan surgiendo estudios prospectivos que muestran que una dieta rica en frutas y vegetales, tienen cierto efecto protector a desarrollar la EA. Por lo que se ha decidido desviar la atención a otros componentes de esta dieta como los polifenoles (55). Los antioxidantes pueden tener otros mecanismos de acción beneficiosos como antinflamatorios, potencialmente inhibitorios de la hiperfosforilación antiapoptóticos (56) y anti-BA (57). Los polifenoles con mayor actividad anti-BA son la mirecina, morina y quercetina; teniendo actividad media el caempferol y actividad Catechina y Epicatechina. polifenoles con actividad son el ácido tánico, acido nordihydroguaiarético, curcumina y ácido rosmarínico. Otros antioxidantes con efectos anti-BA son vitaminas (C, E y A), nicotina, rifampicina, tetraciclinas (minociclina) (56) y la melatonina (57-58).

Otro fármaco con propiedades antioxidantes y antinflamatorias ampliaménte estudiado en la EA ha sido el Ginkgo biloba, estracto vegetal. Si bien hay pruebas alentadoras de mejoría en cognición y función, la peor

metodología de los estudios iniciales y la inconsistencia de los estudios recomendaron la realización de un gran para acabar de determinar su eficacia(59). Recientemente se ha publicado el resultado del estudio Ginkgo Evaluation of Memory (GEM), randomizado, doble ciego, controlado con placebo en 3069 adultos de 72 a 96n años, llevado a cabo en 6 centros de USA entre los años 2000 y 2008, con un seguimiento medio de 6,1 años. Los resultados han demostrado que el uso de G. biloba, 120 mg/x2/día, no enlentece el declinar cognitivo en los adultos ancianos normales' y con deterioro cognitivo leve (127), lo que permite concluir que el G. biloba no es eficaz en la prevención de la demencia.

Insulina y antidiabéticos

La EA también se ha asociado a la diabetes y a los diferentes componentes del sindrome X: hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hiperglicemia, resistencia a la insulina y obesidad. Los niveles elevados de insulina en plasma se correlaciona con niveles bajos en el sistema nervioso central (SNC), probablemente por una regulación en los receptores de transporte de insulina en las células endoteliales de la barrera hematoencefálica (BHE). Los pacientes con EA tienen niveles bajos de insulina en LCR y si se le administra insulina endovenosa (ev), presentan una mejoría en la memoria. Pero la vía ev u otra vía sistémica no es recomendable por el riesgo de hipoglicemias. En el ICAT de Madrid, se presentó un estudio en 25 pacientes con EA leve o DCL amnésico, controlado con placebo, en el que se administraba insulina inhalada (20UI) durante 3 semanas. La seguridad fue buena, sin alteraciones en las insulinemias ni glicemias plasmáticas, aunque sí en los niveles de BA y cortisol. El grupo tratado presentó mejor rendimiento en la memoria verbal de forma significativa,

que se atenuaba en el grupo de pacientes con mayor edad (60).

Algunos antidiabéticos orales derivados tiazolidina como la rosiglitazona o pioglitazona, actúan como agonistas de los receptores nucleares PPAR-gamma: regulando enzimas del metabolismo lipídico, inhibiendo la expresión genética proinflamatoria y aumentando la sensibilidad a la insulina. La rosiglitazona atenuó el déficit de memoria y de aprendizaje en ratones transgénicos (61). Sin embargo, en un estudio con 511 pacientes con EA no diabéticos y MMSE entre 16-26, no mostró diferencias significativas en el ADAS cog, NPI o CIBIC tras 26 semanas de tratamiento en monoterapia (estudio doble ciego, controlado con placebo y con diferentes dosis 2,4 y 8mg/d). Pero al analizar los diferentes grupos en función del APOE, detectaron que aquellos sin ningún alelo APOE4 y con 8 mg diarios de rosiglitazona, presentaban mejoría en el CIBIC, en el irritabilidad/labilidad (NPI) y en el reconocimiento de palabras (ADAS cog) (62). Recientemente, el Comité para Productos Médicos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha suspendido el uso del antidiabético Avandia (rosiglitazona) para Europa, porque "sus beneficios ya no superan a sus riesgos de problemas cardiovasculares" (EMEA, Septiembre 2010).

Otro ensayo con pioglitazona, randomizado, doble ciego y controlado, en 29 pacientes con EA no diabéticos, se observó edemas en el 28,6% del grupo tratado, sin mejoría en las escalas cognitivas, de conducta o funcionales(63).

La diabetes y la EA son dos enfermedades relacionadas con el envejecimiento, ambas con una prevalencia en ascenso, y en numerosos estudios se ha evidenciado como la diabetes condiciona un incremento del riesgo de padecer EA en comparación a los individuos sanos. Los mecanismos biológicos subyacen en la relación entre la diabetes y la EA todavía no se han desentrañado, si bien conocemos que ambas enfermedades comparten, entre otros mecanismos patogénicos, el procesamiento anormal de proteínas, anomalías de la señalización de la insulina, alteración del metabolismo de la glucosa, estrés oxidativo y la activación de proteínas inflamatorias (128).

TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS

Terapias modificadoras de la enfermedad

La demostración de que era posible disminuir la concentración cerebral de amiloide en ratones transgénicos que expresaban una mutación de la Proteína Precursora de Amiloide (PPA) mediante la inmunización (vacunación), dio lugar hace 10 años a llevar a cabo el primer ensayo clínico con el objetivo era eliminar el amiloide cerebral en EA leves a moderados. La presentación de encefalitis inmunomediadas hizo suspender el estudio. seguimiento de estos pacientes después de más de 5 años de la inmunización y el estudio patológico de algunos de ellos que habían fallecido posteriormente, por causas ajenas a la vacunación y con tasas de Ac séricos elevados, puso de manifiesto que la disminución del amiloide fibrilar cerebral que apareció en estos enfermos correspondían con ninguna mejoría clínica.

En todo caso, distintas industrias farmacéuticas han diseñado nuevas inmunoterapias, encaminadas a obviar el cuadro de edema cerebral y microhemorragias que aparecen en los modelos experimentales tratados con inmunoterapia activa y pasiva. Por el momento, siguen en activo varios estudios en fase III, tanto de vacuna, como con anticuerpos anti-amioide, que en el mejor de los casos podrán demostrar su eficacia no antes de un periodo de unos 5 años y con indicaciones muy restrictivas (ausencia de APOEe4, ausencia de lesiones vasculares relevantes o presencia de microhemorragias) lo que podrá beneficiar a un grupo seguramente inferior al 5% de los enfermos.

Otro tipo de fármacos antiamiloide son aquellos que, basado en el conocimiento del metabolismo de la PPA, se pretende bloquear las enzimas Beta y Gamma secretasas que ejercen como pasos necesarios para que la generación de b-péptidos, que en forma de oligómeros bloquean la actividad sináptica y a través de su agregación forman las placas seniles. A pesar de los prometedores resultados de los ensayos clínicos en fase II, estos fármacos no han demostrado la eficacia esperada en las fases III.

Tratamiento antibeta amiloide

La principal hipótesis de la EA es la cascada amiloide, es la más estudiada en busca de posibles dianas terapéuticas. Los objetivos son disminuir la formación del BA, su agregación y aumentar su eliminación.

1) Disminución de su formación:

El primer paso para la formación del péptido BA 40 y 42, es la unión con BACE. Los ratones Knockout para BACE1 tienen un fenotipo normal (64) con una importante reducción de los niveles de BA, por lo su inhibición podría ser viable y efectiva. El lugar de unión de BACE con el APP es muy amplio, ello representa una dificultad: encontrar una molécula lo suficientemente pequeña para que cruce la BHE pero lo suficientemente potente para unirse de forma estable a BACE como para poder inhibirlo, esto se ha conseguido a través de una nanomolécula (2434074) cuya estructura por rayos X co-cristaliza con BACE, poniendo en evidencia su potencia de unión y capacidad de cruzar la BHE(65) y por otro lado a través de anticuerpos (Ac) (66), en concreto los Ac antimemapsina-2. In vitro, demostraron una reducción en la producción de BA dosis dependiente. En ratones transgénicos (Tg2565) de 3 y 10 meses, una inmunización activa con memapsina-2 disminuyó el BA en plasma y el número y tamaño de las placas en el cerebro, hallándose Ac tanto en LCR como en parénquima, concretamente en cíngulo y en el área CA2 de hipocampo(67)

Otra forma de reducir la producción BA es potenciar la vía no amiloidegénica del APP a través de aumentar la activad de alfa-secretasa. Este es el mecanismo atribuido a las estatinas. Los activadores de la proteinquinasa C tienen esta actividad pero la seguridad por el momento no es la adecuada debido a un efecto pro-neoplásico que se está intentando corregir (68).

Pero sin duda la principal diana ha sido el complejo gamasecretasa, uno de los motivos es que mutaciones en uno de sus componentes (presenilinas) por sí solas producen EA. Inicialmente. los inhibidores interaccionaban con NOTCH, otro componente del principalmente complejo, produciendo toxicidad gastrointestinal. Se han desarrollado fármacos que inhiben exclusivamente a la gamma-secretasa como el Flurbirpofen (comentado anteriormente) (69). Más recientemente, MK-0752 está en fase I, demostrando seguridad en adultos jóvenes y disminución de los niveles de AB1-40 en LCR, sin embargo en plasma tiene un efecto paradójico, inicialmente produce una reducción y posteriormente un incremento de los niveles que ocasionalmente son mayores al de base (70).

2) Disminuir su agregación:

Aunque cada vez hay más evidencias que sugieren que las formas oligoméricas son más tóxicas que las formas fibrilares de BA (71), la placa amiloide es una de las principales características de la EA, a la que se le ha atribuido actividades neurotóxicas y dirigido esfuerzos

para evitar su formación y favorecer su eliminación. En la agregación del BA participan la forma beta-plegada del péptido BA, glicosaminoglicanos, fosfatidilinositoles y metales pesados entre otros.

El tramiprosato (Alzhemed) es el fármaco en una fase más avanzada, es un mimético de los glicosaminoglicanos que reduce la fibrilación in vitro y reduce el BA soluble y fibrilar en ratones trasngénicos (72). En un estudio fase II, mostró seguridad y tolerabilidad; en LCR un descenso de AB42 y en la fase abierta, estabilidad en la cognición (73). Desafortunadamente, el ensayo en la fase III con más de 1000 pacientes con EA leve o moderada y dosis estables de anticolinesterásico, de 18 meses de duración fue negativo y el fármaco ha sido retirado de la investigación en EA.

Los estereoisómeros de ciclohexanehexol compiten en la unión entre los fosfatidilinositoles y el BA inhibiendo su agregación. En ratones transgénicos han demostrado mejoría en supervivencia, cognición y número de sinapsis y disminución del tamaño de placas y de células inflamatorias (74).

