

Informe C

Avances en enfermedades neurodegenerativas

La coyuntura española

Método de elaboración	2	Tratamiento	13
Resumen C	1	Intervenciones médicas y farmacológicas	13
Introducción	3	Mejorar la traslación de resultados	16
Neurodegenerativas más prevalentes	4	Intervenciones no farmacológicas	16
Descripción de las enfermedades	4	Cuidados paliativos	18
Patología: qué pasa en las neuronas de las personas enfermas.	6	Adaptación del Sistema Nacional de Salud	18
Causas y factores de riesgo	8	Datos y coordinación sociosanitaria	18
Factores genéticos	8	Distribución de recursos	19
Factores ambientales	9	Personal sanitario	19
Diagnóstico	10	Atención y cuidados	20
Infradiagnóstico	10	Las personas que cuidan	20
Métodos diagnósticos	11	Inclusión de los enfermos de alzhéimer en la comunidad	21
El futuro del diagnóstico	12	Alojamientos alternativos	21
Apoyo tras el diagnóstico	12	Ideas fuerza	22
		Referencias	I

Cómo citar este informe:

Oficina de Ciencia y Tecnología del Congreso de los Diputados (Oficina C). Informe C: Avances en enfermedades neurodegenerativas. (2023) www.doi.org/10.57952/z6b7-9227

Personal experto e investigador consultado (por orden alfabético)

- » **Atkinson, Teresa.** Senior Research Fellow, Association for Dementia Studies, Universidad de Worcester. Reino Unido.
- » **Ávila de Grado, Jesús¹.** Profesor de investigación *ad honorem* CSIC.
- » **Campo Blanco, Isabel¹.** Directora Gerente del Centro de Referencia Estatal de atención a personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias, Imserso.
- » **Comas Herrera, Adelina.** Assistant Professorial Research Fellow en la London School of Economics. Directora del Global Observatory of Long-Term Care. Reino Unido.
- » **De la Rica Escuin, Marisa¹.** Enfermera de la unidad de investigación. Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón. Presidenta de la Asociación Española de Enfermería en Cuidados Paliativos (AEPAL).
- » **Gómez Pastor, Inmaculada¹.** Directora del Centro de Referencia Estatal de atención al daño cerebral (IMSERSO). Coordinadora científica de la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud.
- » **Lerma Gómez, Juan¹.** Profesor de Investigación, Instituto de Neurociencias CSIC-UMH. Director, Cajal International Neuroscience Center (CINC-CSIC).
- » **López de Munain Arregui, Adolfo¹.** Director del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Donostia y del Área de Neurociencias, Instituto Bionostia. Director Científico de CIBERNED, Instituto Carlos III. Profesor De la Facultad de Medicina de las Universidades del País Vasco y de Deusto.
- » **Martínez Gil, Ana¹.** Profesor de Investigación CIB-CSIC.
- » **Martínez-Lage Álvarez, Pablo¹.** Director científico de la Fundación CITA-Alzhéimer Fundazioa.
- » **Mir Rivera, Pablo¹.** Neurólogo responsable de la unidad de trastornos del movimiento, Hospital Virgen del Rocío.
- » **Montalban Gairín, Xavier¹.** Jefe de Servicio del Servicio de Neurología y director del Centro de Esclerosis Múltiple de Catalunya (Cemcat), Hospital Universitari Vall d'Hebron.
- » **Obeso Inchausti, José¹.** Director del Centro Integral de Neurociencias Abarca Campal (CINAC), HM Hospitales. Catedrático de la Universidad CEU San Pablo.
- » **Oliva Moreno, Juan¹.** Catedrático de la Universidad de Castilla-La Mancha.
- » **Peña Longobardo, Luz María¹.** Profesora titular de la Universidad de Castilla-La Mancha.
- » **Pérez Sáez, Enrique¹.** Neuropsicólogo. Responsable de investigación (en funciones) del Centro de Referencia Estatal de atención a personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias, Imserso.
- » **Rodríguez de Rivera Garrido, Francisco Javier¹.** Neurólogo del Hospital Universitario La Paz. Coordinador del Grupo de Estudio de enfermedades neuromusculares de la Sociedad Española de Neurología.
- » **Sánchez del Valle Díaz, Raquel^{1#}.** Jefa de Servicio, Hospital Clínic de Barcelona. Coordinadora del Grupo de Estudio de conducta y demencias de la Sociedad Española de Neurología.
- » **Soto Ruiz de Gordo, Myriam¹.** Mondragon Unibertsitatea, Escuela Politécnica Superior.
- » **Suárez Calvet, Marc^{1#}.** Líder de grupo, Barcelonabeta Brain Research Center. Neurólogo adjunto en el Hospital del Mar.
- » **Villar Guimerans, Luisa María¹.** Jefa de Servicio de Inmunología del Hospital Ramón y Cajal. Coordinadora de la Red Española de Esclerosis múltiple.

EQUIPO C

Alfonso Cuenca. Letrado de las cortes generales. Director de Estudios, Análisis y Publicaciones del Congreso de los Diputados.

Ana Elorza*. Coordinadora de la Oficina C en la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología.

Izaskun Lacunza. Coordinadora de la Oficina C en la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología.

Maite Iriondo de Hond. Técnica de evidencia científica y tecnológica.

Rüdiger Ortiz-Álvarez. Técnico de evidencia científica y tecnológica.

Sofía Otero*. Técnica de evidencia científica y tecnológica.

Jose L. Roscales. Técnico de evidencia científica y tecnológica.

Cristina Fernández-García. Técnica de conexión con la comunidad científica y la sociedad.

*Personas de contacto para este informe

Método de elaboración

Los Informes C son documentos breves sobre los temas seleccionados por la Mesa del Congreso que contextualizan y resumen la evidencia científica disponible para el tema de análisis. Además, recogen las áreas de consenso, disenso, las incógnitas y los debates en curso. El proceso de elaboración de los informes se basa en una exhaustiva revisión bibliográfica que se complementa con entrevistas a personas expertas en la materia y dos rondas de revisión posterior por su parte. La Oficina C colabora con la Dirección de Documentación, Biblioteca y Archivo del Congreso de los Diputados en este proceso.

Para la redacción del presente informe la Oficina C ha referenciado 273 documentos y consultado a un total de 21 personas expertas en la materia. Se trata de un grupo multidisciplinar en el que el 33,3 % pertenece a las ciencias sociales (psicología, economía), el 61,9 % pertenece a las ciencias de la vida (bioquímica, medicina, enfermería), y el 4,8 % al área de ingeniería. El 90,5 % trabaja en centros o instituciones españolas mientras que el 9,5 % está afiliado en el extranjero.

La Oficina C es la responsable editorial de este informe.

¹ Especialistas que también han participado en la revisión total o parcial del informe.

[#] RSV ha recibido pagos personales en los últimos 3 años por participación en Advisory Boards de Lilly, Novo-Nordisk, Grifols-Araclon, Aviadobio, Prevail, Wave Pharmaceuticals y Pfizer sobre productos en investigación, no aprobados o comercializados en la actualidad.

[#] MSC ha desempeñado funciones de consultor y asesor para Roche Diagnostics International Ltd y Grifols S.L. Se le otorgó un proyecto financiado por Roche Diagnostics International Ltd. Todos los honorarios han sido pagados a la institución (BBRC). A través de su institución, ha recibido apoyo en especie para investigaciones de ADx Neurosciences, Roche Diagnostics International Ltd, Avid Radiopharmaceuticals, Inc., Eli Lilly y Janssen Research & Development. Ha participado en simposios patrocinados por Almíral, Eli Lilly, Novo Nordisk, Roche Diagnostics, and Roche Farma.

Las enfermedades neurodegenerativas afectan al sistema nervioso, son incapacitantes y, hasta la fecha, incurables. En España afectan a entre un millón y millón y medio de personas, y suponen un alto coste personal, social y económico. Además, el riesgo de padecer alzhéimer, párkinson o esclerosis lateral amiotrófica (ELA) se multiplica con la edad, por lo que el aumento de la esperanza de vida conllevará un incremento muy significativo de casos. En cambio, otras enfermedades como Huntington o la esclerosis múltiple, también incluidas en este informe, debutan en población más joven. El inicio más temprano resulta en dificultades propias de estas etapas, como pérdida de productividad laboral, y multiplica la duración de la enfermedad y las oportunidades de sufrir discriminación y estigma.

Por el momento no hay un plan europeo contra estas enfermedades, la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud data de 2016 y el Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias termina este año. El personal experto considera necesario y urgente planificar las políticas públicas sociales y sanitarias para garantizar los servicios y la protección de esta población más vulnerable.

En este informe se resume el conocimiento actual sobre las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes en aspectos como las causas y factores de riesgo, el estado actual del diagnóstico y los tratamientos, así como las adaptaciones del sistema sanitario y los servicios sociales para hacer frente al reto.

Enfermedades neurodegenerativas

Excepto en el caso de la esclerosis múltiple, vinculada a procesos inflamatorios mediados por el sistema inmune, se cree que las enfermedades neurodegenerativas tienen su origen en proteínas disfuncionales que se acumulan durante años y causan diversos problemas de toxicidad y muerte en las neuronas del cerebro y la médula espinal.

La muerte neuronal resulta en una pérdida progresiva de las funciones cognitivas y motoras. Las patologías siguen cursos distintos porque van afectando diferentes tipos de neuronas. En todas, los síntomas leves del inicio se agravan cuando el deterioro neuronal progresa. En algunas, como en el alzhéimer y una mayoría de los casos de párkinson, el deterioro cognitivo deriva en la fase final de la enfermedad en el conjunto de síntomas que se conocen como demencia.

Excepto en la enfermedad de Huntington y en los casos de origen familiar, donde las causas son únicamente genéticas, en la mayoría de los casos el riesgo de desarrollar estas patologías viene influenciado por factores genéticos, el ambiente, los hábitos de vida y su interacción a lo largo del tiempo, si bien estos aspectos aún no se conocen en su totalidad.

En el foco

Como las enfermedades neurodegenerativas se gestan durante años, cambiar algunos hábitos de vida o disminuir los factores de riesgo en determinadas etapas de la vida puede reducir el riesgo de desarrollar estas enfermedades. Así, se estima que más de un tercio de los casos de demencia podrían ser prevenibles.

Cuando se manifiestan los síntomas, estas patologías no suelen detectarse de manera temprana. Aunque el diagnóstico es un serio revés personal y familiar, también aporta múltiples beneficios médicos y sociales si desde el principio se cuenta con el apoyo necesario para manejar los sentimientos negativos que desencadena y conseguir recursos para navegar la enfermedad.

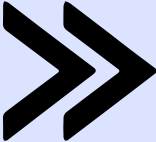
Aunque no hay técnicas específicas para todas las patologías neurodegenerativas, el alzhéimer puede diagnosticarse mediante punción lumbar o la tomografía por emisión de positrones mientras que la enfermedad de Huntington se confirma con un análisis genético. Recientemente se ha desarrollado una técnica para detectar el párkinson en estadios iniciales con alta eficacia en muestras de líquido cefalorraquídeo. En el futuro, la detección del alzhéimer y otras enfermedades podría basarse en un simple análisis de sangre.