La fibrilación del péptido BA está influenciada por metales pesados y la unión con algunos de ellos producen radicales libres, así que los quelantes de estos iones pueden interferir tanto en la fibrilación como en la toxicidad, esto se demostró in vitro con el clioquinol (antiparasitario) e in vivo disminuyó la carga de amiloide cerebral en ratones transgénicos. Se realizó un ensayo fase II, aleatorizado y controlado con placebo, en pacientes con EA leve o moderada, que mostró tener resultados positivos en la cognición y cambios del BA en el plasma (75). Pero el clioquinol tiene una toxicidad sobre el nervio óptico, por lo que se están desarrollando nuevos derivados como el PBT-2, con similar actividad, que en un ensayo fase I mostró

buena tolerancia y menores efectos secundarios tanto en adultos jóvenes como en sujetos de más edad. Pendiente de iniciar fase 2 (76).

Se ha desarrollado un Ac (ACI-01-Ab7), que está dirigido a impedir el plegamiento del péptido BA-42 en su forma beta-plegada, con lo que se bloquea uno de los pasos iniciales para su fibrilación. En los ratones APP, este Ac produjo una disminución de los niveles de AB 1-40 y un aumento significativo de la memoria (77).

Otra forma de dificultar su fibrilación es a través de fagos con forma filamentosa (900x7nm) que in vitro han demostrado propiedades antiagregantes que desaparecían al modificarle su estructura y adquirir una más esférica. Los fagos filamentosos son estructuras membranosas con alta permeabilidad que contienen una cadena de DNA cubierta por proteínas, son secretados por células bacterianas infectadas por partículas víricas, con lo que además podrían ser usados como vectores y transportar anticuerpos para la administración de vacunas. La administración repetida de fagos filamentosos solos o con Ac anti-BA, ha demostrado una eficacia tanto en la reducción de la carga del BA como en una mejoría de las funciones cognitivas en ratones transgénicos (78).

3) Aumentar su eliminación:

La eliminación del BA se puede realizar aumentando la actividad de enzimas que lo degraden, favoreciendo su fagocitosis, como es el caso de las vacunas o bien incrementando su "transporte" fuera del SNC.

a) Inmunización: Activa:

La inmunización activa con partículas de BA en diferentes modelos de ratones transgénicos disminuye la carga de BA y mejoría en la cognición(79). Se realizó un ensayo clínico fase 2 (AN1792), multicéntrico, doble ciego, que incluyó a 372 enfermos con EA, a 300 se les administró AN1792 (agregados AB42 y advuvante) y al resto suero salino. La duración inicial era de 12 administraciones de la vacuna y con medidas de cognición (CDR) y cambios volumétricos en RM como variables primarias. El 6% de los pacientes presentaron meningitis aséptica como efecto adverso severo e inesperado, por lo que el estudio se finalizó precozmente(80). Al analizar los datos se hallaron resultado interesantes: el 19.7% de los pacientes inmunizados, alcanzaron niveles de Ac contra BA-42; de los pacientes que presentaron meningoencefalitis 5/18 no tenían Ac elevados; aquellos pacientes con títulos altos de Ac mostraron una leve mejoría en la memoria, aunque no hubo cambios en la variable principal de cognición (81) y paradójicamente en los pacientes respondedores, la RM mostró una disminución en el tamaño cerebral y un aumento de los ventrículos respecto al estado basal, cuya causa se desconoce (82). En las autopsias realizadas en algunos de los pacientes que habían desarrollado meningoencefalitis se observó una disminución depósito de BA y de placas seniles con una importante respuesta inflamatoria mediada por células T (83-84). No se ha realizado seguimiento de los pacientes que participaron en este estudio para valorar los efectos a largo plazo, salvo en la cohorte de Zurich, donde han observado que aquellos pacientes que generaron anticuerpos presentan un declive significativamente más lento en funciones cognitivas y en actividades de la vida diaria.

El objetivo principal en el desarrollo de la nuevas vacunas es la de disminuir la reacción inflamatoria. Para ello se ha reducido el parte C terminal del BA, como en la vacuna CAD106, que ha demostrado mantener la capacidad de formación de Ac en diferentes modelos animales que reconocen los depósitos de BA en tejido cerebral y de reducir la toxicidad de formas oligoméricas y fibrilares de BA in vitro. En modelos animales APP reduce las placas amiloides sin presentar microhemorragias ni reacciones immunes adversas. Está siendo estudiado en fase 1 en humanos(85).

Otra forma de reducir la reacción inflamatoria es con copias de DNA que codifican BA y de otras proteínas como epítopos de linfocitos T o citoquinas, que permitan una mejor modulación de la respuesta inmune (86).

Pasiva:

La administración de Acs presenta una serie de ventajas ya que las reacciones suelen ser más seguras, no suelen producir respuesta T y los Acs son dirigidos contra epítopos más específicos. Pero la gran desventaja es la duración, precisando administraciones periódicas.

Se han realizado dos estudios pilotos con inmunoglobulina endovenosa humana (Igiv) en 8 pacientes con EA leve o moderada. La administración ha sido mensual o bimensual durante 6 meses, con una buena seguridad, aumento de los títulos de Ac contra BA en plasma, promoción del clearance del BA del LCR y mejoría de los síntomas cognitivos (valorados por un aumento del MMSE de 2,75 puntos) (87). Pero cuando el tratamiento cesaba a los 3 meses la función cognitiva retornaba al estado basal. Se realizó una extensión del estudio, administrándose 1g/kg/2semanas durantes 3 primeros meses y posteriormente 0.4mg/kg/2semanas durante los 6 meses siguientes observándose una

estabilización del declive (medido con MMSE) observado tras el periodo de limpieza del fármaco (88).

Los Acs monoclonales contra BA disminuyen la carga de BA en ratones transgénicos (89) pero dosis altas y (administración semanal) frecuentes se microhemorragias en ratones de edad avanazada, que se localizan en vasos con acúmulo de BA. Dada la alta frecuencia de angiopatía amiloidea en gente mayor y con EA hay que vigilar mucho su seguridad (90), para ello se ha realizado un ensayo con 1 sola administración de Acs a diferentes dosis sin presentar alteraciones en la RM. Como efectos secundarios 2/4 pacientes a la mayor dosis presentaron vértigo durante menos de 2 horas tras la infusión. No se produjeron cambios cognitivos (ADAScog) y los niveles de BA presentaron un aumento dosis dependiente en LCR pero sobretodo en plasma (91).

Existen anticuerpos dirigidos a los diferentes oligómeros de BA, realizados con anticuerpos selectivos protofibrillas, que han demostrado disminución de la toxicidad in vitro y de la carga de placas AB en los cerebros de los ratones transgénicos (92). Otro estudio dirigido a formas oligoméricas de BA también mostró los mismos resultados con la diferencia de que los anticuerpos no inducían respuesta inflamatoria al no tener el fragmento FC (93). El fragmento C se puede inactivar con su deglicosilación, manteniéndose la reducción del BA y las mejorías en cognición, y con menor cantidad de microsangrados (94).

Otro estudio en el que se administró adenovirus con 1 cadena de DNA que codifica Acs contra BA sin fragmento C demostró un descenso del BA cerebral y expresión del anticuerpo antiamiloide en hipocampo al año de la hipocampo (95).

4) Otros sistemas de inmunización:

Se están desarrollando otros sistemas de inmunización que no sean dependientes de anticuerpos y que produzcan activación de la microglia, como sistema de eliminación del BA. En un estudio realizado con protollina (proteosoma adyuvante) más acetato de glatiramero (usado en esclerosis múltiple) intranasal, se les administraba semanalmente a ratones transgénicos (APP-JCE) y se obtuvo un descenso del BA soluble e insoluble asociados a un aumento en los niveles de BA plasmáticos, tras el uso crónico. No se observaron diferencias significativas en la activación de microglia. Anteriormente el mismo grupo demostrado en ratones transgénicos APP, que se producía un aumento de la microglia alrededor de las fibras de BA, por lo que concluyen que probablemente una vez se haya producido una eliminación de las fibras de BA, se produce una regulación inhibitoria de la activación de la microglia (96-97).

En conclusión, la inmunización en la EA es un campo emergente y prometedor pero hay que ir con cautela a la hora de crear expectativas esperanzadoras (98).

5) Enzimas que contribuyen a su eliminación.

La proteína receptora de lipoproteínas de baja densidad tipo 1 (LRP-1) es la encargada de transportar el BA fuera del SNC. La neprisilina y el enzima degradador de insulina (IDE), son dos endopetidasas que degradan la BA y cuyo aumento de actividad en ratones transgénicos reduce los niveles de BA cerebrales y la carga de placas seniles (99).

Un estudio realizado con ratones homozigotos APP de 2 meses de edad, en los que se les inyectaba leucocitos ev, que expresaban neprisilina activa vs inactiva. La expresión de neprisilina en los leucocitos disminuyó a los 4 meses. Aquellos ratones en los que presentaban la forma activa de neprisilina, presentaban un importante disminución de los depósitos de BA respecto a aquéllos con forma inactiva. Este estudio demuestra que el uso de neprilina periférica podría ser una diana terapéutica en la EA (100).

TRATAMIENTO ANTIFOSFORILACIÓN, ANTIGSK3.

Se ha demostrado que la disminución de BA soluble por inmunización (activa o pasiva), no influye en las funciones cognitivas, sin embargo si se asocia a la disminución de TAU soluble, sí que disminuye el declive cognitivo de ratones transgénicos (101).

La formación de "Ovillos Neurofibrilares" o (ON), un los pilares patológicos de la EA, está implicada directamente con el desarrollo de la demencia. La hiperfosforilización de la proteína tau asociada su consiguiente modificación translacional (glicoxilación, ubiquitinización) da lugar a la formación de los pares de filamentos helicoidales (PFH), el mayor constituyente de ON. Entre las distintas proteínas kinasas involucradas en el proceso de hiperfosforilización de la tau, destaca una kinasa serina/treonina, la GSK3, que se ha visto juega un papel principal en la foforilización aberrante de la tau que conduce a la formación de PFH y a la neurodegeneración en la EA. El objetivo sería reducir la hiperfosforilación de tau al inhibir las quinasas, no tanto al aumentar la actividad de las fosfatasas ya que presentan mayor regulación, pero es probable que la inhibición de una quinasa aislada sea insuficiente.

Estudios in vivo señalan el papel fundamental de la GSK3 en el inicio de la aparición patológica de los ON, lo que sugiere que la inhibición de la via GSK3 al condicionar un enlentecimiento en la formación de ON y de la neurodegeneración en la EA puede ser otra alternativa terapéutica en el futuro (102).

El litio a dosis terapéuticas puede inhibir GSK-3 y reducir el acúmulo de los péptidos AB en ratones transgénicos APP (103). En un estudio observacional, que incluyó a 1423 pacientes de un centro psiquiátrico, no

institucionalizados, se detectó una asociación significativa, entre haber sido tratado con litio y mejores puntuaciones en le MMSE (104) Pero por otro lado, otro estudio observacional que comparaba a pacientes con trastorno bipolar, mostró que los pacientes que tomaban litio tenían mayor riesgo de diagnóstico de demencia que aquellos que no tomaban (105). Todos estos datos apuntan hacia una posible acción del litio, pero son precisos más estudios para saber si su uso crónico es seguro y si es capaz de prevenir la hiperfosforilación de TAU, su depósito y si es capaz de revertir sus síntomas una vez ya esté establecido.