Ya hay tratamientos de alta eficacia que frenan la esclerosis múltiple deteniendo la inflamación antes de que se inicie el daño neuronal. Además, los síntomas más incapacitantes de la enfermedad de Parkinson se controlan mediante tratamientos farmacológicos (levodopa y otros), quirúrgicos (estimulación cerebral profunda) o tratamientos no invasivos como el Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad. Sin embargo, hacen falta tratamientos efectivos en ELA, la enfermedad de Alzheimer y otras causantes de demencia o la enfermedad de Huntington. Para ello, es necesario mejorar la extrapolación a la clínica de los resultados de la investigación en estas enfermedades.

Aunque los nuevos fármacos capaces de frenar unos meses la progresión del alzhéimer suponen un gran paso adelante, en Europa se está debatiendo su relación riesgo-beneficio.

También algunos expertos cuestionan la seguridad y efectividad de algunos psicofármacos en las personas con demencia. En cambio, las terapias de estimulación cognitiva están respaldadas por evidencia científica y son coste-efectivas, aunque su acceso es desigual en España. Otras terapias como la fisioterapia, la logopedia, la terapia ocupacional o el acceso temprano a la consulta de paliativos mejoran la calidad de vida de las personas con enfermedades neurodegenerativas, aunque el acceso a estos servicios no es equitativo en las diferentes comunidades autónomas.

Horizonte



Para mejorar la equidad, el personal médico señala la necesidad de distribuir los recursos para alcanzar la cobertura regional suficiente, y la conveniencia de poner en marcha circuitos estables de derivación de pacientes entre hospitales. También sugieren que la planificación se facilitaría con registros de pacientes y subrayan la importancia de formar a los profesionales de atención primaria en estas enfermedades, así como de incrementar el personal especializado.

Por otro lado, los costes sociales superan a los sanitarios y aumentan con la gravedad y duración de la enfermedad. La mayoría recaen sobre las familias, lo que subraya la necesidad de desarrollar un sistema

de cuidados profesional, especializado y sostenible. Actualmente, se aboga por favorecer la inclusión social de los pacientes y que puedan permanecer el mayor tiempo posible en su casa, apoyados por la tecnología y las personas cuidadoras. Sin embargo, cuando las personas con demencia ya no pueden vivir en su domicilio, hay alternativas, como las unidades de convivencia y otras opciones ya asentadas en otros países europeos. Los enfermos de ELA y Huntington solicitan la creación de centros especializados en su atención.

La atención integral precisa mayor coordinación entre el ámbito social y sanitario para mejorar la inclusión y el bienestar de los enfermos y sus familias.

Avances en enfermedades neurodegenerativas

Introducción

Entre los cientos de enfermedades neurodegenerativas, destaca por su prevalencia la enfermedad de Alzheimer y otras que causan deterioro cognitivo y demencia. Le siguen la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple (de origen autoinmunitario), la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Huntington. Todas ellas causan muerte neuronal y discapacidad cognitiva y motora. Acortan la esperanza de vida de quien las padece y, hasta la fecha, son incurables.

El término enfermedades neurodegenerativas agrupa más de 600 patologías diferentes, entre las que destacan por su **prevalencia** y gravedad el alzhéimer y otras causantes de demencia, el párkinson, la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Huntington¹ (**Ver Cuadro 1**). El riesgo de padecer algunas de estas enfermedades sube exponencialmente con la edad, por lo que el aumento de la esperanza de vida traerá un incremento de casos. Así, se prevé que la población global con demencia prácticamente se triplique en el año 2050, mientras que, en España, se espera un crecimiento del 83 %, hasta superar el millón y medio de casos². Además, por razones que todavía se desconocen, el párkinson es probablemente la enfermedad neurodegenerativa que más ha aumentado su **incidencia** en las últimas décadas³ y se prevé que los casos se dupliquen para 2030⁴. En cuanto a la ELA, se estima que el número de pacientes subirá un 69 % a nivel mundial para 2040⁵.

Todas estas patologías tienen en común que son crónicas y cursan con una disfunción progresiva del sistema nervioso¹. Las neuronas del cerebro y la médula espinal sufren cambios que provocan su funcionamiento anormal y, finalmente, muerte celular⁶. Cada enfermedad se caracteriza por afectar inicialmente tipos neuronales diferentes, lo que causa síntomas diferenciales¹. Aunque se inician en una región concreta, con el paso del tiempo se extienden gradualmente por todo el sistema nervioso⁷. En las primeras fases, los síntomas suelen ser leves y pasar desapercibidos. Sin embargo, cuando el deterioro neuronal progresa, estos se agravan y generan discapacidad⁸. Actualmente, estas enfermedades son incurables y acortan la esperanza de vida de quienes las padecen⁶. De hecho, suponen una preocupación para una mayoría de la población española, que las considera un problema de salud grave o muy grave⁹. Además, fueron la causa más frecuente entre las personas a las que se practicó la eutanasia (117 fallecidos) en 2022. Dentro de este grupo, el 41,9 % sufrían ELA, el 11,1 %, esclerosis múltiple y el 8,5 %, la enfermedad de Parkinson⁹.

En este contexto, el personal experto considera necesario y urgente planificar políticas públicas para la adaptación de los sistemas sociales y sanitarios a esta epidemia silenciosa². Sin embargo, por el momento, no hay un plan europeo establecido. Por su parte, la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud data de 2016 y está en proceso de evaluación¹. Y el Plan Integral de Alzheimer y otras Demencias termina este año¹⁰, con falta de dotación presupuestaria y de impacto, según la comunidad de expertos.

· **Prevalencia**: número total de personas en una población que tienen o tuvieron una enfermedad.
· **Incidencia**: número de casos nuevos de una enfermedad.

Aunque la definición de enfermedades neurodegenerativas se refiere a aquellas que afectan al sistema nervioso central, existen también patologías que causan muerte celular en los nervios periféricos, los músculos o los órganos sensoriales. Otro tipo son las enfermedades neurodegenerativas transmisibles causadas por priones.

Cuadro 1. Otras enfermedades neurodegenerativas.

Aunque la definición canónica de enfermedades neurodegenerativas refiere al [sistema nervioso central](#), en otros casos, la degeneración afecta a tipos celulares distintos, como los nervios periféricos (es el caso de las neuropatías del complejo Charcot-Marie-Tooth o las neuropatías amiloideas), la unión neuromuscular (miastenias) o las células musculares (distrofias musculares, como la enfermedad de Duchenne, las distrofias de cinturas, la enfermedad de Steinert o las miopatías congénitas)¹¹. Estas condiciones son raras, pero afectan en conjunto a unas 60.000 personas en nuestro país¹². Son hereditarias y afectan más a niños y personas jóvenes¹³⁻¹⁷.

También hay patologías donde la degeneración puede producirse en los órganos sensoriales, como ojos u oídos. Algunos ejemplos son la retinosis pigmentaria, la retinopatía diabética o la degeneración macular asociada a la edad, que es la principal causa de ceguera geriátrica a nivel mundial y afecta a unas 700.000 personas en España^{18,19}.

Otra clase de afección neurodegenerativa son las encefalopatías espongiiformes transmisibles humanas, como la de Creutzfeldt-Jakob o la tembladera²⁰. Son causadas por agentes infecciosos llamados [priones](#) y, aunque tienen baja incidencia, son siempre fatales y de declaración obligatoria²⁰. Los animales que pueden ser foco de su transmisión están vigilados por el Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentación²¹.

Neurodegenerativas más prevalentes

El riesgo de padecer enfermedades neurodegenerativas aumenta con la edad.

La esclerosis múltiple y la enfermedad de Huntington, que es hereditaria, debutan en personas más jóvenes.

Descripción de las enfermedades

Enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Con datos de 2019, se estima que en España hay entre 734.000 y 937.000 casos de demencia². Es el trastorno neurodegenerativo más frecuente, afecta a mayor número de mujeres que de hombres² y su incidencia aumenta a partir de los 65-70 años de manera exponencial, aunque puede aparecer en personas más jóvenes¹.

El término demencia se utiliza para referirse a un grupo de síntomas, que incluyen dificultades de memoria y lenguaje o pérdida de las habilidades para resolver problemas en un grado que impide a la persona tener una vida autónoma e independiente²².

Las enfermedades que producen deterioro cognitivo y síntomas conductuales que, en una fase final, desembocan en demencia incluyen el alzhéimer, la causa más frecuente, y otras patologías relacionadas, como la degeneración de los lóbulos frontales y temporales (que inicialmente produce síntomas conductuales o de lenguaje) o la demencia con cuerpos de Lewy (que afecta al córtex posterior y provoca síntomas cognitivos, conductuales y motores)²².

El alzhéimer es responsable de entre el 60 y el 80 % de los casos de demencia¹²². Comienza a manifestarse con olvidos cotidianos y persistentes de lo aprendido recientemente, además de algunos problemas sutiles de lenguaje o pensamiento²². Si sigue progresando, puede hacerlo a distinto ritmo²³ hasta desembocar en una demencia que ocasiona cada vez más dificultades para vivir de manera independiente y que puede derivar en confusión, agitación, cambios en la personalidad y en el carácter, dificultades para reconocer a familiares, incontinencia y, en las etapas más graves, problemas para moverse, tragar y la necesidad de cuidados continuos²².

· [Sistema nervioso central](#): parte del sistema nervioso formada por el encéfalo y la médula espinal.

· [Priones](#): proteína infecciosa mal plegada que induce a otras de su clase a adoptar estructuras patogénicas y extender la infección.

Enfermedad de Parkinson

El párkinson es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente, con un importante número de afectados no detectados²⁴ y estimaciones de entre 150.000 y 300.000 pacientes en España²⁵⁻²⁷. Los casos en hombres duplican a los de mujeres, y, además, experimentan un inicio más temprano^{1,3,28}. Aunque la prevalencia aumenta a partir de los 70 años²⁵, el 25 % de los pacientes tienen menos de 65 años y entre el 5-10 % son menores de 50³.

Hay varios tipos de párkinson, con manifestaciones heterogéneas, pero, en general, se caracteriza por una combinación de temblor de reposo, lentitud, reducción de la expresión facial y rigidez muscular que, al inicio, se limitan a una parte del cuerpo²⁹. Entre los primeros síntomas, especialmente en pacientes de edades más avanzadas, pueden encontrarse otros trastornos, como el estreñimiento, la pérdida de olfato, el sueño agitado, la apatía o la depresión³⁰. Aunque la velocidad de avance de la enfermedad varía en cada persona y los tratamientos mejoran los síntomas, el progreso de la patología durante décadas resulta en un proceso crónico que afecta a múltiples sistemas³¹. Puede derivar en problemas del habla, dificultades para la marcha y el equilibrio, problemas de sueño y, finalmente, problemas cognitivos y demencia, con otras complicaciones asociadas al propio envejecimiento del paciente³².

Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

Por su parte, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la tercera en incidencia tras las demencias y el párkinson¹, con 1,71-1,89 casos por cada 100.000 personas en Europa y Norteamérica³³ y una prevalencia en España de 6,1 casos por cada 100.000 habitantes³⁴. En esta línea, se estima que en España se diagnostican 900 nuevos casos anualmente³⁵. Debido a la baja esperanza de vida, las cifras de afectados no son tan altas como en otras enfermedades, pero se calcula que entre 4.000 y 4.500 personas conviven con esta enfermedad³⁵. Aunque hay casos en personas jóvenes, se presenta de media a los 65 años³⁴, más frecuentemente en hombres^{33,36}. Se caracteriza por una debilidad muscular progresiva que puede resultar en parálisis y afectar a las extremidades, la deglución, la capacidad para toser, la comunicación y la respiración, aunque los sentidos y los músculos de los ojos funcionan con normalidad³⁷. Además, causa deterioro cognitivo y demencia en una parte de los pacientes³⁸. La mayoría fallecen entre 3 y 5 años tras el inicio de los síntomas por fallo respiratorio, aunque entre un 10 y un 20 % de los pacientes sobrevive más de 10 años³⁹.