Otro fármaco de interés en la patología TAU es el AF267B, agonista muscarínico de los Receptores M1, que produce un aumento de los fragmentos alfa del APP, disminuye los niveles de AB y de TAU fosforilada y bloquea la neurotoxicidad de BA in vitro, vía quinasas a través de este receptor M1. También en ratones triple transgénicos, presenta efectos beneficiosos cognitivos y reduce la patología AB y TAU en el cortex y en el hipocampo (no en la amigdala). Estos datos son esperanzadores, pendientes de la realización de ensayos clínicos (106).

Otra molécula está estudio que en thiadiazolidindiona, inhibidor competetivo no-ATP GSK3. Su administración oral y prolongada en ratones transgénicos que sobrexpresan GSK3, produce un descenso significativo de la fosforilación de TAU en hipocampo y córtex. En dobles transgénicos APP-PS1 tras dos meses de mejora la cognición administración reconocimiento) y produce una disminución de la carga de placas de BA en hipocampo y córtex (107).

La inmunización activa con péptidos fosfo-tau vs placebo inyectados intraperitonealmente en ratones transgénicos TAU (homozigotos P301L) mostró una respuesta inmunológica asociada a una reducción de TAU agregada, no la forma soluble en los ratones tratados, con mejorías significativas en las tareas sensitivo-motoras realizadas(108).

Se esta ensayando con la inhibición de las siguientes quinasas CDK5 y GSK-3B.

FACTORES NEUROTRÓFICOS

Uno de los cambios patológicos más característico de la EA es la degeneración de las células colinérgicas del nucleo basal de Meynert (NBM). La protección o regeneración de estas células ha constituido uno de los principales focos de investigación, habiéndose demostrado que estas neuronas son las más sensibles del SNC al factor de crecimiento neuronal (NGF). Se ha postulado que la alteración en el sistema de transporte retrógrado del NGF puede dar lugar a una reducción de la biodisponibilidad de NGF, a la disfunción colinérgica y a la neurodegeración. Los estudios recientes que muestran un descenso en la expresión de NGF en el NBM, a la vez que un incremento de NGF y de proteína pro-NGF en la corteza cerebral y en el hipocampo de EA, asociado a un descenso de expresión de receptores TrkA, son consistentes con la hipótesis del transporte defectuoso del NGF. Son numerosos los equipos que están investigando el papel terapéutico que podrán jugar el NGF (109) y el pro-NGF, si bien, cabe destacar el estudio en fase I, desarrollado en la Universidad de California, en el que se han implantado fibroblastos autólogos genéticamente modificados para expresar NGF en ambos o en un solo NBM de ocho enfermos de Alzheimer. Los dos primeros pacientes fueron sedados, no anestesiados, presentando hemorragias al moverse durante la intervención. Posteriormente, anestesiaron a todos los pacientes y no presentaron más efectos adversos, ni tras un seguimiento de 4 años. Al tratarse de un estudio abierto no controlado, como variables cognitivas observan que se reducción en el declinar aproximadamente del 50% en aquellos pacientes con inyección bilateral. Han observado un incremento de la actividad medida con 18-fluorodeoxyglucosa en PET seriados, en aquellas regiones que son inervadas por el NBM. Disponemos de información anatomopatológica,

procedente de uno de los pacientes con hemorragia cerebral que murió a las 5 semanas de la intervención, mostró una importante expresión del gen del NGF, con signos de leve inflamación y la presencia de nuevos axones alrededor del sitio transplantado, colinérgicos demostrando que las neuronas de pacientes ancianos y con Alzheimer podían responder a factores tróficos. Pero la producción de NGF no es constante ni para siempre, se espera un pico de expresión entre los 6-18m. En el momento actual está en desarrollo un estudio en fase I con NGF transportado por vectores adenovirus con el objetivo que sea más simple y que la liberacion del NGF sea más prolongada y la fase 2 de este estudio con la implantación quirúrgica en 50 pacientes con controles (110).

En la EA, la edad avanzada, el deterioro cognitivo se asocian a bajos niveles de IGF-1 (insulin-like growth factor) y otros factores tróficos (FGF-2, VEFG, SGZ). En un reciente ensayo randomizado, controlado y doble ciego, con un componente (MK-0667) que induce la secreción de IGF-1, se incluyeron a 563 paciente con EA leve-moderada durante un año, si bien demostró un aumento de los niveles del IGF-1 en un 60% en el plasma, no presentaron mejorías significativas en ninguna de las escalas administradas (111)

EN la actualidad se está investigando en la identificación de otros factores neurotróficos como posibles dianas terapéuticas y en la forma de cruzar la BHE de forma segura y más estable.

TRATAMIENTOS MIXTOS:

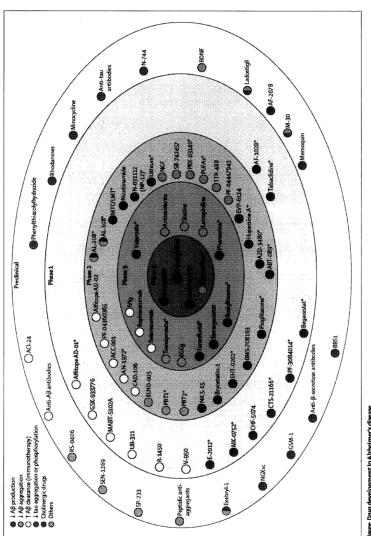
Algunos tratamientos como PRX-03140 que es un agonista parcial 5-HT4 (112) o como la fenserina (o derivados) (113) que es un inhibidor no competitivo de la tratamiento acetilcolinesterasa. son mixtos. actividad directa sobre la acetilcolina con lo cuál podríamos considerarlos sintomáticos, pero modifican el procesamiento de APP con lo que también tienen un posible efecto modificador de la enfermedad, están siendo estudiados pero podrían ser una buena estrategia terapéutica para la EA.

Mangialasche F. development Lancet Neurol 2010; 9:702-16

En un magnífico trabajo de revisión, en julio 2010 el equipo de Bengt Winblat ha mostrado gráficamente el enorme esfuerzo de investigación farmacológica que se está desarrollando en el campo del tratamiento farmacológico de la EA (132).

Llama la atención como, solamente después de unos pocos meses de su publicación, varios de los fármacos que estaban en fase III ha sido retirados y su investigación suspendida, como lo han sido: Tramiprosate, Tarenflurbil, Semagacestat, Rosiglitazona. Ello pone de manifiesto la gran dificultad que sigue existiendo para poder hacer el paso de los ensayos de fase III a la aprobación para el uso humano en todos aquellos fármacos que originalmente se han diseñado para cambiar el curso clínico de la EA.

Mangialasche F. development Lancet Neurol 2010; 9:702-16



Hagre Drug development in A khelmer's disease
Though being investigated for Akhelmer's disease therapy, reported according to the most advanced phase of study and main therapeut k properties (including data from studies in vitro and animal mode). But the sease therapy, reported according to the most advanced phase of studies in vitro and the sease therapy studies in vitro and the sease therapy reported according to the most according to the sease therapy thindentium.

MTC-methythioninium chlorides NGF-nerve growth factor. NGSxc-NGS series compounds. PUFAs-polyonsaturated fatty acids. GSM-y-secretes modulation. RT-randomised controlled trial. "RCTs in Alzheimer's disease not ongoing. †Drugs approved for the treatment of Alzheimer's disease.

CONCLUSIONES

Seguimos estando lejos. Los estudios observacionales ponen en evidencia que determinados hábitos dietéticos o fármacos en edades medias de la vida podrían ser beneficiosos. Pero, ¿durante cuánto tiempo? ¿A quién? ¿Qué coste económico tendría? ¿Qué seguridad?

El DCL amnésico se considera una forma prodrómica de la EA, pero a pesar que muchos estudios sugieren el tratamiento precoz para evitar o prevenir la conversión a demencia, no hay evidencia científica para recomendar el uso de ninguno de estos fármacos en esta fase. ¿será porque ya es demasiado tarde? ¿Quizás los estudios no son lo suficiente prolongados?

El desarrollo de tratamientos específicos abren un campo muy prometedor, pero plantean otras preguntas, ¿debemos tratar igual a un paciente con una mutación p.e. de la presenilina que a otro cuya causa se desconoce? ¿Cuantos medicamentos tomará un mismo paciente?

Tras esta revisión, la sensación es que existe una gran cantidad de grupos trabajando con el fin de entender la EA y encontrar soluciones para frenarla o evitarla. Muchas de las terapias que se están ensayando en el momento actual (vacunas "a la carta" , fibroblastos en NBM que expresan NGF, leucocitos que expresan neprisilina, etc) no eran imaginables hace 10 años, por lo tanto ¿por qué no creer que llegaremos a curar la enfermedad de Alzheimer?.

Los estudios PET-PIB han sido fundamentales para establecer un nuevo paradigma fisiopatológico, en el que el depósito de amiloide es el heraldo de la enfermedad, y que puede aparecer muchos años antes que se inicie la batalla de la neurodegeneración, entendida por la hiperfosforili-

zación de la proteína Tau y la correspondiente alteración de la función de los microtúbulos con la consiguiente disfunción y muerte neuronal. Todos estos avances en la comprensión de los mecanismos moleculares de la EA, se han visto acompañados por la coincidencia temporal con del descubrimiento de las proteínas TDP-43 y FUS que han permitido completar la clasificación nosológica de las Demencias Lobulares Frontotemporales.

Muy pronto cambiaremos la forma de expresarnos al referirnos a las demencias. Deberemos hablar proteinopatías, ya que esto nos coloca en un plano positivo, dado que implícitamente estamos dejando a las enfermedades neurodegenerativas en un segundo plano, como un estadio posterior y secundario al depósito inicial de proteínas. Este estado de "proteinopatía" será aquel en el que existirá un biomarcador capaz de demostrar la presencia dichas proteínas en nuestro organismo, pero en una etapa en la que no ha habido alteración estructural, ni funcional de las células dianas de la neurodegeneración. La disponibilidad de biomarcadores sensibles y específicos para la detección de las proteínas anormales y el correspondiente tratamiento para su eliminación dará lugar a la tan ansiada desaparición de las enfermedades neurodegenerativas.

Probablemente podremos identificar rápidamente aquellos que tienen el mayor riesgo de padecer la EA, que son los casos hereditarios secundarios a mutaciones monogénicas (representan el 1% de los casos de EA) y de forma específica bloquear el depósito de la proteína que su mutación les condicionaría. Sin embargo, en la forma compleja de la enfermedad, en la que juega un papel patogénico relevante la combinación los distintos factores de riesgo genético y ambientales (son el 99% de los pacientes), será la implementación de dietas y hábitos

saludables la que permitirá que en la población exista un descenso de las proteinopatías y como consecuencia, la desaparición de las enfermedades neurodegenerativas. En todo caso, cada uno de los avances que se ha llevado a cabo ha sido el fruto del trabajo en equipo y de la colaboración de equipos de distintas especialidades, carreras y profesiones. En esta Reial Acadèmia de Doctors, crisol de cultura i ciencia, ya me he sentido reconocido y estimado por el equipo. Espero hacerme merecedor de su compañía, a partir de ahora y cada día. Muchas gracias.

BIBLIOGRAFÍA

- 1. Leblanc ES, Janowsky J, Chan B, Nelson HD. Hormone Replacement Therapy and Cognition. Systematic Review and meta-analysis. JAMA 2001;285:1489-1499.
- 2. Goodman Y, Bruce AJ, Cheng B, Mattson MP. Estrogens attenuate and corticosterone exacerbates excitotoxicity, oxidative injury and amykiud betapeptide toxicity in hippocampal neurons. J Neurochem 1996;66:1836-1844.
- 3. Stampfer M, Colditz G. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assesment of the epidemiologic evidence. Prev Med 1991;20:47-63.
- 4. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, Van Dyck CH, Sano M, Doody R, Koss E, Pfeiffer E, Jin S, Gamst A, Grundmand M, Thomas R, Thal LJ for yhe Alzheimer's Disease Cooperative Study. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer Disease. A Randomized Controlled Trial. JAMA 2000;283:1007-1015.
- 5. The Women's Helth Iniciative Steering Comittee. Effects oj conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Iniciative Randomized Controlled trial. JAMA 2004;291:1701-1712.
- 6. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, Hsia J, Margolis KL, Hogan PE, Wallace R, Dailey M, Freeman R, Hays J, for the Women's Health Iniciative Memory Study Investigators. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women. Women's Health iniciative Memory Study. JAMA 2004;291:2959-2968.

- 7. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp, SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanik ML, Hendrix SL, Lewys CE, Masaki K, Coker LH, for thr Women's Health Iniciative Memory Study Investigator. Conugated equine estrogens and incidence of probable deentia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. JAMA 2004;291:2947-2958.
- 8. Casadesus G, Puig ER, Webber KM, Atwood CS, Escuer MC, Bowen RL, Perry G, Smith MA. Targeting gonadotropins: an alternative option for Alzheimer disease treatment. Jbiomed Biotechnol 2006;2006(3):39508
- 9. Casadesus G, Webber KM, Atwood CS, Pappolla MA, Perry G, Bowen RL, Smith MA. Luteinizing hormone modulates cognition and amyloid-beta deposition in Alzheimer APP transgenic mice. Biochim Biophys Acta. 2006 Apr;1762(4):447-52.
- 10. Mount C, Downton C. Alzheimer disease: progress or profit?. Nat Med. 2006 Jul;12(7):780-4.
- 11. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG: Arthitis and antinflamatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. Neurology 1996;47:425-432.
- 12. Reines SA, Block GA, Morris JC, Liu G, Nessly ML, Lines CR, Norman BA, Baranak CC; Rofecoxib Protocol 091 Study Group. Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomized, blinded, controlled study. Neurology. 2004 Jan 13;62(1):66-71.
- 13. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis KL, Farlow MR, Jin S, Thomas RG, Thal LJ; Alzheimer's Disease Cooperative Study. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. JAMA. 2003 Jun 4;289(21):2819-26.

- 14. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, Berry DL, McGeer PL, Kaszniak AW, Zalinski J, Cofield M, Mansukhani L, Willson P, et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. Neurology. 1993 Aug;43(8):1609-11.
- 15. Scharf S, Mander A, Ugoni A, Vajda F, Christophidis N. double-blind, placebo-controlled trial of diclofenac/misoprostol in Alzheimer's disease. Neurology. 1999 Jul 13;53(1):197-201.
- 16. Aisen PS, Davis KL, Berg JD, Schafer K, Campbell K, Thomas RG, Weinwe MF, Sano M, Grundmand M, Thal LJ; A randomized controlled trial of prednisone in Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease Cooperative Study. Neurology 2000 Feb 8;54(3):588-93.
- 17. Van Gool WA, Weinstein HC, Scheltens P, Walstra GJ;Effect of hydroxicloroquine on progression of dementia in early Alzheimer's disease:an 18 month randomised, double blind, placebo controlled study. Lancet 2001 Aug 11;358(9280)455-60.
- 18. Weggen S, Eriksen JL, Das P, Sagi SA, Wang R, Pietrzik CU, Findlay KA, Smith TE, Murphy MP, Bulter T, Kang DE, Marquez-Sterling N, Golde TE, Koo EH: A subset of NSAIDs lower amyloidogenic AB42 independently of cyclooxygenase activiy. Nature 2001; 414:212-216.
- 19. Wyss-Coray T; Inflamation in Alzheimer disease:driving force, bystander or beneficial response?; Nature Medicine 2006;12(9):1005-1015.
- 20. Dvir E, Friedman HE, Lee JY, Koh JY, Raz S, Shapiro I, Hofflan A, Dahan A, Rosenberg G, Angel I, Kozak A, Duvdevani R. A novel phospholipid derivate of indometacin, DP-155 [mixture of 1-Steroyl and 1-Palmitoyl-2-{6-[1-(p-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-3-indolylacetamido]hexanoyl}-sn-glycero-3-phosophatidyl Choline], shows superior safety and

- similar efficacy in reducing brain amyloid beta in an Alzheimer's Disease model. J Pharmacol Exp Ther. 2006 Sep;318(3):1248-56.
- 21. Peretto I, Radaelli S, Parini C, Zandi M, Raveglia LF, Dondio G, Fontanella L, Misiano P, Bigogno C, Rizzi A, Riccardi B, Biscaioli M, Marchetti S, Puccini P, Catinella S, Rondelli I, Cenacchi V, Bolzoni PT, Caruso P, Villetti G, Facchinetti F, Del Giudice E, Moretto N, Imbimbo BP. Synthesis and biological activity of flurbiprofen analogues as selective inhibitors of beta-amyloid(1)(-)(42) secretion. J Med Chem. 2005 Sep 8;48(18):5705-20.
- 22. Wilcock GK, Black SA, Haworth J, Hendrix SB, Laughlin M, Zavitz KH, Christensen D, Bass S, Swabb E; Efficay and safety of MPC-7869 (R-Flurbiprofen), a selective AB42-lowering agent, in alzheimer's disease: results of a 12-month phase 2 trial and 1 year follow-on Study. Alzheimer's and dementia the journal of the Alzheimer's association 2006 jul;volume 2, issue 3 suppl 1:S512.
- 23. Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. Neurology. 1997 Mar;48(3):626-32.
- 24. in t' Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Launer LJ, van Duijn CM, Stijnen T, Breteler MM, Stricker BH. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2001 Nov 22;345(21):1515-21.
- 25. Thal LJ, Ferris SH, Kirby L, Block GA, Lines CR, Yuen E, Assaid C, Nessly ML, Norman BA, Baranak CC, Reines SA; Rofecoxib Protocol 078 study group. A randomized, double-blind, study of rofecoxib in patients with mild cognitive impairment. Neuropsychopharmacology. 2005 Jun;30(6):1204-15.
- 26. Gomez-isla T, Blesa R, Boada M, Clarimon J, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled-

- Trial of Triflusal in Mild Cognitive Impairment: the TRIMCI study. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2008 January/March;22(1):21-29
- 27. Couzin J; Clinicals Trials. Nail-biting time for trials of . COX-2 drugs. Science 2004 Dec 3;306(5702):1673-5.
- 28. Freund-Levi Y, Erikdotter-Jonhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxen-Irving G,Garlind A, Vedin I, Vessby B, Wahlund L, Palmblad J. Omega 3 Fatty Acid Treatment in 174 patinets with mild to koderate Alzheimer Disease: Omega AD Study. A Randomized Double-blind trial. Arch Neurol. 2006;63:1402-1408.
- 29. Patel NV, Gordon MN, Connor KE, Good RA, Engelman RW, Mason J, Morgan DG, Morgan TE, Finch CE. Caloric restriction attenuates Abeta-deposition in Alzheimer transgenic models. Neurobiol Aging. 2005 Jul;26(7):995-1000.
- 30. Sparks DL, Hunsaker JC, Scheff SW, Kryscio RJ, Henson JL, Markesbery WR. Cortical senile plaques in coronoary artery disease, aging and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 1990;11:601-7.
- 31. Sparks DL, Scheff SW, Hunsaker JC III, Liu H, Landers T, Gross DR. Induction of Alzheimer-like B-amyloid immunoreactivity in the brains of rabbits with dietary cholesterol. Exp Neurol 1994;126:88-94.
- 32. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P, Tuomilehto J, Nissinen A. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. Neuroepidemiology 1998;17(1):14-20.
- 33. Moroney JT, Tang MX, Berglund L, Small S, Merchant C, Bell K, Stern Y, Mayeux R.Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. JAMA. 1999 Jul 21;282(3):254-60.
- 34. Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function

- in older women. Arch Neurol. 2002 Mar;59(3):378-84.
- 35. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. Lancet. 2000 Nov 11;356(9242):1627-31. Erratum in: Lancet 2001 Feb 17;357(9255):562.
- 36. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methyglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. Arch Neurol. 2000 Oct;57(10):1439-43.
- 37. Zamrini E, McGwin G, Roseman JM. Association between statin use and Alzheimer's disease. Neuroepidemiology. 2004 Jan-Apr;23(1-2):94-8.
- 38. Rockwood K, Epidemiological and clinical trials evidence about a preventive role for statins in Alzheimer 's disease. Acta Neurol Scand 2006:114 (Suppl 185):71-77.
- 39. Zandi PP, Sparks DL, Khachatauian AS, Tschanz J, Norton M, Steinberg M, Welsh-Bohmer KA, Breitner JCS. Do statins refuce risk of incident dementia and Alzheimer Disease? The Cache County Study. Arch Gen Psychiatry 2005;62:217-224.
- 40. Simvastatine strongly reduces levels of Alzheimer's disease B-amiloid peptides AB42 and AB40 in vitro and in vivo. Fassbender K, Simons M, Bergmann C, Stroick M,Lutjohann D, Keller P, Runz H, Kuhl S, Bertsch T, von Bergmann K, Hennerici M, Beyreuther K, Hartmann T. PNAS 2001;98: 5856-5861.
- 41. Masters CL, Cappai R, Barnham KJ, Villemagne VL. Moleculars mechanisms for Alzheimer's disease: implications for neuroumaging and therapeutics. J Neurochem (2006)97, 1700-1725.