Enfermedad de Huntington

Otra de las enfermedades neurodegenerativas graves más prevalentes es la enfermedad de Huntington. En Canadá y otras poblaciones de ascendencia europea la prevalencia ronda las 12 personas por cada 100.000⁴⁰⁻⁴². Aunque en España no hay estudios, se estima que hay más de 4.000 afectados y 15.000 personas en riesgo de haber heredado la mutación patológica de algún progenitor^{43,44}. Suele comenzar entre los 30 y los 50 años, con síntomas inespecíficos y heterogéneos, como sentirse más torpe o estar más irritable⁴⁵. Avanza de manera inexorable⁴⁶ y, con el tiempo, se desarrollan síntomas motores, cognitivos y psiquiátricos, como movimientos involuntarios (corea) o poco precisos, problemas para planificar y concentrarse, y cambios en el comportamiento, que pueden derivar en frustración, apatía, depresión e ira⁴⁷. En etapas avanzadas se necesitan más cuidados y pueden aparecer nuevos síntomas como rigidez, dificultad para tragar, pérdida de peso, dificultad para comunicarse y demencia⁴⁸.

Esclerosis múltiple

Aunque la esclerosis múltiple tiene su origen en la desregulación de algunos tipos celulares del sistema inmunitario, también induce neurodegeneración. Por eso, está incluida en la Estrategia en Enfermedades Neurodegenerativas y en este informe¹.

La edad media de inicio de esta patología es de 32 años y afecta al doble de mujeres que de hombres^{48,49}. En España, más de 58.000 personas la padecen, con una prevalencia de 123 enfermos por cada 100.000 habitantes⁴⁹. Se conoce como la enfermedad de las mil caras por su heterogeneidad en síntomas y progreso, aunque algunas de las manifestaciones más representativas son los problemas de visión, la pérdida de fuerza en las extremidades o en la mitad del cuerpo, hormigueos, la dificultad para caminar, mareos, la falta de coordinación, problemas para controlar los esfínteres y fatiga⁵⁰.

Patología: qué pasa en las neuronas de las personas enfermas.

Excepto en el caso de la esclerosis múltiple, las enfermedades neurodegenerativas que se tratan en este informe tienen su origen en proteínas disfuncionales que se acumulan y causan diversos problemas de toxicidad y muerte en las neuronas del sistema nervioso.

A menudo, es complicado entender qué fallos tienen más influencia en el mecanismo de la patología y cuáles se producen primero.

En todos estos trastornos se producen distintos fallos a nivel celular que aún se están investigando (Ver Cuadro 2).

Enfermedad de Huntington

Tiene su origen en la mutación de un único gen, el de la huntingtina⁵¹. Si se ha heredado una copia del gen alterado de alguno de los padres, la enfermedad se desarrollará en todos los casos. La mutación genera una proteína patológica, más larga de lo habitual, donde un único aminoácido está repetido un mínimo de 36 veces⁴⁶. Esta proteína mutada no logra alcanzar la estructura habitual y se agrega, lo que causa la muerte de las neuronas del **cuerpo estriado** y después atrofia otras regiones cerebrales⁴⁶. Los hijos de progenitores con esta patología tienen un 50 % de posibilidades de desarrollar la enfermedad, independientemente de su sexo⁴⁰.

Enfermedad de Parkinson

Una de las proteínas involucradas es la alfa-sinucleína, (Ver Cuadro 2), que forma agregados junto con otras proteínas (cuerpos de Lewy) y causa toxicidad y muerte celular, especialmente de las neuronas de la sustancia negra cerebral que producen **dopamina**²⁸. Los bajos niveles de este neurotransmisor causan problemas en la transmisión sináptica y una desconexión entre el cerebro y otras partes del cuerpo, lo que provoca una pérdida del control de los movimientos y otras dificultades. La extensión de la patología a otras regiones cerebrales se asocia con otros síntomas, incluida la demencia^{22,52}.

Enfermedad de Alzheimer

El mecanismo más aceptado hasta el momento para explicar el **alzhéimer** es la hipótesis amiloide⁵³, que postula que la enfermedad se desencadena por la agregación de proteína beta-amiloide⁵⁴ (Ver Cuadro 2). Los agregados, fuera de las neuronas, perturban las conexiones neuronales y forman estructuras dañinas de mayor tamaño, como fibrillas y, finalmente, placas⁵³. Tratando de limpiar las placas y los restos de neuronas muertas, las células inmunitarias se congregan alrededor de las neuronas afectadas y liberan sustancias inflamatorias que pueden contribuir a la pérdida de **sinapsis**⁵³ y a establecer inflamación crónica²². Un evento posterior es la agregación en ovillos de otra proteína mal plegada, denominada tau, en el interior de las neuronas⁵³. Aunque la pérdida neuronal del alzhéimer afecta primero a regiones como el hipocampo, implicadas en la memoria, después afecta al neocórtex, responsable del lenguaje, el razonamiento y el comportamiento social. Más adelante, el daño se extiende a otras áreas, lo que produce el encogimiento del cerebro⁵⁵.

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Las causas de la ELA aún están siendo investigadas. Por el momento, se ha observado la agregación de distintas proteínas, entre ellas TDP-43 y SOD1, capaces de extender el daño de una célula a otra^{7,56}. Estas dañan principalmente las neuronas motoras y también afectan a otras células del sistema nervioso⁷.

· **Cuerpo estriado**: parte del cerebro que regula, entre otros, los movimientos voluntarios y la coordinación de algunos aspectos del comportamiento.
· **Dopamina**: neurotransmisor clave en la función motora.
· **Sinapsis**: estructura neuronal que permite transmitir la señal nerviosa entre neuronas.

Esclerosis múltiple

Se trata de una enfermedad del sistema nervioso central mediada por la activación aberrante del sistema inmune: las células defensivas entran en el cerebro e inducen una cascada inflamatoria que resulta en pérdida de **mielina** y daño y muerte neuronal que se amplifica a lo largo de los años⁵⁷. Como resultado, se producen cicatrices (placas de esclerosis) y problemas en la transmisión de impulsos nerviosos⁵⁸.

La conexión con el envejecimiento, los procesos que sigue la neurodegeneración o el papel de la microbiota son algunos de los temas de investigación comunes a todas las enfermedades neurodegenerativas.

Cuadro 2. Investigación de vanguardia

Entre los temas comunes a todas las enfermedades neurodegenerativas, el envejecimiento es el mayor factor de riesgo. Los investigadores están tratando de convertir este factor, hasta ahora inexorable, en modificable mediante el rejuvenecimiento celular^{31,59,60}. En esta línea, se está explorando la posibilidad de reprogramar las neuronas bioquímicamente para borrar las marcas del paso del tiempo y rejuvenecerlas⁶¹.

Además, la neurodegeneración sigue vías convergentes en las distintas enfermedades y estos solapamientos también son de interés científico⁶².

Por otro lado, los Centros de Referencia Estatal realizan investigación sociosanitaria, gestión del conocimiento e información, redacción de guías, exportación de buenas prácticas y formación de profesionales para todo el territorio español⁶³.

En cuanto a temas particulares de cada patología, en relación al alzhéimer, parte de la comunidad investigadora propone alternativas a la hipótesis amiloide⁵⁴. Como extensión de la hipótesis amiloide, algunos científicos apuntan a que los depósitos de tau causan más daño que el propio amiloide y enfatizan la conveniencia de atacar a ambos⁵⁴. Otros sugieren centrarse en la inflamación y los procesos que inducen la muerte neuronal⁶⁴, más activos en estadios tardíos de la enfermedad. Mientras, una teoría más minoritaria señala a los microorganismos como agentes desencadenantes de la acumulación de amiloide: proponen que el amiloide tiene funciones antimicrobianas y se agregaría para atrapar virus o bacterias⁵⁴.

Otros científicos defienden que las placas de amiloide y ovillos de tau son dañinos y aceleran la enfermedad pero no son su causa, sino una de las consecuencias de la cascada patológica, que se iniciaría con un desajuste del metabolismo celular del colesterol⁶⁵.

En el párkinson, también se cuestiona si la agregación de la proteína alfa-sinucleína es la causa o una de las consecuencias de la neurodegeneración⁶⁶. También destaca el estudio del papel de la inflamación en el proceso⁶⁶ y aproximaciones con terapia génica para introducir en el cerebro un factor de crecimiento que logre restaurar la conectividad neuronal³¹.

Además de la vacuna contra el virus de Epstein Barr, en la esclerosis múltiple se investiga para conseguir la remielinización de las zonas dañadas y se estudia el papel de la microbiota intestinal⁶⁷⁻⁷⁰ algo que también es de interés en párkinson y alzhéimer⁷¹⁻⁷³.

Como la enfermedad de Huntington es causada por defectos en un único gen, una de las principales estrategias contra esta enfermedad va dirigida a contrarrestar la expresión del gen mutante con cadenas cortas de nucleótidos que bloquean específicamente la producción de la proteína⁷⁴. Entre otras terapias que ya están ensayándose, destacan pequeñas moléculas, capaces de superar la barrera hematoencefálica, que procesan el gen erróneamente antes de su traducción a proteína y causan su degradación⁷⁴.

En ELA, se está caracterizando extensivamente la genética de pacientes españoles^{75,76} y se están probando anticuerpos contra las proteínas patológicas. Asimismo, se trabaja en desarrollar estrategias basadas en terapia génica contra las mutaciones más frecuentes³³. También, se está estudiando el papel del músculo esquelético en el inicio de la enfermedad, pues su daño podría ser un evento primario involucrado en la degeneración de las neuronas motoras⁷⁷.

· **Mielina:** capa aislante que protege las prolongaciones neuronales y favorece la rápida transmisión del impulso nervioso.

Causas y factores de riesgo

En la mayoría de los casos, denominados esporádicos, las causas se derivan de cuatro factores relevantes: la genética, el ambiente, el estilo de vida y su interacción a lo largo del tiempo. En cambio, en algunas patologías, determinadas variantes genéticas son responsables de un pequeño porcentaje de casos denominados de origen familiar.

Excepto para la enfermedad de Huntington, ocasionada por mutaciones en un único gen, las causas genéticas de las enfermedades neurodegenerativas son complejas, heterogéneas y no se conocen en su totalidad. En general, en los casos esporádicos la genética solo supone un pequeño porcentaje del riesgo de desarrollar la enfermedad.

En la mayor parte de los casos, denominados esporádicos, las causas de las enfermedades neurodegenerativas son un cóctel de cuatro factores relevantes: la genética, el ambiente, el estilo de vida y la interacción de todos ellos a lo largo del tiempo^{3,33,78}. Mientras que el componente genético es en gran medida estable, el ambiente y el estilo de vida están en continuo cambio. Por esta razón y la dificultad de acceder al cerebro, actualmente es difícil evaluar los factores ambientales potencialmente causantes o protectores que tuvieron un efecto en determinado momento o se acumularon con el paso de los años según la interacción con la genética de cada persona³. En las siguientes secciones repasamos lo conocido hasta ahora sobre el papel de estas variables en el riesgo de desarrollar patologías neurodegenerativas.