- 42. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002 Jul 6;360(9326):7-22
- 43. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002 Nov 23;360(9346):1623-30.
- 44. Sjogren M, Gustafsson K, Syversen S, et al. Treatment with simvastatin in patients with Alzheimerñs disease lowers both alpha- and beta-cleaved amyloid precursor protein. Dementia and Geriatric cognitiv disorders 2003; 16: 25-30.
- 45. Simons M, Schwarzler F, Lutjohann D, et al. Treatment with simvastatin in normocholesterolemic patients with Alzheimer's disease: a 26 week randomized, placebo-controlled, double blind trial. Annals of Neurology 2002;52:346-350.
- 46. Sparks DL, Sabbagh M, Connor D, Soares H, Lopez J, Stankovic G, Johnson-Traver S, Ziolkowski C, Brownw P.. Statin therapy in Alzheimer's disease. Acta Neurol Scand 2006:114 (Suppl.185):78-86.
- 47. Buxbaum JD, Cullen EI, Friedhoff LT, et al. Pharmacological concentrations of the HMG-CoA reductase inhibitor lovastain decrease the formation of the Alzheimer beta-amyloid peptide in vitro and in patients. Frontiers in Bioscience 7, a50-a59.
- 48. Ishii K, Tokuda T, Matsushima T, Miya F, Shoji S, Ikeda S, Tamaoka A, et al. Pravastin at 10 mg/day does

- not decrease plasma levels of either amyloid-beta (Abeta) 40 or Abeta 42 in humans. Neurosciense letters 2003;350:161-164.
- 49. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. JAMA. 2002 Jun 26;287(24):3223-9.
- 50. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, Wilson RS, Scherr PA. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. JAMA. 2002 Jun 26;287(24):3230-7.
- 51. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, Woodbury P, Growdon J, Cotman CW, Pfeiffer E, Schneider LS, Thal LJ. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. N Engl J Med. 1997 Apr 24;336(17):1216-22.
- 52. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma A, Appel LJ, Guallar E. Meta-Analylisis: High-Dosage Vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med 2005;142:37-46.
- 53. The HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators Effects of Long-term Vitamin E Supplementation on Cardiovascular Events and Cancer.A Randomized Controlled Trial JAMA. 2005;293:1338-1347.
- 54. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck CH, Thal LJ; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. N Engl J Med. 2005 Jun 9;352(23):2379-88.

- 55. Dai Q, Borenstein AR, Wu Y, Jacksom JC., Larson EB. Fruit and Vegetable Juices and Alzheimer's Disease: the Kame Project. Am J Med. 2006 Sep;119(9):751-9.
- 56. Noble W, Hanger DP, Anderton BH. Minocycline reduces Tau phosphorylation and protects against AB-induced neurotoxicity. Alzheimer and dementia 2006;2:S41.
- 57. Ono K, Hamaguchi N, Yamada M. Anti-amyloidogenic effect of antioxidants: implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease.
- 58. Chenq Y, Feng Z, Zhanq Qz, Zhanq JT. Beneficials effects of melatonina in experimental models of Alzheimer disease. Acta Pharmacol Sin 2006 Feb;27(2):129-39.
- 59. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba para el deterioro cognitivo y la demencia (Revisión Cochrane traducida) La Biblioteca Cochrane Plus, número 4, 2006.
- 60. Craft S, Reger M, Baker LD, et al. Therapeutics effects of daily intranasal administration in early Alzheimer's Disease. Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S63).
- 61. Pedersen WC, Mc Millan PJ, Kulstad JJ. Rosiglitazone attenuate learning and memory deficits uin Tg2576 Alzheimer mice. Experimental Neurology 2006;199:265-273)
- 62. Risner ME, Saunders AM, Altman JF, Ormandy GC, Craft S, Foley IM, Zvartau-Hind ME, Hosford DA, Roses AD; Rosiglitazone in Alzheimer's Disease Study Group. Efficacy of rosiglitazone in a genetically defined population with mild-to-moderate Alzheimer's disease. Pharmacogenomics J. 2006 Jul-Aug;6(4):246-54.
- 63. Geldmacher DS, Fritsch T, McClendon MJ. Et al. A double-blind, placebo-controlled,18 month pilot study of the PPAR-gamma agonist pioglitazone in

- Alzheimer's Disease. Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S366.
- 64. Luo Y, Bolon B, Kahn S et al. Mice deficient in BACE1 the Alzheimer's beta secretasa, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation. Nat Neurosci 2001,4:231-232.
- 65. Mc Carthy JR, Agejas J, Bender DM. The design and synthesis of an efficacious bace inhibitor. Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S20.
- 66. Arbel M, Yacoby I, Solomon B. Inhibition of amyloid precursor protein procesing by B-secretasa throught site-directed antibodies. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:7718-7723.
- 67. Chang WP, Koelsch G, Downs D, Memapsin 2 (betasecretasa, BACE) immunization as therapy for Alzheimer's disease. Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S20
- 68. Etcheberrigaray R, Tan M, Dewachter I, et al. Therapeutic effects of PKC activators in Alzheimer's disease transgenic mice. Proct Natl Acad Sci USA 2004, 101:11141-6.
- 69. Siemers E, Dean RA, Satterwhite J, et al Safety, Tolerability, and changes in plasma and cerebrospinal fluids amyloid beta concentrations after administration of a functional gammasecretase inhibitor in healthy volunteers. Neurobiology of Aging 2004,25:569.
- 70. Rosen LB, Stone A, Plump A, et al. The gamma secretase inhibitor MK.0752 acutely and significantly reduces CSF ABETA40 concentrations in humans. Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S20
- 71. Walker LC, Rosen RF. Alzheimer therapeutics-what after the colinesterase inhibitors? Age ans ageing 2006;35:332-335.

- 72. Gervais F. GAG mimetics: potential to modify underlying disease process in AD. Neurobiol Aging 2004, 25:S11-12.
- 73. Aisen PS, Mehran M, Poole R, et al. Clinical data on Alzhemed after 12 months of treatment in patients with ,ild to moderate Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 2004;25:20.
- 74. Mc Laurin, J, Kierstead ME, Brown ME, et al. Ciclohexanehexol inhibitors of AB agregation prevent and reverse Alzheimer phenotype in a mouse model. Nature Med 2006;12(7):801-8)
- 75. Ritchie CW, Bush AI, Mackinnon A et al. Metal protein attenuation with iodochlorhydroxyquin (clioquinol) targeting Abeta amyloid deposition and toxicity in Alzheimer disease: a pilot phase 2 clinical trial. Arch Neurol 2003, 60:1685-91,
- 76. Cherny RA, Barnham KJ, Bush AI. PBT2, a novel MPAC for the treatment of Alzheimer's disease. Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S20
- 77. Muhs A, Lohmann S, Hickman D, et al. Improved memory capacity of amyloid precursor protein transgenic mice through passive administration of a monoclonal antibody inducing a conformational shift of amyloid-beta. Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S21).
- 78. Solomon B. Phage therapy in Alzheimerñs disease. Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S50)
- 79. Schenk S, Barbour R, Dunn W et al, Immunization with amyloid-beta attenuates –Alzheimer-disease-like patkology in the PDAPP mouse. Nature 1999, 400:173-7.
- 80. Orgozco JM, Gilman S, Dartigues JF et al. Subacute meningoencepahlitis in a subset of patients with AD after Abeta 42 immunization. Neurology 2003;61:46.54.

- 81. Masliah E, Hansen L, Adame A, Crews L, Bard F, Lee C, Seubert P, Games D, Kirby L, Schenk D. Abeta vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease. Neurology. 2005 Jan 11;64(1):129-31.);
- 82. Fox NC, Black RS, Gilman S, et al Effects of Abeta immunization (AN1792) on MRI measures of cerebral volume in Alzheimer disease. Neurology 2005;64:1563-1572.
- 83. Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C et al. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report. Nat Med 2003;9:448-52,
- 84. Ferrer I, Rovira MB, Guerra MLS et al. Neuropathology and pathogenesis of encephalitis following amyloid-beta immunization in Alzheimer's disease. Brain Pathol 20004:14:11-20.
- 85. Staufenbiel M, Wiederhold KH, Tissot AC et al. Immunization with AB1-6 coupled to the virus like particle QB (CAD106) efficiently removes Bamyloid without indcing AB-reactive T-cells. Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S20).
- 86. Ghochikyan A, Movsesyan N, Mkrtichyan M et al. DNA-Based ad epitope vaccine induced therapeutically potent anti-AB antibodies in AD mouse model. Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S20). Mirar si se puede: Qu B Arch neurol 61,1859-64 2004.
- 87. Relkin' NR. Intravenous immunoglobulim (IVIG) therapy Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S51
- 88. Adamiak B, Monthe C, Bender H. Intravenous immunoglobulin (IVIG) maintains cognition over 18 months in pactients with Alzheimer's disease. Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S73.
- 89. Bacskai BJ, et al. Nat Med 2001;7:369-372.

- 90. Vasilevko V, Cribbs DH, Novel approaches for immunotherapeutic intervention in Alzheimer's disease. Neurochemestry interational 2006:49:113-126.
- 91. Siemers ER, Benson C, Gonzales C, et al. Safety assesments and biomarker changes following a monoclonal AB antibody given to subjects with Alzheimer's disease. Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S80.
- 92. Lannfelt L, Sehlin D, Englund H, et al. Monoclonal antibodies selective for AB protofibrils reduce plaque burden in transgenic mice models of Alzheimer's disease. Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S21
- 93. Fukuchi K, Accavitti-Loper MA, Kin HD et al. Amelioration of amyloid load by anti-Abeta single-chain antibody in Alzheimer mouse model. Biochem Biophys Res Commun 2006 May 26;344(1):79-86.
- 94. Wilcock DM, Alamed J, Gottschall PE, et al. Deglycosylated anti-amyloid-B antibodies eliminate cognitve deficits and reduce parenchymal amyloid with minimal vascular consequencies in aged amyloid precursor protein transgenic mice. The hournal of neuroscence, 2006;26(20):5340-6.
- 95. Fukuchi KI, Tahara K, Kim HD et al.Anti-AB single-chain antibody delivery via adeno-associated virus for treatment of Alzheimer's disease. Neurobiol dis 2006;23:502-511.
- 96. Weiner HL, Petrovic S, Xia W, et la. Activation of microglia by nasal vaccination with protosome based adjuvant and glatiramer acetate clears A-Beta in an antibody independent fashion in a mouse model of Alzheimer's disease. Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S22.

- 97. Frenkel D, Maron R, Burt DS. Nasal vaccination with a proteosome-based adjuvant and glatiramer acetate clears B-amyloid in mouse model of Alzheimer disease. J.Clin Invest 2005;115:2423-2433.
- 98. Schenk D. Hopes remain for an Alzheimer's vaccine. Nature. 2004 Sep 23;431(7007):398.
- 99. Leissring MA, Farris W, Chang AY et al. Ehanced proteolysis of B-amiloyd in APP transgenic mice prevents plaque formation, secondary pathology, and premature death. Neuron 2003;40:1087-93.
- 100. Hersh LB, Guann H, Daily A. Peripheral expression of neprisylin decrease amyloid deposition in HAPP mice. Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S39-40.
- 101. Oddo S, Caccamo A, Vasilevko V, et al. Reduciton of both soluble AB and TAU but no soluble AB alone, ameliorates cognitive decline in transgenic mice with plaques and tangles. Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S21)
 - 102. Phiel CJ, Wilson CA, Lee VM-Y et al. GSK-alfa regulates production os Alzheimer's disease amyloid-B peptides. Nature 2003;423:435-9.
 - 103. Terao T, Nakano H, Inoue Y et al. Lithium and dementia: a preliminary study. Progress in Neuro-Psychopharmacology and biological Psycuiatry 2006(30:1125-1128.
 - 104. Dunn N, Holmes C, Mulle M. Does lithium therapy protect against the onset of dementia? Alzheimer Dis Assoc Disord 2005;19:20-22.
 - 105. Fisher A, Caccamo A, Oddo S. M1 Muscarínic agonist as a comprehensive therapy in Alzheimer's disease. Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S73
 - 106. Martínez A. Thiadiazolidindiones, selectivw glycogen synthase Kinase-3 inhibitord as potential therapeutic agents for Alzheimer disease and other

- tauopathies. Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S73
- 107. Asuni AA, Quatermain D, Sigurdsson EM et al. TAU based immunotherapy for dementia Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S21
- 108. Tuszynski MH, Thal L, Pay M, et al. NGF gene therapy. Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S50
- 109. Shacham S, Milgram B, Araujo J. PRX-03140:a novel 5-ht4 partial agonist with a dual cholinergic/disease modifyng mechanism for the treatment of Alzheimer Disease. Alzheimer and Dementia 2006 Jul;2(2)Suppl 1:S62.
- 110. Identification of novel small molecule inhibitors of amyloid precursor protein sybthesis as a route to lower Alzheimers Disease Amyloid-B peptide. The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics 2006;318 (2):855-62)
- 111. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. Eur J Neurol 2007 Jan;14(1):e1-26.
- 112. Arrieta Antón E, Fernández Pascual L, González Rodríguez V, Goñi Imizcoz M, Guerrero Díaz MT, López Merino P, et al. Guía de atención al paciente con demencia en atención primaria. Valladolid: Gerencia Regional de Salud. Junta de Castilla y León; 2007.
- 113. Dementia. Singapore: Ministry of Health; 2007. Report No.: MOH Clinical Practice Guidelines. Informe Núm. 3/2007.
- 114. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. Arlington, VA (US): American Psychiatric Association; 2007.

- 115. Guideline for Alzheimer's disease management.

 Assessing cognitive function. In: Evidence-based geriatric nursing protocols for best practice.

 Delirium and acute problematic behavior in the long-term care setting. California (US): National Guideline Clearinghouse; 2008.
- 116. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's Disease N Engl J Med 2010;362:329-44.
- 117. Rabinovici GD et al. Amyloid imaging in aging and dementia: tesing the amyloid hypothesis in vivo. Behav Neurol. 2009; 21(1): 117–128
- 118. Bourgeat P et al. Amyloid burden in the temporal neocortex is related to hippocampal atrophy in elderly subjects without dementia Neurology 2010;74:121–127.
- 119. Storandt M et al. Cognitive Decline and Brain Volume Loss as Signatures of Cerebral Amyloid- Peptide Deposition Identified With Pittsburgh Compound B. Cognitive Decline Associated With Ab Deposition Arch Neurol. 2009;66(12):1476-1481.
- 120. Gomperts S, et al. Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. Neurology 2008;71:903–910.
- 121. Jack CR et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade Lancet Neurol 2010; 9: 119–28
- 122. Petersen RC. Alzheimer's disease: progress in prediction Lancet Neurology Vol 9 January 2010;4-5
- 123. Early Alzheimer's Disease Richard Mayeux, N Engl J Med 2010;362:2194-201
- 124. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, Jones RW, Schwam E, Schindler R, Hey-Hadavi J, DeMicco DA, Breazna A, LEADe Investigators. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease:

- LEADe. <u>Neurology.</u> 2010 Mar 23;74(12):956-64. Epub 2010 Mar 3.
- 125. McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia.

 Cochrane Database Syst Rev. 2010 Aug 4;8:CD007514...
- 126. Isaac MGEKN, Quinn R, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (Review). The Cochrane Library 2008, issue 4.
- 127. <u>Snitz BE</u>, et al. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. <u>JAMA</u>. 2009 Dec 23;302(24):2663-70.
- 128. <u>Sims-Robinson C, Kim B, Rosko A, Feldman EL</u>. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? <u>Nat Rev Neurol.</u> 2010 Sep 14. [Epub ahead of print]
- 129. <u>Henderson VW</u>. Action of estrogens in the aging brain: Dementia and cognitive aging. <u>Biochim Biophys</u> Acta. 2010 Oct;1800(10):1077-83.
- 130. Craig MC, Murphy DGM. Estrogen therapy and Alzheimer's dementia Ann. N.Y. Acad. Sci. 2010;1205: 245–253
- 131. delSzekely CA, Breitner JC, Fitzpatrick AL, Rea TD, Psaty BM, Kuller LH, Zandi PP. NSAID use and dementia risk in the Cardiovascular Health Study: role of APOE and NSAID type. Neurology. 2008 Jan 1;70(1):17-24.
- 132. Mangialasche F. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development Lancet Neurol 2010; 9: 702–16
- 133. Paul S. Aisen PS, et al. High-dose B vitamin supplements does not slow cognitive decline in individuals with mild to moderate AD *JAMA*. 2008;300(15):1774-1783
- 134. Smith AD et al. Homocysteine-Lowering by B Vitamins Slows the Rate of Accelerated Brain Atrophy in Mild Cognitive Impairment: A Randomized

- Controlled Trial. PLoS ONE | 1 September 2010 | Volume 5 | Issue 9 | e12244
- 135. Scarmeas N, et al. JAMA. Physical Activity, Diet, and Risk of Alzheimer Disease 2009;302(6):627-637
- 136. Colman RJ, et al. Caloric Restriction delayed the onset of age-associated pathologies: diabetes, cancer, cardiovascular disease, and brain atrophy. SCIENCE 10 JULY 2009 VOL 325 201- 204

DISCURSO DE CONTESTACIÓN POR EL ACADÉMICO NUMERARIO

EXCMO. &R. DR. JOSEP LLORT BRULL

Excelentísimo Señor Decano – Presidente Excelentísimos Señores Académicos Señoras y Señores.

Es un prestigio para mi ocupar esta tribuna para hacerme cargo de la contestación al discurso de ingreso en nuestra Corporación del recipiendario profesor Dr. Rafael González. Es un honor que me ha Decano-Presidente, inmerecidamente nuestro Excelentísimo Señor Dr. Josep Casajuana, confiándome esta importante tarea y, a la vez, lo es porque me permite rendir un homenaje de bienvenida a la Real Academia a tan importante figura de la neurología, a la que hemos de recibir con los brazos bien abiertos por su calidad humana, por sus méritos profesionales y por la savia científica que puede aportarnos en la grave problemática de la enfermedad de Alzheimer (EA), la que sin lugar a dudas enriquecerá los trabajos de nuestra Entidad científica.

Mi coincidencia con el Dr. Rafael Blesa no es otra que mi preocupación por los problemas sociales, a los que desde mi adolescencia, ya en contacto directo con el mundo laboral y sus problemas, he dedicado mi interés. Como trabajador asalariado han sido objeto de mi más sentida vocación, eso si desde la vertiente socio-laboral, en

la especialidad jurídica, y en la especialidad de la negociación colectiva de trabajo, en la mediación de conflictos, todo ello siempre unido a la docencia universitaria en la malograda Escuela Social de Barcelona, en la que me forme y en las facultades de Económicas y Derecho de la Universidad de Barcelona.

En el campo de la negociación colectiva de trabajo ha estado siempre muy presente en mi la grave problemática de la enfermedad de Alzheimer. He intentado paliar, en la medida de lo posible, los problemas que a las familias con miembros afectados de tan terrible mal acarrea, mediante ayudas extrasalariales.

Esta dolencia, desgraciadamente, afectó a un miembro muy querido de mi familia, mi madre política, D^a Antonia Rosa García (q. e. p. d.), cuyo trágico proceso vivimos mi esposa y yo con gran tristeza.

La enfermedad de Alzheimer (EA), también denominada mal de Alzheimer, o demencia senil de tipo Alzheimer (DSTA) o simplemente Alzheimer, que como muy bien ha expuesto nuestro ilustre compañero, es una enfermedad neurodegenerativa que se manifiesta como deterioro cognitivo y trastornos conducturales, se caracteriza en su forma típica por una pérdida progresiva de la memoria y de otras capacidades mentales, a medida que las células nerviosas (neuronas) mueren y diferentes zonas del cerebro se atrofian.

La enfermedad de Alzheimer suele tener una duración media aproximada, después del diagnóstico, de unos 10 años, aunque este dato puede variar en proporción directa con la severidad de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

Los síntomas de la enfermedad como una entidad nomológica definida fueron identificados por *Emil Kraepelin*, mientras que la neuropatología característica fue observada por vez primera por *Alois Alzheimer en 1906*. Así pues, el descubrimiento de la enfermedad fue obra de ambos psiquiatras, los cuales trabajaban en el mismo laboratorio. Debido a la gran importancia que *Kraepelin* daba a encontrar la base neuropatólogica de los desordenes psiquiátricos, decidió nombrar la enfermedad *Alzheimer* en honor a su compañero.

Me preocupa profundamente la problemática de la mal llamada tercera edad puesto que en nuestra moderna sociedad es objeto de una profunda discriminación a pesar de constituir un importante segmento de la misma. A determinada edad ésta se ve prácticamente apartada de las tareas sociales, se la obliga a jubilarse cuando experiencia puede aportar grandes beneficios, cito como ejemplo las listas electorales, si las observamos veremos que en ellas no figuran miembros de la tercera edad. Se habla de discriminación de la mujer, pero no se habla de la que sufren los seres humanos que han alcanzado la edad senior (mujeres y hombres), y me pregunto ¿Esta discriminación puede influir en la incidencia de la enfermedad? .Ciertas situaciones personales vividas en los últimos años así me lo han hecho pensar, puesto que algunas actividades intelectuales, tales como el jugar ajedrez, así como las interacciones sociales regulares, han sido asociadas en estudios epidemiológicos con un reducido riesgo de contraer la enfermedad de Alzheimer. Otro factor a tener en cuenta es la alimentación, una dieta mediterránea, que incluya frutas, vegetales, pan, cebada y otros cereales, aceite de oliva, pescados y vino tinto, puede, de manera individual o colectiva, reducir el riesgo y el curso de la enfermedad.