Aunque la mayor parte de casos son esporádicos, en algunas patologías, como el alzhéimer, el párkinson o la ELA, determinadas variantes genéticas son responsables de un pequeño porcentaje de casos denominados de origen familiar, que afectan a personas más jóvenes.

Factores genéticos

Excepto para la enfermedad de Huntington, ocasionada por mutaciones en un único gen, las causas genéticas de las enfermedades neurodegenerativas son complejas, heterogéneas y no se conocen en su totalidad⁵¹.

Enfermedad de Alzheimer

Actualmente, se conocen 75 genes que influyen el riesgo de padecer alzhéimer esporádico y otras demencias relacionadas, aunque no determinan necesariamente que se desarrolle la patología⁷⁸. Entre ellos, la variante más importante es la E4 del gen *APOE*, que no se expresa en las neuronas sino en otras células del sistema nervioso y multiplica el riesgo de desarrollar la enfermedad entre 3 y 12 veces^{22,79,80}.

Por su parte, el alzhéimer familiar se transmite de padres a hijos, genera problemas de memoria, demencia de inicio más temprano^{81,82} y tiene un origen genético distinto que suele afectar directamente a las neuronas⁸³. Aunque menos de un 1 % de los pacientes padecen alzhéimer familiar, una de las poblaciones afectadas más grandes se encuentra en Colombia⁸¹. Su estudio ha permitido encontrar 2 combinaciones genéticas protectoras que retrasan el inicio de la enfermedad hasta 20 años en personas portadoras de las mutaciones patológicas^{82,84}. Se espera encontrar nuevas variantes genéticas que confieran resiliencia al declive cognitivo y la demencia y desarrollar tratamientos que permitan trasladar esta protección también a los afectados de alzhéimer esporádico⁸⁵.

Enfermedad de Parkinson

Se conocen 90 variantes genéticas que solo explican entre el 16 y el 36 % del riesgo de padecer párkinson esporádico, lo que delata las lagunas en la comprensión de las causas de la enfermedad⁸⁶. Por otro lado, las mutaciones en un puñado de genes son responsables directas del párkinson familiar, que supone solo un 3–5 % de los casos totales^{3,87–90}. Estas mutaciones hereditarias se traducen en un inicio temprano de los síntomas, típicamente en menores de 40 años³.

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Por su parte, se cree que los casos de ELA familiar corresponden tan solo a un 10–20 % del total, por lo que la mayoría de los pacientes no tienen antecedentes de la enfermedad³³. Se sabe que los genes capaces de inducir ELA familiar son más de 40 y tienen también un papel como factores de riesgo en las formas esporádicas³³.

Esclerosis múltiple

El peso de la genética en el riesgo de desarrollar esclerosis múltiple se cifra en un 25 %⁹¹. En la actualidad, se conocen 236 variantes que aumentan el riesgo de padecer esclerosis múltiple. Aunque ninguna es suficiente ni necesaria para causar la enfermedad, todas contribuyen al riesgo de desarrollarla⁹². Además, recientemente se ha identificado una variante genética que se asocia a las formas más graves de la enfermedad⁹³.

Factores ambientales

Algunos factores ambientales y hábitos de vida se asocian con una variación del riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas. Intervenir en estos factores a tiempo podría llevar a una disminución de los casos.

Aunque evaluar el peso de los factores ambientales y su interacción con la genética de cada paciente es complicado y todavía se necesitan más estudios³, algunos factores ambientales y hábitos de vida se asocian con una modificación del riesgo de desarrollar estas patologías. En la otra cara de la moneda, el principal factor de riesgo no modificable es la edad, aunque las enfermedades neurodegenerativas no son una consecuencia normal del envejecimiento⁶⁰.

Enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Las lesiones características del alzhéimer empiezan a desarrollarse en el cerebro unos 20 años antes del inicio de los síntomas⁹⁴, lo que supone una ventana de oportunidad para influenciar el curso de la enfermedad y retrasar su aparición²².

Una comisión de expertos internacionales en prevención de la demencia, intervención y cuidado indica que hay 12 factores potencialmente modificables a los que se puede atribuir un 40 % del riesgo⁹⁵. Los que cuentan con mayor evidencia científica son (entre paréntesis se indica el porcentaje de reducción de la prevalencia de demencia si se elimina este factor): tener un menor nivel educativo en las primeras etapas de la vida (7 %), padecer pérdida de audición (8 %), traumatismos en el cerebro (3 %), hipertensión (2 %), obesidad (1 %) o el consumo excesivo de alcohol en la población de mediana edad (1 %), así como fumar (5 %), sufrir depresión (4 %), aislamiento social (4 %), diabetes (1 %), la inactividad física (2 %) o estar expuesto a la contaminación del aire⁹⁶ en etapas tardías de la vida (2 %)⁹⁵.

Estas asociaciones no implican **causalidad** y algunos expertos señalan que modificar el estilo de vida no ha dado siempre el resultado esperado⁹⁷. Sin embargo, otros estudios de intervención han tenido resultados exitosos⁹⁸ y se están repitiendo en distintos países de todo el mundo⁹⁹. Además, la incidencia de demencia parece haber disminuido en los últimos años en los países más ricos, lo que se atribuye a un mayor nivel educativo y al mejor control del riesgo cardiovascular^{22,95}. Estas evidencias sugieren que algunas de las variables citadas sí pueden ser causa de demencia y no una mera asociación⁹⁵.

El personal experto señala que, aunque aún es necesario seguir investigando, es positivo abordar los factores de estilo de vida que se asocian con la demencia y no retrasar las recomendaciones, que además aportan beneficios en otras áreas de la salud⁹⁵. También indican la necesidad de implementar programas específicos, con instrucciones concretas de dieta y ejercicios físicos e intelectuales para aumentar la adherencia a las recomendaciones y que el usuario sepa cómo ponerlas en práctica. Además, resaltan la importancia de controlar la hipertensión en etapas intermedias de la vida.

En este sentido, un modelo de simulación estima que modificar los hábitos relacionados con factores cardiovasculares podría resultar en una disminución de la prevalencia de la demencia en España de un 9 %, lo que se traduciría en 100.000 casos menos y un ahorro de 4.900 millones de euros para 2050¹⁰⁰.

· **Causalidad**: posibilidad de establecer una relación de causa-efecto entre un factor de riesgo y el desarrollo de la enfermedad.

Enfermedad de Parkinson

Para el párkinson, la asociación con más peso, que incluso ha servido para establecer modelos animales de la enfermedad¹⁰¹, es la exposición a contaminantes ambientales⁹⁶, como el herbicida paraquat, el pesticida rotenona o el tricloroetileno, que se usa en la limpieza de metales^{3,30}. Además, el consumo fortuito de la neurotoxina MFTP, producida accidentalmente durante la síntesis clandestina de opioides, fue causa directa y abrupta de lesión en la sustancia negra, lo que remeda la enfermedad de Parkinson^{29,102}. En cambio, fumar parece ser un factor protector contra la enfermedad^{28,103} y se asocia a una edad más tardía de inicio de la patología¹⁰⁴. Al mismo tiempo, el consumo de tabaco correlaciona con la mayor gravedad de algunos síntomas, que también se asocian a la edad y larga evolución del párkinson¹⁰⁵. Por otro lado, el parkinsonismo inducido por ciertos fármacos, como algunos antipsicóticos, antidepresivos o **procinéticos**, es reversible cuando se retira la medicación¹⁰⁶, lo que según el personal experto permite ahorrar recursos especializados si esta situación se detecta en atención primaria. Por último, cabe destacar que también se han asociado al párkinson los traumatismos cerebrales^{3,107,108}.

Esclerosis Lateral Amiotrófica

El consumo de tabaco puede llegar a duplicar el riesgo de desarrollar ELA respecto a los no fumadores¹⁰⁹⁻¹¹². Además, aunque hay evidencias contradictorias, algunos estudios apuntan a la actividad física extenuante¹¹³ y al colesterol en sangre como factores de riesgo¹⁰⁹, así como a algunos contaminantes³³.

Enfermedad de Huntington

La única forma de evitar la enfermedad es seleccionar los embriones no portadores de la mutación en casos con antecedentes familiares conocidos^{114,115}.

Esclerosis múltiple

En 2022, un estudio que siguió a más de 10 millones de militares del ejército estadounidense durante 20 años detectó que la infección por el virus Epstein-Barr, causante de la enfermedad denominada mononucleosis infecciosa, aumentaba en 32 veces el riesgo de desarrollar esclerosis múltiple¹¹⁶. Aunque la infección por este virus es muy común en la población general y no causa mayores problemas, su presencia parece ser necesaria para que la esclerosis múltiple se desencadene en las personas genéticamente predispuestas¹¹⁷. Se trabaja ya en dos vacunas^{118,119}, aunque el personal experto opina que es necesario comprender mejor cómo la infección desencadena la enfermedad. Otros factores que aumentan el riesgo de esclerosis múltiple parecen ser el déficit de vitamina D, fumar o la obesidad juvenil^{120,121}. Por el contrario, un mayor nivel educativo parece ser un factor protector⁹³.

Diagnóstico

En las enfermedades neurodegenerativas, a menudo, los pacientes no reciben un diagnóstico de manera temprana. Aunque el diagnóstico es un serio revés personal y familiar, también aporta múltiples beneficios médicos y sociales.

Infradiagnóstico

En las enfermedades neurodegenerativas, a menudo los pacientes no reciben un diagnóstico de manera temprana.

Se estima que globalmente el 75 % de los enfermos de demencia no están diagnosticados¹²², entre otros motivos por la falta de conciencia sobre este síndrome, por el estigma social, o por la escasez de especialistas y de recursos sanitarios^{123,124}. En España, en un estudio de población se observó que solo el 30 % de personas con demencia habían sido previamente diagnosticadas por los servicios sanitarios¹²⁵. Aunque estos datos son antiguos, la Sociedad Española de Neurología estima que, en la actualidad, más del 50 % de los casos leves siguen

· **Procinéticos**: medicamentos que interfieren con receptores de dopamina o serotonina y que, al estimular la contracción del músculo liso, se usan para mejorar el tránsito intestinal.

sin diagnosticar¹²⁶, cifra que podría ascender al 90 %¹⁰. Otros estudios indican que, en el momento del diagnóstico, una mayoría de pacientes se encuentra ya en un estado de demencia moderada¹⁰, pero la comunidad médica opina que este aspecto ha mejorado en los últimos años.

En cuanto a la ELA, a menudo es difícil detectar la enfermedad de manera temprana, ya que al inicio puede confundirse con otras patologías más frecuentes, lo que hace que los pacientes no sean derivados al neurólogo³³. Algo similar ocurre con el párkinson, ya que el diagnóstico actualmente solo se basa en la valoración clínica, lo que subraya la importancia de la valoración del especialista³. Aunque el personal médico indica que la situación en España es mejor, una encuesta en Reino Unido identificó que el 26 % de los pacientes de párkinson habían recibido un diagnóstico erróneo¹²⁷.