Confieso mi ignorancia en las ciencias médicas, y pido que se me disculpe por mis palabras. He recurrido a la lectura: la incidencia en estudios de cohortes, estudio epidemiológico, observacional, analítico, longitudinal prospectivo o retrospectivo, en los que se establece una comparación de la frecuencia de la enfermedad -o de un determinado desenlace- entre dos poblaciones, una de las cuales está expuesta a un determinado factor de exposición o factor de riesgo al que no está expuesta la otra, se muestran tasas de entre 10 y 15 nuevos casos cada 1.000 personas al año para la aparición de cualquier forma de demencia y entre 5 - 8 para la aparición de la enfermedad de Alzheimer. Es decir, la mitad de todos los casos de demencia cada año son pacientes con la EA. También hay diferencia de incidencia dependiendo del sexo, ya que se aprecia un riesgo mayor de padecer la enfermedad en las mujeres, en particular entre la población mayor de 85 años.

La edad avanzada es el principal factor de riesgo para sufrir la enfermedad de Alzheimer – mayor frecuencia a mayor edad -. La prevalencia de una enfermedad en la población dependerá de factores como la incidencia y la supervivencia de los pacientes ya diagnosticados.

Las causas de la enfermedad de Alzheimer (EA) aún no han sido completamente descubiertas, y según parece existen tres principales hipótesis para explicar dicho fenómeno: 1) el déficit de la acetilcolina, 2) el acúmulo de amiloide y/o tau y 3) los trastornos metabólicos. Otro suposición propuesta en 1991, se ha relacionado con el acúmulo anómalo de las proteínas beta-amiloide y tau en el cerebro de los pacientes de Alzheimer.

En la actualidad no existe cura para la enfermedad, pero si tratamientos que intentan reducir el grado de progresión de la enfermedad de Alzheimer y sus síntomas, su naturaleza es paliativa, y así el tratamiento se puede dividir en farmacológico, psicosocial y cuidados.

Debido a que el Alzheimer hoy por hoy no tiene curación, con el tiempo el paciente que la sufre cae en un estado de imposibilidad de autosuficiencia para cuidar de sí mismo, por lo que los cuidados por terceros son una medida vital para esa deficiencia y deben de ser procurados cuidadosamente durante todo el curso de la enfermedad.

La dedicación a la investigación de la enfermedad de Alzheimer que lleva a cabo el Dr. Rafael Blesa González desde el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, en su calidad de Director del Servicio de Neurología que compagina con la docencia como Profesor Asociado Médico, en la Facultad de Medicina, de la Universidad Autónoma de Barcelona, es encomiable, y de ella esperamos excelentes resultados que muy pronto, Dios lo quiera, han de permitir el hallazgo de tratamientos que alejen de nuestra sociedad este terrible mal, que ocasiona tantos y tantos problemas de orden, humano, moral, económico y social.

Sin duda alguna todo este progreso académico no ha sido fruto del azar. Es testimonio el trabajo que nuestro nuevo académico, el Profesor Blesa González, ha realizado en el campo de la neurología. Poco a poco, sin hacer ruido, ha tejido toda una obra de extraordinario valor.

No queremos herir su natural modestia, ni tampoco cansar a nuestros oyentes exponiendo la larga lista de la relación de merecimientos que constituyen las piedras angulares del su "curriculum vitae".

Como muy bien nos ha referido nuestro recipiendario, probablemente podremos identificar rápidamente aquellos individuos que tienen el mayor riesgo de padecer la Enfermedad de Alzheimer que son los casos hereditarios secundarios a mutaciones manogénicas (representan el 1% de los casos de E.A.) y de forma especifica bloquear el depósito de la proteína que su mutación les condicionaría. Sin embargo, en la forma compleja de la enfermedad, en la que juega un papel patogénico relevante la combinación de los distintos factores de riesgo genético y ambientales (son el 99% de los pacientes), será la implementación de dietas y hábitos saludables la que permitirá que en la población exista un descenso de las proteionopatías y como consecuencia la desaparición de las enfermedades neurodegenerativas.

A todos nosotros nos corresponde aunar esfuerzos, colaborando con hombres abnegados como nuestro nuevo compañero podemos alcanzar la tan anhelada meta, para ello ruego a todos la máxima cooperación en el "Día Internacional del Alzheimer" que se celebra cada 21 de septiembre, fecha elegida por la OMS y la Federación Internacional del Alzheimer, participando activamente en actividades para concienciar y ayudar a prevenir la enfermedad.

El brillante discurso del Dr. Blesa, es una invitación a la comunidad científica y a los gobiernos, para que promuevan programas de investigación, a la vez que nos señala la necesidad de análisis y predicciones científicas que ayuden a anticipar, prevenir y atacar las causas del Alzheimer, y donde puedan existir amenazas de daños graves e irreversibles, no se debe en modo alguno, utilizar la falta de plena certeza científica, como excusa para posponer medidas de prevención que se han de reforzar necesariamente a escala nacional e internacional.

PUBLICACIONS DE LA REIAL ACADÈMIA DE DOCTORS

Directori 1991

Los tejidos tradicionales en las poblaciones pirenaicas (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Eduardo de Aysa Satué, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep A. Plana i Castellví, Doctor en Geografia i Història) 1992.

La tradición jurídica catalana (Conferència magistral de l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Joan Pintó i Ruiz, Doctor en Dret, en la Solemne Sessió d'Apertura de Curs 1992-1993, que fou presidida per SS.MM. el Rei Joan Carles I i la Reina Sofia) 1992.

La identidad étnica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Pou d'Avilés, Doctor en Dret) 1993.

Els laboratoris d'assaig i el mercat interior; Importància i nova concepció (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Simón i Tor, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1993.

Contribución al estudio de las Bacteriemias (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent II·lm. Sr. Miquel Marí i Tur, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Sr. Manuel Subirana i Cantarell, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1993.

Realitat i futur del tractament de la hipertròfia benigna de pròstata (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia i contestació per l'Excm. Sr. Albert Casellas i Condom, Doctor en Medicina i Cirurgia i President del Col.legi de Metges de Girona) 1994.

La seguridad jurídica en nuestro tiempo. ¿Mito o realidad? (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1994.

La transició demogràfica a Catalunya i a Balears (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Tomàs Vidal i Bendito, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ferrer i Bernard, Doctor en Psicologia) 1994.

L'art d'ensenyar i d'aprendre (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Agustín Luna Serrano, Doctor en Dret) 1995.

Sessió necrològica en record de l'Excm. Sr. Lluís Dolcet i Boxeres, Doctor en Medicina i Cirurgia i Degà-emèrit de la Reial Acadèmia de Doctors, que morí el 21 de gener de 1994. Enaltiren la seva personalitat els acadèmics de número Excms. Srs. Drs. Ricard Garcia i Vallès, Josep Ma, Simón i Tor i Albert Casellas i Condom. 1995.

La Unió Europea com a creació del geni polític d'Europa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jordi Garcia-Petit i Pàmies, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Llort i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques) 1995.

La explosión innovadora de los mercados financieros (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Emilio Soldevilla García, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'Excm. Sr. José Méndez Pérez, Doctor en Dret) 1995.

La cultura com a part integrant de l'Olimpisme (Discurs d'ingrés com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Joan Antoni Samaranch i Torelló, Marquès de Samaranch, i contestació per l'Excm. Sr. Jaume Gil Aluia, Doctor en Ciències Econòmiques) 1995.

Medicina i Tecnologia en el context històric (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Felip Albert Cid i Rafael, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán) 1995.

Els sòlids platònics (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Pilar Bayer i Isant, Doctora en Matemàtiques, i contestació per l'Excm. Sr. Ricard Garcia i Vallès, Doctor en Dret) 1996.

La normalització en Bioquímica Clínica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Xavier Fuentes i Arderiu, Doctor en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Sr. Tomàs Vidal i Bendito, Doctor en Geografia) 1996.

L'entropia en dos finals de segle (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques, i contestació per l'Excm. Sr. Pere Miró i Plans, Doctor en Ciències Químiques) 1996.

Vida i música (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Carles Ballús i Pascual, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Espadaler i Medina, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1996.

La diferencia entre los pueblos (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent II·lm. Sr. Sebastià Trías Mercant, Doctor en Filosofia i Lletres, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

L'aventura del pensament teològic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia, i contestació per l'Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1996.

El derecho del siglo XXI (Discurs d'ingrés com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Dr. Rafael Caldera, President de Venezuela, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en Filosofia i Lletres) 1996.

L'ordre dels sistemes desordenats (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques, i contestació per l'Excm. Sr. Joan Bassegoda i Novell, Doctor en Arquitectura) 1997.

Un clam per a l'ocupació (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Isidre Fainé i Casas, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Joan Bassegoda i Nonell, Doctor en Arquitectura) 1997.

Rosalia de Castro y Jacinto Verdaguer, visión comparada (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jaime M. de Castro Fernández, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Pau Umbert i Millet, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

La nueva estrategia internacional para el desarrollo (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Santiago Ripol i Carulla, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia) 1998.

El aura de los números (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'Excm. Sr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 1998.

Nova recerca en Ciències de la Salut a Catalunya (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia, i contestació per l'Excm. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 1999.

Dilemes dinàmics en l'àmbit social (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Albert Biayna i Mulet, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 1999.

Mercats i competència: efectes de liberalització i la desregulació sobre l'eficàcia econòmica i el benestar (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Amadeu Petitbó i Juan, Doctor en Ciències Econòmiques, i contestació per l'Excm. Sr. Jaime M. de Castro Fernández. Doctor en Dret) 1999.

Epidemias de asma en Barcelona por inhalación de polvo de soja (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Ma. José Rodrigo Anoro, Doctora en Medicina, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Llort i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques) 1999.

Hacia una evaluación de la actividad cotidiana y su contexto: ¿Presente o futuro para la metodología? (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres (Psicologia) i contestació per l'Excm. Sr. Josep A. Plana i Castellví, Doctor en Geografia i Història) 1999.

Directori 2000

Génesis de una teoría de la incertidumbre. Acte d'imposició de la Gran Creu de l'Orde d'Alfons X el Savi a l'Excm. Sr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Financeres) 2000.

Antonio de Capmany: el primer historiador moderno del Derecho Mercantil (discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Xabier Añoveros Trías de Bes, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Santiago Dexeus i Trías de Bes, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2000.

La medicina de la calidad de vida (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Luís Rojas Marcos, Doctor en Psicologia, i contestació per l'Excm. Sr. Ángel Aguirre Baztán, Doctor en psicologia) 2000.

Pour une science touristique: la tourismologie (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Il·lm. Sr. Jean-Michel Hoerner, Doctor en Lletres i President de la Universitat de Perpinyà, i contestació per l'Excm. Sr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques) 2000.

Virus, virus entèrics, virus de l'hepatitis A (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Albert Bosch i Navarro, Doctor en Ciències Biològiques, i contestació per l'Excm. Sr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2000.

Mobilitat urbana, medi ambient i automòbil. Un desafiament tecnològic permanent (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Pere de Esteban Altirriba, Doctor en Enginyeria Industrial, i contestació per l'Excm. Sr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2001.

El rei, el burgès i el cronista: una història barcelonina del segle XIII (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. José Enrique Ruiz-Domènec, Doctor en Història, i contestació per l'Excm. Sr. Felip Albert Cid i Rafael, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2001.

La informació, un concepte clau per a la ciència contemporània (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Salvador Alsius i Clavera, Doctor en Ciències de la Informació, i contestació per l'Excm. Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2001.

La drogaaddicció com a procés psicobiològic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Miquel Sánchez-Turet, Doctor en Ciències Biològiques, i contestació per l'Excm. Sr. Pedro de Esteban Altirriba, Doctor en Enginyeria Industrial) 2001.

Un univers turbulent (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jordi Isern i Vilaboy, Doctor en Física, i contestació per l'Excma. Sra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Psicologia) 2002.

L'envelliment del cervell humà (Discurs de promoció a acadèmic numerari de l'Excm. Sr. Jordi Cervós i Navarro, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Pou d'Avilés, Doctor en Dret) 2002.

Les telecomunicacions en la societat de la informació (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Ángel Cardama Aznar, Doctor en Enginyeria de Telecomunicacions, i contestació per l'Excm. Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2002.

La veritat matemàtica (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Josep Pla i Carrera, doctor en Matemàtiques, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 2003.

L'humanisme essencial de l'arquitectura moderna (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Helio Piñón i Pallarés, Doctor en Arquitectura, i contestació per l'Excm. Sr. Xabier Añoveros Trías de Bes, Doctor en Dret) 2003.

De l'economia política a l'economia constitucional (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Joan Francesc Corona i Ramon, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'Excm. Sr. Xavier Iglesias i Guiu, Doctor en Medicina) 2003.

Temperància i empatia, factors de pau (Conferència dictada en el curs del cicle de la Cultura de la Pau per el Molt Honorable Senyor Jordi Pujol, President de la Generalitat de Catalunya, 2001) 2003.

Reflexions sobre resistència bacteriana als antibiòtics (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Ma. de los Angeles Calvo i Torras, Doctora en Farmàcia i Veterinària, i contestació per l'Excm. Sr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2003.

La transformación del negocio jurídico como consecuencia de las nuevas tecnologías de la información (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Rafael Mateu de Ros, Doctor en Dret, i contestació per l'Excm. Sr. Jaime Manuel de Castro Fernández, Doctor en Dret) 2004.

La gestión estratégica del inmovilizado (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numeraria Excma. Sra. Anna Maria Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'Excm. Sr. Josep J. Pintó i Ruiz, Doctor en Dret.

Los costes biológicos, sociales y económicos del envejecimiento cerebral (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Félix F. Cruz-Sánchez, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'Excm. Sr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Matemàtiques) 2004.

El conocimiento glaciar de Sierra Nevada. De la descripción ilustrada del siglo XVIII a la explicación científica actual. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numeri Excm. Sr. Antonio Gómez Ortiz, Doctor en Geografia, i contestació per l'acadèmica de número Excma. Sra. Maria Teresa Anguera Argilaga, Doctora en Filosofia i Lletres (Psicologia) 2004.

Los beneficios de la consolidación fiscal: una comparativa internacional (Discurs de recepció com a acadèmic d'Honor de l'Excm. Sr. Rodrigo de Rato y Figaredo, Director-Gerent del Fons Monetari Internacional. El seu padrí d'investidura és l'acadèmic de número Excm. Sr. Jaime Manuel de Castro Fernández, Doctor en Dret) 2004.

Evolución històrica del trabajo de la mujer hasta nuestros dias (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Eduardo Alemany Zaragoza, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Rafel Orozco i Delclós, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2004.

Geotecnia: una ciencia para el comportamiento del terreno (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Antonio Gens Solé, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Eugenio Oñate Ibáñez de Navarra, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports) 2005.

Sessió acadèmica a Perpinyà, on actuen com a ponents; Excma. Sra. Anna Maria Gil Lafuente, Doctora en Ciències Econòmiques i Empresarials i Excm. Sr. Jaume Gil-Aluja, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials: "Nouvelles perspectives de la recherche scientifique en economie et gestion"; Excm. Sr. Rafel Orozco i Delcós, Doctor en Medicina i Cirurgia: "L'impacte mèdic i social de les cèl·lules mare"; Excma. Sra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia: "Nouvelles strategies oncologiques"; Excm. Sr. Pere Costa i Batllori. Doctor en Veterinària: "Les résistences bacteriénnes a les antibiotiques". 2005.

Los procesos de concentración empresarial en un mercado globalizado y la consideración del indivíduo (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Fernando Casado Juan, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació de l'Excm. Sr. Josep Ma. Costa i Torres, Doctor en Ciències Químiques) 2005.

"Son nou de flors els rams li renc" (Discurs d'ingrés de l'acadèmic numerari Excm. Sr. Jaume Vallcorba Plana, Doctor en Filosofia i Lletres (Secció Filologia Hispànica), i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. José Enrique Ruíz-Domènec, Doctor en Filosofia i Lletres) 2005.

Historia de la anestesia quirúrgica y aportación española más relevante (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Vicente A. Gancedo Rodríguez, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Llort i Brull, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2006.

El amor y el desamor en las parejas de hoy (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Joan Trayter i Garcia, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2006.

El fenomen mundial de la deslocalització com a instrument de reestructuració empresarial (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Alfredo Rocafort i Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Isidre Fainé i Casas, Doctor en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2006.

Biomaterials per a dispositius implantables en l'organisme. Punt de trobada en la Historia de la Medicina i Cirurgia i de la Tecnologia dels Materials (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Anton Planell i Estany, Doctor en Ciències Físiques, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Pere Costa i Batllori, Doctor en Veterinària) 2006.

La ciència a l'Enginyeria: El llegat de l'école polytechnique. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Xavier Oliver i Olivella, Doctor en Enginyeria de Camins, Canals i Ports, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Pla i Carrera, Doctor en Matemàtiques) 2006.

El voluntariat: Un model de mecenatge pel segle XXI. (Discurs d'ingrés de l'acadèmica de número Excma. Sra. Rosamarie Cammany Dorr. Doctora en Sociologia de la Salut, i contestació per l'Excma. Sra. Anna Maria Carmona i Cornet, Doctora en Farmàcia) 2007.

El factor religioso en el proceso de adhesión de Turquía a la Unión Europea. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Maria Ferré i Martí, Doctor en Dret, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Carlos Dante Heredia García, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2007.

Coneixement i ètica: reflexions sobre filosofia i progrés de la propedèutica mèdica. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic de número Excm. Sr. Màrius Petit i Guinovart, Doctor en Medicina i Cirurgia, i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Josep Gil i Ribas, Doctor en Teologia) 2007.

Problemàtica de la familia ante el mundo actual. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic honorari Excm. Sr. D. Gustavo José Noboa Bejarano, Doctor en Dret i contestació per l'académic de número Excm. Sr. D. Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina i Cirugia) 2007.

Alzheimer: Una aproximació als diferents aspectes de la malaltia. (Discurs d'ingrés de l'acadèmica honoraria Excma. Sra. Dra. Nuria Durany Pich, Doctora en Biologia i contestació per l'académic de número Excm. Sr. D. Eugenio Oñate, Doctor-Enginyer de Camins, Canals i Ports) 2008.

Guillem de Guimerà, Frare de l'hospital, President de la Generalitat i gran Prior de Catalunya. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic honorari Excm. Sr. D. Josep Maria Sans Travé, Doctor en Filosofia i Lletres i contestació per l'académic de número Excm. Sr. D. José, E. Ruiz Domènec, Doctor en Filosofia Medieval) 2008.

La empresa y el empresario en la historia del pensamiento económico. Hacia un nuevo paradigma en los mercados globalizados del siglo XXI. (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm..Sr.D.Guillermo Sánchez Vilariño, Doctor Ciéncies Econòmiques i Financeres i contestació per l'académic de número Excm.Sr.D.Jaume Gil Aluja, Doctor en Ciéncies Econòmiques i Financeres) 2008.

Incertesa i bioenginyeria (Sessió Acadèmica dels acadèmics corresponents (Excm.Sr.D.Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina i Cirurgia amb el Ponents Excm..Sr.Dr.Jaon Anton Planell Estany, Doctor en Ciències Físiques, Excma.Sr.Dra.Anna M.Gil Lafuente,Doctora en Ciències Econòmiques i Financeres i Il·lm.Sr.D.Humberto Villavicencio Mavrich, Doctor en Medicina i Cirurgia) 2008.

Modelo de predicción de "Enfermedades" de las Empresas a través de relaciones Fuzzy (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm.Sr Antoni Terceño Gómez, Doctor en Ciències Econòmiques i contestació per l'acadèmic de número Excm.Sr.Dr.Paulino Castells Cuixart, Doctor en Medicina) 2009

Células Madre y Medicina Regenerativa (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm.Sr.D. Juan Carlos Izpisúa Belmonte, Doctor en Farmàcia i contestació per l'acadèmic de número Excm.Sr.Dr.Joaquim Gironella i Coll, Doctor en Medicina) 2009

Financiación del déficit externo y ajustes macroeconómicos durante la crisis financiera El caso de Rumania (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm.Sr.D.Mugur Isarescu Doctor en Ciències Econòmiques i contestació per l'acadèmic de número Excm.Sr.Dr.Alfredo Rocafort Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques) 2009

El legado de Jean Monnet (Discurs d'ingrés de l'acadèmica numerària Excma. Sra. Dra. Teresa Freixas Sanjuán Doctora en Dret i contestació per l'acadèmic de número Excm. Sr. Dr. Fernando Casado Juan, Doctor en Ciències Econòmiques) 2010.

Economía china en la era de la globalización (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm.Sr.D.José Daniel Barquero Cabrero Doctor en Ciències Humanes,Socials i Jurídiques i contestació per l'acadèmic de número Excm.Sr.Dr.Alfredo Rocafort Nicolau, Doctor en Ciències Econòmiques) 2010

Les radiacions ionitzants i la vida (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Albert Biete i Solà Doctor en Medicina i contestació per l'acadèmic de número Excm.Sr.Dr. David Jou i Mirabent, Doctor en Ciències Físiques) 2010

Gestió del control intern de riscos en l'empresa postmoderna: àmbits econòmic i jurídic (Discurs d'ingrés de l'acadèmic corresponent Excm. Sr. Dr. Ramon Poch i Torres

Doctor en Dret i en Ciències Econòmiques i Empresarials i contestació per l'acadèmica de número Excma Sra. Dra Anna Mª Gil Lafuente Doctora en Ciències Econòmiques i Empresarials) 2010

La Reial Acadèmia, bo i respectant com a criteri d'autor les opinions exposades en les seves publicacions, no se'n fa responsable ni solidària.

® Reial Acadèmia de Doctors
Impressió: Imprenta Baltasar 1861
Tels. 93 346 91 52 - 93 346 92 06
08030 Barcelona
Tiratge 350 exemplars

Dipòsit Legal: B-41.870-2010

-Publicacions-