Aunque recibir el diagnóstico de una enfermedad neurodegenerativa para la que todavía no hay cura supone un serio revés personal y familiar¹²², los neurólogos subrayan los beneficios del diagnóstico temprano. Uno de los principales es el acceso a tratamientos efectivos para mejorar los síntomas, así como a intervenciones no farmacológicas o, en el caso de la esclerosis múltiple, frenar la enfermedad (**ver la sección Tratamiento**). Los tratamientos serán más efectivos si se aplican en el momento óptimo del curso de la patología^{121,128}. Además, el diagnóstico ofrece respuestas al paciente, evita visitas adicionales y puede ayudar a pronosticar mejor el desarrollo de la enfermedad. Por ejemplo, un deterioro cognitivo leve causado por algunos medicamentos psicoactivos, problemas vasculares, etc. (no por alzhéimer) puede estancarse o ser reversible^{22,129}. Se calcula que diagnosticar estos trastornos antes de que conduzcan a la demencia puede ahorrar costes de salud y cuidados de larga duración que en Estados Unidos se cifran en 7 billones de dólares²². El diagnóstico también abre la puerta a participar en ensayos clínicos, con nuevas oportunidades terapéuticas, y a una evaluación más eficaz de los tratamientos¹³⁰. Por otro lado, permite organizar cuidados de larga duración y prepararse legalmente para las fases más avanzadas de la enfermedad¹²².

Métodos diagnósticos

La exploración y el juicio del especialista médico puede complementarse en el caso del alzhéimer, la enfermedad de Huntington y la esclerosis múltiple con pruebas diagnósticas, no disponibles aún para la enfermedad de Parkinson y ELA. El diagnóstico de estas últimas también se corrobora con pruebas complementarias.

Para detectar el deterioro cognitivo se realiza una historia clínica completa y una valoración neuropsicológica a través de pruebas de memoria, atención, orientación, lenguaje o resolución de problemas¹³¹. Estas ayudan a detectar el deterioro cognitivo y las alteraciones conductuales de manera objetiva y pueden apuntar qué regiones del cerebro están más afectadas y sugerir la causa¹³¹. El neuropsicólogo también es fundamental para diseñar con otros profesionales un plan de atención personalizado¹³².

Diagnosticar la causa del deterioro cognitivo requiere un estudio más detallado. Algunas pruebas complementarias, como los análisis de sangre o la imagen cerebral, ayudan a descartar causas secundarias o potencialmente tratables de deterioro cognitivo (deficiencia de la vitamina B12, tumores, lesiones vasculares, enfermedades infecciosas, etc. que también son causa de deterioro cognitivo)¹²³. Asimismo, la neuroimagen puede informar sobre los patrones de atrofia cerebral y sugerir el origen del cuadro cognitivo¹³³.

Si se sospecha que la causa del deterioro cognitivo es el **alzhéimer**, este puede diagnosticarse tras la exploración clínica con una punción lumbar para extraer líquido cefalorraquídeo y analizar varios biomarcadores que delatan la presencia de la patología en el cerebro^{134,135}. Esta técnica es sencilla, barata y causa muy pocos efectos secundarios, pero requiere personal especializado y organización^{123,133}. Otra opción es la tomografía por emisión de positrones (PET de amiloide), una técnica no invasiva que también diagnostica eficazmente¹³³, aunque es una prueba más costosa¹²³.

Por otra parte, el acceso a la evaluación neuropsicológica y a las pruebas diagnósticas es desigual entre comunidades autónomas^{10,136}. El personal experto apunta que, si llegan terapias capaces de frenar estas enfermedades, el Sistema Nacional de Salud tendrá que dotarse de medios para la detección precoz de estas condiciones¹³⁷.

El diagnóstico de **párkinson** y **ELA** es clínico pero se corrobora con pruebas complementarias^{3,33,138}.

Para la enfermedad de **Huntington**, la prueba diagnóstica consiste en un análisis genético que compruebe la presencia de la variante patológica en el ADN del paciente.

En la **esclerosis múltiple**, se requiere un diagnóstico clínico y pruebas que permitan descartar otras afecciones con síntomas compatibles. Una de las pruebas que ayuda a discriminar es el análisis del líquido cefalorraquídeo, donde se detectan marcadores de la inflamación subyacente^{139,140}. Además, la resonancia magnética nuclear (RMN) es la técnica más sensible para identificar las lesiones características de la enfermedad y ofrecer información sobre su posible desarrollo^{48,139}. Un diagnóstico temprano es clave para iniciar pronto los tratamientos antiinflamatorios y evitar la discapacidad que se deriva del daño neuronal¹²¹:

El futuro del diagnóstico

En el futuro, se espera que el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer pueda realizarse con un simple análisis de sangre. Además, una nueva técnica promete detectar párkinson temprano de manera eficaz en muestras de líquido cefalorraquídeo.

El análisis de biomarcadores de alzhéimer en sangre es un método muy poco invasivo, accesible, escalable y barato que ya se usa con éxito en investigación y se prevé que llegue a las consultas próximamente¹²³. Requiere ensayos más sensibles, ya que la concentración de los biomarcadores es menor que en el líquido cefalorraquídeo¹⁴¹. Actualmente, hay varios biomarcadores en sangre válidos para distinguirlo de otras patologías neurodegenerativas¹⁴²⁻¹⁴⁴. Un resultado negativo descartaría el alzhéimer y evitaría que el paciente se someta a otras pruebas diagnósticas, como la punción lumbar¹²³. En el futuro, se espera que el análisis en sangre sea suficiente para diagnosticar el alzhéimer y hacer un seguimiento de la enfermedad. Aún así, el personal experto indica que todavía se necesita mayor experiencia práctica clínica con poblaciones más heterogéneas y estandarizar las medidas para asegurar la transferencia y reproducibilidad entre distintos laboratorios¹²³.

Los biomarcadores en sangre pueden detectarse incluso antes de los síntomas cognitivos. Así, son una herramienta útil para seleccionar participantes en ensayos clínicos. En este sentido, aunque su detección en este estadio no implica que se vaya a desarrollar la enfermedad¹³⁰, es necesario informar al paciente de la trascendencia de conocer el resultado de estos análisis¹²³.

Respecto al párkinson, recientemente se ha publicado un estudio capaz de detectar los agregados de alfa-sinucleína en líquido cefalorraquídeo, con un 88 % de eficacia para el diagnóstico en etapas tempranas, incluso antes de que aparezcan síntomas motores¹⁴⁵. También se trabaja para poder diagnosticar utilizando muestras de sangre en esta y otras enfermedades^{146,147}.

Apoyo tras el diagnóstico

Los pacientes y sus cuidadores necesitan asesoramiento desde el diagnóstico para manejar los sentimientos negativos que desencadena, afrontar barreras tales como la discriminación y el estigma y conseguir recursos para navegar la enfermedad.

Tanto enfermos como familiares pueden experimentar un duelo anticipado desde el momento del diagnóstico, con sensaciones de incertidumbre y pérdida de ilusiones, sueños y futuro²².

Para navegar mejor la enfermedad y lidiar con estos sentimientos de conmoción, desesperanza, impotencia, frustración, miedo y ansiedad, los pacientes de enfermedades neurodegenerativas precisan apoyo profesional desde el momento del diagnóstico²². En el caso de la ELA, conocer la enfermedad y agilizar los trámites es especialmente importante, pues progresa rápidamente a discapacidad¹⁴⁸. Asimismo, los pacientes reclaman que se acrediten determinadas unidades para que su diagnóstico suponga el reconocimiento automático de un 33 % de grado de discapacidad¹⁴⁹.

En el caso del alzhéimer y otras enfermedades relacionadas, el apoyo tras el diagnóstico favorece la autonomía de la persona y retrasa el acceso a los cuidados de larga duración¹⁵⁰ (ver Cuadro 3). En España, una mayoría de cuidadores de personas con demencia refiere en una encuesta haber recibido escasa o ninguna información respecto a aspectos claves de la enfermedad y manifiestan un elevado grado de desconocimiento sobre los recursos sociales y sanitarios disponibles^{10,151}. Ante esta situación, la información, formación y asesoramiento tras el diagnóstico es uno de los objetivos del Plan Integral de Alzhéimer¹⁰.

Cuadro 3. El apoyo tras el diagnóstico de demencia en otros países.

El apoyo tras el diagnóstico se articula en distintas formas en diferentes países. En Corea del Sur, se basa en una red de centros locales, que aúnan aspectos sanitarios y sociales. Esta estrategia ha logrado que aumente el número de personas con demencia que vive en su comunidad y reducir costes médicos y de cuidados de larga duración¹²².

El modelo escocés (Reino Unido) se considera líder a nivel mundial en apoyo postdiagnóstico y, desde 2013, ha ayudado a miles de pacientes¹²². Los pacientes recién diagnosticados con demencia reciben apoyo durante un mínimo de un año de un gestor de casos denominado enlace, en inglés *link worker*, formado en esta enfermedad^{122,152}. Con una aproximación de atención centrada en la persona, el trabajador enlace es el guía del paciente y su familia ante la enfermedad: les ayuda a comprender la demencia, manejar los síntomas y aumentar su resiliencia para mantener su independencia por más tiempo¹⁵². Además, enlaza al enfermo con los servicios que necesita, ayuda a planificar su cuidado y le asesora sobre la toma de decisiones legales de manera informada, asegurándose de que cuentan con su consentimiento¹⁵². También conecta al afectado con otras personas con demencia y colaboran para que pueda mantener su red social y lograr apoyos para continuar con actividades de su gusto¹⁵².

La enfermedad de Huntington, al ser hereditaria, genera angustia en las familias, ya que los descendientes, que pueden haber presenciado la enfermedad de sus padres, tienen un 50 % de probabilidades de desarrollarla también en el futuro. En este sentido, pueden beneficiarse de apoyo psicológico para prepararse, decidir si hacerse el test genético y afrontar el diagnóstico¹⁵³.

Quienes reciben un diagnóstico cuando son adultos jóvenes, como en el caso de la esclerosis múltiple o un positivo en la prueba genética de la enfermedad de Huntington, afrontan desafíos propios. Por ejemplo, en un estudio entre positivos todavía asintomáticos para Huntington, muchos declaraban tomar conciencia del tiempo y acelerar sus acontecimientos vitales, además de influir en la manera en que planeaban tener o no descendencia¹⁵⁴. También señalaban el desafío que supone revelar su estatus genético a potenciales parejas o en el ambiente laboral, por miedo a la discriminación¹⁵⁴. Por ejemplo, en una investigación llevada a cabo en la década de los 2000, se observó que las mujeres que recibían un diagnóstico de esclerosis múltiple tenían 6 veces más riesgo de divorciarse o separarse que si el paciente era hombre¹⁵⁵. Además, los enfermos afrontan múltiples barreras en el trabajo y es más probable que requieran ajustes para desempeñar sus funciones¹⁵⁶. De hecho, se detectó que el número de personas empleadas entre los pacientes de esclerosis múltiple era un 20 % menor que en la población general y que la enfermedad afectaba a la productividad del 72 % de los que tenían trabajo¹⁵⁷. Síntomas invisibles como la fatiga, las dificultades cognitivas o los trastornos del estado de ánimo pueden tener un gran impacto en la capacidad para trabajar¹⁵⁷.

Tratamiento

Las enfermedades neurodegenerativas, por el momento, no tienen cura. Sin embargo, ya hay tratamientos capaces de frenar la esclerosis múltiple o mantener a raya los síntomas más incapacitantes de la enfermedad de Parkinson.

Las enfermedades neurodegenerativas, por el momento, no tienen cura. Sin embargo, ya hay tratamientos capaces de frenar la esclerosis múltiple¹²¹ o mantener a raya los síntomas más incapacitantes del párkinson³. En las distintas patologías, muchos de los síntomas, variables con el paso de los años, son tratables farmacológicamente o con intervenciones específicas¹.

Intervenciones médicas y farmacológicas

Enfermedad de Parkinson

Cuando los síntomas comienzan a dificultar las actividades de la vida diaria, el tratamiento de primera línea más eficaz y mejor tolerado es la levodopa, junto a otros como los [agonistas de dopamina](#)^{3,158}. La levodopa contribuye a restaurar los niveles correctos de dopamina y mejora los temblores, la rigidez muscular y la lentitud de movimientos¹⁵⁹. Aunque algunos pacientes temen que esta medicina acelere el progreso del párkinson, no hay ninguna evidencia de que modifique el curso de la enfermedad¹⁶⁰. En algunos pacientes, puede causar un aumento

· [Agonistas de la dopamina](#): fármaco que imita los efectos de la dopamina en el cerebro.

Todas las enfermedades neurodegenerativas disponen de tratamientos para paliar los síntomas, con distinto grado de eficacia. Excepto para la esclerosis múltiple, las otras patologías no disponen de tratamientos que frenen significativamente la enfermedad.

de los movimientos involuntarios^{161,162}, pero su frecuencia y gravedad han disminuido en los últimos años al controlar mejor la dosis¹⁶². La levodopa puede combinarse con otros medicamentos y, en segunda línea, utilizar dispositivos de liberación continua¹⁶². De esta forma, se mantienen niveles estables de esta sustancia más parecidos a los fisiológicos, que evitan las oscilaciones de dopamina derivadas del metabolismo del fármaco, posiblemente responsables de los efectos adversos¹⁶².

Con los años el déficit de dopamina aumenta por la degeneración neuronal y la medicación puede no ser suficiente para cubrirlo. Entonces, el paciente puede tratarse con estimulación cerebral profunda¹⁶³. Se trata de implantar un dispositivo programable que bloquea con corrientes eléctricas continuas y de alta frecuencia la actividad neuronal de determinadas áreas problemáticas del cerebro¹⁶⁴. Aunque la cirugía tiene riesgos, este procedimiento logra reducir los síntomas que responden a levodopa en pacientes con párkinson avanzado durante varios años, además de eliminar o reducir los efectos adversos derivados de los tratamientos farmacológicos^{165,166}.

Por otra parte, un nuevo tratamiento no invasivo denominado Ultrasonido Focalizado de Alta Intensidad (HIFU, por sus siglas en inglés), es capaz de reducir los signos cardinales (lentitud, el temblor de reposo, la rigidez) de manera inmediata y sin las complicaciones de la cirugía^{167,168}. Su mecanismo de acción se basa en los ultrasonidos, que eliminan por calor de manera precisa las áreas responsables de los signos motores¹⁶⁷. Un estudio reciente sugiere que puede ser beneficioso aplicarlo en etapas tempranas¹⁶⁹.

Enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Siguiendo el éxito de restaurar los niveles de dopamina en párkinson, en el tratamiento sintomático del alzhéimer o la enfermedad con cuerpos de Lewy se trata de recuperar la actividad normal de determinados neurotransmisores¹²². Aunque no son tan efectivas como los equivalentes de párkinson y tienen efectos secundarios a considerar, estas medicinas se han demostrado eficaces en numerosos ensayos clínicos y los enfermos, sus familiares y doctores perciben un beneficio en su uso²².

Sin embargo, el uso de psicofármacos para tratar síntomas neuropsiquiátricos, como agitación, agresividad o psicosis en personas con alzhéimer y otras demencias está siendo cuestionado por algunos profesionales¹²². La evidencia de eficacia en demencias no es completa para todos los medicamentos en uso y algunos solo demuestran beneficios modestos para ciertos síntomas en un porcentaje pequeño de usuarios¹⁷⁰⁻¹⁷³. En la misma línea, el aumento de 1,8 veces del riesgo de mortalidad observado en algunos estudios y otros efectos adversos asociados a estas prescripciones¹⁷⁰⁻¹⁷³ indican la necesidad de considerar el riesgo-beneficio a la hora de administrarlos y proponen que se considere cada caso de manera individualizada¹²². Además, la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología ha solicitado que se prohíba por ley la inmovilización química, es decir, el uso de psicofármacos sin uso terapéutico con la finalidad de restringir la movilidad o controlar la conducta por conveniencia organizativa y no en beneficio del paciente¹⁷⁴.

No ha habido ningún fármaco nuevo para aliviar los síntomas del alzhéimer u otras formas de deterioro cognitivo en los últimos veinte años¹²², pero la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), acaba de aprobar el primer fármaco modificador de la enfermedad de Alzheimer⁹⁰. En Europa, la Agencia Europea del Medicamento podría autorizarlo próximamente, aunque aún está en discusión su relación coste-beneficio^{137,175}. Tras los fracasos de otros fármacos y aunque esté lejos de ser una cura, el nuevo fármaco modificador se considera un gran avance¹³⁷. Se trata de un anticuerpo que por primera vez logra reducir las placas amiloides y el deterioro cognitivo en un 25 % en pacientes en fases tempranas de la patología¹⁷⁶. Se estima que retrasa su progreso unos 6 meses¹³⁷, aunque las proyecciones de la farmacéutica estiman un retraso de hasta 3 años que aún no se ha podido comprobar¹⁷⁷.

Algunas estimaciones calculan que 5,4 millones de pacientes en la Europa de los 27 podrían ser elegibles para usar este medicamento¹³⁷. Si su precio, aún no fijado, es similar al establecido en Estados Unidos, tratar a todos los posibles pacientes supondría un gasto equivalente a la mitad de todo el gasto farmacéutico de la Unión Europea, lo que el personal experto considera desorbitado¹³⁷. A este coste habría que añadir las adaptaciones del sistema sanitario para diagnosticar el alzhéimer, administrar la medicina periódicamente y monitorizar las primeras fases del tratamiento^{137,178}. En el otro lado de la balanza, hay que tener en cuenta que retrasar la discapacidad de los enfermos supone un ahorro, ya que los costes sociales de cuidados pueden llegar a triplicar los sanitarios¹⁷⁹. Por otra parte, estimaciones que aplican los criterios de inclusión en ensayos clínicos calculan una elegibilidad para estos tratamientos emergentes muy inferior a la citada anteriormente¹⁸⁰. Existe, por último, otro anticuerpo que está ofreciendo resultados muy prometedores en nuevos ensayos clínicos¹⁸¹.

Esclerosis Lateral Amiotrófica

Solo hay un medicamento aprobado a mediados de la década de 1990 contra la ELA que frena la progresión de la enfermedad y alarga la vida unos meses en determinados grupos de pacientes^{33,182}. Sin embargo, las evidencias apuntan a que prolonga solo los estadios más avanzados de la enfermedad, cuando el paciente tiene menor calidad de vida¹⁸³. Según el personal médico experto, en conjunto, su aportación es muy pobre y el pronóstico de esta enfermedad a corto plazo es fatal para la mayoría de los pacientes.

Los enfermos también pueden servirse de tratamientos contra síntomas como el exceso de salivación o la rigidez muscular y de otras intervenciones médicas, como la ventilación no invasiva y la gastrostomía para mejorar la nutrición³³.

Enfermedad de Huntington

No existe actualmente ningún tratamiento que modifique el curso de la enfermedad⁷⁴. A pesar de las esperanzas que albergaban los pacientes, hace unos años se canceló por falta de eficacia el ensayo clínico fase III de un fármaco cuyo objetivo era disminuir la cantidad de proteína patológica^{184,185}. Recientemente, sin embargo, una revisión de los datos ha reabierto el ensayo con pacientes más jóvenes¹⁸⁵.

Existen fármacos para tratar la **corea** que además mejoran otros aspectos motores y psiquiátricos, aunque algunos pueden exacerbar la depresión e ideas suicidas¹⁸⁶. Un nuevo medicamento para mejorar la corea ha tenido buenos resultados en un ensayo clínico fase III¹⁸⁷.

Esclerosis múltiple

Los tratamientos eficaces contra la esclerosis múltiple se han multiplicado en las últimas dos décadas¹²¹. Aunque no todos los pacientes responden, existen diversos tratamientos modificadores del curso de la enfermedad que en algunos casos logran que desaparezcan los brotes, frenan la progresión de la enfermedad y evitan que aparezcan nuevas lesiones activas¹⁸⁸. Uno de los más eficaces, seguros y tolerables son los anticuerpos contra las **células B**, que en estos pacientes parecen ser disfuncionales y proinflamatorias^{121,189}. Así, debido a su buena relación riesgo-beneficio, se ha pasado de escalar paso a paso los tratamientos a en, muchos casos, priorizar los de alta eficacia desde el inicio para evitar que llegue la inflamación al sistema nervioso central y se desencadene la neurodegeneración¹²¹.

Las formas progresivas de la esclerosis múltiple (sin brotes) siguen un curso clínico distinto pero se trata de la misma enfermedad, con las mismas características patológicas en distinto grado de expresión, según condicionantes genéticos o ambientales⁹¹. A pesar de los avances, para estos pacientes solo existe un tratamiento que frene la enfermedad, pero no es siempre eficaz¹²¹. Mientras, se están ensayando varias moléculas capaces de inhibir al mismo tiempo distintas células inmunitarias y atacar la enfermedad desde varios flancos, lo que podría ser una terapia exitosa también para las formas progresivas¹⁹⁰.

· **Corea**: movimientos involuntarios y poco coordinados que provoca la enfermedad de Huntington.
· **Células B**: glóbulo blanco que produce anticuerpos.

También existen tratamientos para síntomas como la tensión muscular, la fatiga, el dolor, el control de esfínteres, el deterioro cognitivo u otros¹⁸⁸.

Mejorar la traslación de resultados

Para mejorar la eficacia de los ensayos clínicos que testan fármacos dirigidos a enfermedades neurodegenerativas, la comunidad experta recomienda utilizar modelos de experimentación que reproduzcan mejor las enfermedades humanas, desarrollar nuevos biomarcadores o mejorar los existentes, y reducir la heterogeneidad en las muestras de pacientes participantes.

Entre 2002 y 2012, fracasaron el 99,6 % de los ensayos clínicos que probaban nuevas terapias contra el alzhéimer^{6,191}, con una situación similar en las otras enfermedades neurodegenerativas⁶. Una de las razones es que, en estas disciplinas, los modelos animales como los ratones no logran recapitular por entero la enfermedad humana y los resultados obtenidos a menudo no se reproducen en pacientes⁶.

Aunque el ratón puede ser un buen modelo inicial, ya que es muy manejable y su genética se conoce muy bien, algunos investigadores proponen servirse de animales más parecidos al ser humano, como los cerdos miniatura¹⁹² o los primates no humanos¹⁹³. Incluso, se apunta a aproximaciones intermedias, como implantar neuronas humanas en cerebros de ratón⁶⁴. Recientemente muchos estudios están utilizando células humanas, reprogramadas genéticamente para diferenciarse a neuronas, que también pueden cultivarse en tres dimensiones hasta formar organoides cerebrales. Sin embargo, estos modelos todavía están en proceso de estandarizarse y optimizarse⁶.

Para mejorar los resultados de la investigación traslacional y conseguir tratamientos que logren modificar el curso de estas enfermedades, la comunidad científica también señala la necesidad de descubrir nuevos biomarcadores o mejorar los existentes con el fin de seguir la progresión de la enfermedad y la eficacia de los fármacos, así como personalizar los tratamientos, ya sea mediante el análisis de líquido cefalorraquídeo o plasma sanguíneo^{31,194,195}.

Enfocar los ensayos clínicos a determinadas poblaciones de pacientes, estratificadas por sintomatología y según el subtipo molecular de enfermedad que presenten, también puede contribuir a su éxito al disminuir la heterogeneidad de la muestra¹⁹⁵. Otras aproximaciones pretenden aumentar la eficacia y disminuir el coste de los ensayos clínicos probando varias moléculas al mismo tiempo¹⁹⁶.

Por otro lado, la barrera hematoencefálica es muy selectiva y solo permite pasar algunas sustancias para proteger al cerebro de infecciones y otros agentes tóxicos. Un área relevante de investigación para las enfermedades neurodegenerativas es su apertura para facilitar el acceso de los tratamientos al cerebro y que así sean más eficaces^{197,198}.

Además, los pacientes pueden beneficiarse del avance de los métodos de neuroimagen, como los marcadores específicos para la tomografía por emisión de positrones, o la RMN estructural y funcional, que permiten estudiar al paciente *in vivo*³¹.

Ante este panorama, la comunidad experta indica la conveniencia de mejorar la capacidad del sistema de ciencia español para trasladar los conocimientos sobre estas y otras enfermedades al ámbito industrial y asegurar un retorno que contribuya a la sostenibilidad del sistema.

Intervenciones no farmacológicas

Los enfermos pueden mejorar su condición con intervenciones como el ejercicio, la mejora de la nutrición, la fisioterapia, la atención psicológica, la logopedia o la terapia ocupacional.

Con el progreso de la enfermedad, la situación de los pacientes se agrava y aparecen nuevos síntomas que requieren una aproximación de cuidado integral¹¹²². Además de los medicamentos, la mayoría puede beneficiarse de una o varias intervenciones no farmacológicas en algún momento de la enfermedad. Estas se definen como cualquier intervención no química, teóricamente sustentada, focalizada y replicable, realizada sobre el paciente o el cuidador y potencialmente capaz de obtener un beneficio relevante¹⁹⁹.

Por ejemplo, hay evidencias de que el ejercicio aeróbico tiene efectos cognitivos positivos y mejora la función mental en personas con deterioro cognitivo leve, alzhéimer y distintas demencias^{122,200,201}. El ejercicio aeróbico de alta intensidad es seguro para los pacientes de párkinson temprano y se espera mejore o incluso frene los síntomas motores y no motores^{31,202}. También se observaron mejoras en el estado físico y en la capacidad para sostener la marcha en enfermos de Huntington²⁰³. Además, aunque aún se necesitan más estudios a largo plazo, las evidencias apuntan que el ejercicio también es beneficioso para los pacientes de esclerosis múltiple²⁰⁴.

En cualquiera de las patologías descritas, existen distintos tipos de fisioterapia para reducir la rigidez, mejorar la calidad de los movimientos, el control postural, la estabilidad, la respiración, etc.^{24,43,188,199,205}.

De igual manera, es beneficiosa la atención psicológica (en el caso de las demencias, está más indicado en pacientes en estadios temprano a moderado), la logopedia, si se presentan trastornos del habla o de la deglución, las intervenciones para mejorar la nutrición, y la terapia ocupacional, que ayuda a pacientes y cuidadores a poder desempeñar tareas de la vida diaria, ya sea modificando la tarea o el entorno^{24,122,188,199,205-207}.

En la misma línea, las personas con demencia que se unen a actividades encaminadas a mejorar la cognición experimentan diversos progresos (**Ver Cuadro 4**).

Las personas con enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades relacionadas experimentan mejoras con terapias como el entrenamiento cognitivo, las intervenciones que utilizan arte y la estimulación cognitiva en grupo. Esta última tiene efectos muy positivos y además es coste-efectiva.

Cuadro 4. Intervenciones cognitivas.

El entrenamiento cognitivo consiste en el entrenamiento formal de habilidades y procesos como la memoria, el procesamiento de la información, la atención y las funciones ejecutivas, a través de la práctica de tareas con dificultad creciente¹²². Hay evidencias de que las personas con demencia moderada o leve experimentan una mejora cognitiva pequeña o moderada en el corto y medio plazo, sobre todo, en la fluidez semántica verbal, el lenguaje y la memoria a largo plazo^{122,208,209}. Aunque se necesitan más estudios, también se encuentra asociación entre el entrenamiento cognitivo y el retraso en el progreso de la enfermedad, así como con una disminución de la carga del cuidador al finalizar el tratamiento²⁰⁸. Sin embargo, no hay evidencia de que mejore la calidad de vida, la capacidad funcional para realizar actividades cotidianas ni el patrón de comportamiento, aunque se sabe que no causa ningún efecto perjudicial^{122,208,209}.

Por su parte, la terapia de estimulación cognitiva consiste en realizar actividades en grupo con pacientes con demencia leve a moderada para potenciar la memoria, la función ejecutiva y el lenguaje, así como mejorar su bienestar y evitar complicaciones psiquiátricas¹²². Entre otros, se trata de juegos de palabras o físicos, preguntas, categorizar objetos o hablar sobre la actualidad¹²². Aunque se reclaman estudios más rigurosos²¹⁰, las evidencias indican que esta terapia mejora la cognición, la calidad de vida, el lenguaje y la interacción social de los participantes, superando incluso el efecto de algunas medicinas²¹¹⁻²¹⁴. Parece que es importante el beneficio que genera el grupo y que puede ser beneficioso que el facilitador no sea un miembro de la familia^{122,215}. Se ha calculado que ofrecer estimulación cognitiva a todos los casos de demencia de Inglaterra supondría una intervención coste-efectiva^{122,216}.

Asimismo, en las personas con demencia, las intervenciones que utilizan arte (poesía, narrativa, teatro, danza, pintura, alfarería y música) pueden ayudar a reducir el estrés, la ansiedad, la depresión o los trastornos del comportamiento, así como mejorar el componente social y cognitivo^{122,217,218}. Además, también pueden ser terapéuticas para los cuidadores²¹⁹. El personal experto indica que hacen falta más estudios donde se definen parámetros como cuál es la clave del éxito de la intervención o cuánto deben durar los efectos para considerarlo una terapia beneficiosa^{122,220-222}.

De nuevo, algunos estudios indican que hay desigualdad de acceso a las terapias no farmacológicas en España y no hay datos que permitan conocer el número de pacientes que se sirve de ellas^{10,136}.

Por otra parte, es importante que las personas con enfermedades neurodegenerativas y sus familias tengan acceso a información actualizada y veraz, y dispongan de recursos para evitar la desinformación y el acceso a terapias fraudulentas que supongan una carga económica inútil, un riesgo para su salud o retrasen el acceso a tratamientos efectivos^{123,223-225}.

Acudir de manera temprana a la consulta de paliativos parece mejorar la calidad de vida de las personas con enfermedades neurodegenerativas, aunque el acceso a este servicio es desigual.

Cuidados paliativos

El objetivo de los cuidados paliativos es garantizar la calidad de vida de los pacientes con enfermedades graves que afrontan problemas de orden físico, psicológico, social o existencial inherentes a una enfermedad potencialmente mortal^{226,227}. Para ello, se enfocan en tres dimensiones: el abordaje de los síntomas, el apoyo al entorno, y la planificación de los tratamientos y el cuidado según las preferencias de la persona^{228,229}.

El acceso temprano a la consulta de paliativos reduce las hospitalizaciones en personas con demencia^{222,230}, mejora la calidad de los cuidados que reciben en sus últimos 14 días de vida, disminuye la posibilidad de que se les suministren tratamientos o intervenciones fútiles^{122,231} y rebaja los costes del último mes de vida^{122,231}. También se considera beneficioso el acceso temprano a los cuidados paliativos en las otras enfermedades neurodegenerativas. Por un lado, se asegura que la atención esté centrada en la persona, ya que ayuda a realizar una planificación compartida de la atención y la posibilidad de redactar un documento de instrucciones previas (también llamadas voluntades anticipadas)^{232,233}. Por otro lado, se personalizan los tratamientos para controlar los síntomas. Esto puede incluir las dificultades para tragar, (con la adecuación de las texturas de la dieta y mejoras en la nutrición), problemas con las sondas, así como decidir cuándo colocarla o retirarla, necesidad de instaurar ventilación mecánica, disminuir el babeo o el estreñimiento, tratar problemas psicológicos y cognitivos, calmar el dolor, ayudar a conciliar el sueño, asistir en el final de la vida y apoyar al cuidador, también durante el duelo^{10,227,232,234,235}.

Solo el 10 % de las facultades de medicina y el 48 % de las de enfermería ofrecen asignaturas específicas obligatorias en cuidados paliativos que garanticen la capacitación básica en estas competencias²³⁶. Los neurólogos perciben necesitar más formación y solicitan la creación de protocolos específicos en los diferentes trastornos para homogeneizar la atención^{237,238}.

Respecto al acceso a los cuidados paliativos, la Sociedad Europea de Cuidados Paliativos recomienda que haya dos servicios de cuidados paliativos especializados por cada 100.000 habitantes, uno domiciliario y otro hospitalario²³⁶. Sin embargo, España está en la parta baja de la tabla de los países europeos, con 0,6 servicios por cada 100.000 habitantes²³⁶. Aunque algunas unidades especializadas integran a profesionales de paliativos, por ejemplo, algunas de ELA, esta situación no es frecuente. Al contrario, los profesionales sanitarios indican que, en otras enfermedades neurodegenerativas, suele ser deficitaria²³⁷. Respecto al acceso a este servicio, los recursos y la organización son desiguales entre comunidades autónomas²³⁸. Para mejorar la situación, la Estrategia Nacional de Cuidados Paliativos se actualizó en 2011 y el personal sanitario quiere impulsar una ley de cuidados paliativos que establezca mínimos para garantizar un acceso más equitativo^{239,240}.

Adaptación del Sistema Nacional de Salud

Para adaptarse al previsible aumento de casos en enfermedades neurodegenerativas, la comunidad médica destaca actuaciones como la mayor coordinación sociosanitaria, la creación de un registro de pacientes, la formación del personal de atención primaria, el incremento de médicos especialistas y la creación de figuras especializadas en pacientes con demencia.

Ante el reto de las enfermedades neurodegenerativas y el previsible aumento de casos en algunas de ellas, el personal médico experto destaca la necesidad de acometer las siguientes adaptaciones del sistema sanitario:

Datos y coordinación sociosanitaria

Para preparar la respuesta al incremento de casos en algunas enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer y otras demencias, sería muy útil tener un registro preciso de pacientes con actualizaciones periódicas^{10,241}, al estilo de la Plataforma de Demencia en Reino Unido o el registro sueco de demencia¹⁰. Según la comunidad médica, esta información ayudaría a organizar ensayos clínicos y, también, a estimar de forma más certera la necesidad de los fármacos modificadores del curso de la enfermedad de Alzheimer, si se aprobasen¹⁰.

Asimismo, el personal experto indica la necesidad de coordinar los servicios sociales y

sanitarios en beneficio del paciente y la eficacia del sistema^{10,242}. Por ejemplo, es aconsejable tener datos de servicios sociales categorizados en mayor detalle respecto a las enfermedades neurodegenerativas, como cuántas de las personas que viven en residencias o necesitan cuidados padecen demencia.

Distribución de recursos

En la actualidad, hay 8 Centros y Servicios de Unidades de Referencia (CSUR) designados para cirugía de los trastornos del movimiento, en las comunidades de Cataluña, Comunidad de Madrid, Comunidad Valenciana, Galicia, País Vasco y Principado de Asturias²⁴³. También hay 6 en Andalucía, Cataluña, Comunidad Valenciana y Comunidad de Madrid para enfermedades raras que cursan con trastornos del movimiento, entre las que se incluiría la enfermedad de Huntington. Asimismo, existen 12 CSUR designados para esclerosis múltiple, situados en Aragón, Cataluña, Comunidad de Madrid, Comunidad Valenciana, Galicia, Región de Murcia y País Vasco²⁴³. Los enfermos de ELA pueden recibir asistencia en los CSUR de enfermedades neuromusculares raras (en Andalucía, Cataluña, Comunidad de Madrid, Comunidad Valenciana y País Vasco)²⁴³, aunque no son específicos para ELA y el personal médico considera que, en fases avanzadas, necesitan atención de proximidad.

La organización de los profesionales en los hospitales también es relevante. Por ejemplo, el tratamiento de pacientes en unidades multidisciplinares formadas por distintos especialistas (personal médico, de enfermería, gestores de casos, psicólogos, trabajadores sociales, rehabilitadores, paliativos...) mejora la supervivencia de enfermos de ELA y su calidad de vida, además de disminuir el número de ingresos hospitalarios²⁴⁴⁻²⁴⁶.

Por otra parte, el personal médico señala la necesidad de distribuir recursos para alcanzar la cobertura regional suficiente y la conveniencia de poner en marcha circuitos estables de derivación de pacientes entre hospitales, que agilicen el proceso tanto para el usuario como para la recuperación de fondos por parte del hospital.

Personal sanitario

El personal experto recomienda la sensibilización y formación en enfermedades neurodegenerativas de los profesionales de Atención Primaria para facilitar el diagnóstico temprano y mejorar su coordinación con los servicios especializados^{10,24}.

Un 18 % de profesionales de la medicina cree que se necesitan más neurólogos y un 67,3 % considera que hay déficit de psiquiatras²⁴⁷. De igual manera, se ha señalado la necesidad de ampliar el acceso a programas de rehabilitación.

Por otra parte, como las demencias son tan prevalentes, cada vez es más frecuente encontrar personas afectadas ingresadas en hospitales de agudos, donde tienen más riesgo de sufrir consecuencias negativas²⁴⁸. Para mejorar su atención y la de sus cuidadores durante la estancia hospitalaria, en Reino Unido se ha creado un cuerpo de enfermería especializado que en inglés recibe el nombre de *admiral nurse*²⁴⁸. Además de ocuparse holísticamente del enfermo mediante el cuidado centrado en la persona y apoyar a las familias, también forman a otros profesionales sociosanitarios para promover las mejores prácticas basadas en evidencia²⁴⁸.

Atención y cuidados

Los servicios sociales tienen el reto de adaptarse al incremento de población que presumiblemente va a necesitar cuidados más complejos y es más vulnerable en situaciones críticas, como ocurrió en la reciente pandemia.

El cuidado de personas con enfermedades neurodegenerativas recae mayoritariamente en familiares, con el consiguiente coste social y personal. Las previsiones manifiestan la necesidad de desarrollar un sistema de cuidados profesional, especializado y sostenible.

Los servicios sociales y sanitarios tienen el reto de adaptarse al incremento de población que presumiblemente va a necesitar cuidados más complejos²⁴⁹ y es más vulnerable en situaciones críticas, como ha ocurrido en la reciente pandemia²⁵⁰.

Se destacan tres ejes fundamentales para la atención y cuidado de las personas con enfermedades neurodegenerativas:

Las personas que cuidan

Las previsiones manifiestan la necesidad de formar cuidadores y personal especializado en personas con demencia y enfermedades crónicas^{59,249}. Por el momento, sin embargo, en España el cuidado recae mayoritariamente en familiares.

Las enfermedades neurodegenerativas suponen un quebranto económico para los enfermos y sus familias. Por ejemplo, con los datos disponibles, en los países del sur de Europa se estima que el coste de la demencia ronda los 36.000 euros anuales por paciente²⁵¹, aunque según otros estudios ascendería a 42.336 euros en el escenario más conservador²⁵². Se sabe que el coste del componente social supera al sanitario y aumenta con la gravedad y duración de la enfermedad^{179,251,253}. Del total de costes de cuidado, se calcula que un 60 % corresponde al no remunerado o informal, normalmente desempeñado por las familias²⁵⁴, lo que puede suponer un riesgo económico que el sistema público de protección solo mitiga en un 30 %²⁵⁵. Son datos muy relevantes a nivel poblacional, ya que, según las Encuestas de discapacidad, autonomía personal y situaciones de dependencia elaboradas por el INE, el número de personas que reciben cuidado informal en sus hogares habría aumentado más de un 40 % entre 2008 y 2021²⁵⁶. Un estudio preliminar estima que en España el coste medio de sustituir el cuidado informal de las personas con alzhéimer por cuidado profesional ascendería a cifras de 70.000 euros anuales por paciente²⁵⁷.

Los reajustes laborales para poder cuidar (trabajar menos horas o dejar de trabajar, ya que, en ocasiones, la disponibilidad es de 24 horas todos los días del año), llevan a una disminución de la capacidad económica de las familias, a la dificultad de conciliar cuidado y trabajo y a dificultades para la reincorporación al mercado laboral de las personas cuidadoras, mayoritariamente mujeres, cuando el enfermo fallece¹⁰. Los cambios sociales, como la reducción del número de integrantes del núcleo familiar, la mayor incorporación de la mujer al mercado laboral o la extensión de la edad de jubilación, reducirán la disponibilidad de los hijos adultos para estas tareas, lo que subraya la importancia de desarrollar un sistema de cuidados profesional, especializado y sostenible²⁴⁹. Por el momento, además de las prestaciones y servicios por dependencia, un recurso para mantener la actividad laboral son los centros de día, donde el paciente puede recibir también ayuda terapéutica^{10,59}.

Aunque cuidar a un familiar puede aportar orgullo y un propósito vital, puede ser también una fuente de estrés y otros sentimientos negativos, tales como soledad y aislamiento, culpa o arrepentimiento ante decisiones sobre el futuro de su pariente enfermo^{122,258}. Por ejemplo, el 54 % de los cuidadores de personas con demencia declaran sentirse estresados a menudo o todo el tiempo¹²². Otros, especialmente las mujeres, tienen problemas de salud, dificultades para disfrutar del ocio o problemas relacionados con su actividad profesional^{259,260}. Al crecer la carga con el progreso de la enfermedad y la pérdida de autonomía del paciente, pueden aumentar los costes de pérdida de trabajo del cuidador²⁶¹ y llevarle a la depresión y a una disminución de su calidad de vida²⁶². Si no se salvan estos obstáculos, el agotamiento de quien cuida suele llevar a la institucionalización del paciente²⁶².

Inclusión de los enfermos de alzhéimer en la comunidad

La inclusión social en la comunidad es fundamental para empoderar a las personas con enfermedad de Alzheimer u otras enfermedades relacionadas. Esta se favorece si se piensa en ellos cuando se diseña el entorno y si se les apoya con recursos tecnológicos bajo la supervisión de los cuidadores.

La inclusión social en la comunidad es fundamental para empoderar a las personas con alzhéimer. Esta se favorece si se piensa en ellos cuando se diseña el entorno, con adaptaciones tales como una buena señalización, accesibilidad, y sensibilización y formación del personal de tiendas o servicios²⁶³. El acceso al exterior es un derecho de las personas con demencia y las actividades en la naturaleza aumentan el bienestar de enfermos y cuidadores²⁶⁴. Los jardines también suponen una experiencia multisensorial con beneficios similares, por lo que se pueden diseñar siguiendo las premisas anteriores e implementando áreas de descanso, sombras, plantas agradables al tacto o que evoquen las estaciones etc²⁶⁵. Asimismo, la sensibilización, concienciación y transformación del entorno es uno de los ejes del Plan Integral de Alzhéimer¹⁰.

En España y otros países, el objetivo es que las personas mayores consigan apoyos en su entorno que les permitan vivir el mayor tiempo posible en su domicilio^{59,266}. Hay objetos que pueden ayudar a que la persona permanezca en el domicilio con buena calidad de vida apoyados por el cuidador, como un reloj digital que además muestre la fecha y el día de la semana, lámparas táctiles para evitar caídas, pizarras para anotar las actividades de la semana o recordatorios para no olvidar las llaves²⁶⁷. La tecnología también puede traducirse en robots asistenciales, dispositivos de geolocalización, servicios de telemedicina, terapias en formato virtual o herramientas de comunicación, si bien su éxito depende del perfil del paciente y de la accesibilidad a la tecnología^{59,242}.

Alojamientos alternativos

Cuando las personas con enfermedad de Alzheimer u otras enfermedades relacionadas ya no pueden vivir en su domicilio, hay alternativas como las unidades de convivencia y otras opciones ya asentadas en otros países europeos. Los enfermos de ELA y Huntington solicitan la creación de centros especializados en su atención

A pesar de los apoyos, debido a las limitaciones de diseño de las viviendas convencionales y a la dificultad de encontrar cuidado domiciliario especializado, de calidad y asequible, muchas personas con demencia no logran mantener una calidad de vida aceptable en su propia casa cuando la enfermedad avanza²⁶⁸.

Cuando esto ocurre, una de las alternativas a las residencias tradicionales son las unidades de convivencia. Se trata de espacios hogareños, con ambientes privados y comunitarios, habitados por un número limitado de convivientes donde la atención continuada se organiza a pequeña escala^{59,269,270}. Los proyectos piloto implementados en España han resultado en un alto grado de satisfacción para residentes, profesionales y familiares^{59,269}.

En Países Bajos, el proyecto conocido como *dementia village*, reproduce los espacios de un pueblo pequeño (plazas, calles, jardines, supermercado, restaurante) para que sus habitantes, más de 150 personas con demencia, puedan desarrollar actividades cotidianas con libertad y seguridad²⁷⁰. Viven en casas adosadas independientes de 6 o 7 personas, agrupadas por preferencias e intereses y acompañadas de equipos estables de profesionales²⁷⁰. El éxito de este proyecto, cerrado al exterior, ha llevado a su reproducción en otros países como Francia, Canadá, Suiza y Dinamarca²⁷⁰.

Por su parte, en Reino Unido, se han establecido las viviendas especializadas para personas mayores, en inglés, *extra care housing*. Estas son similares a los proyectos comunitarios de viviendas colaborativas que ya existen en España para promover la autonomía de las personas mayores, donde los habitantes residen en apartamentos independientes, con acceso a actividades para dinamizar la vida en común e instalaciones conjuntas (lavandería, restaurante, gimnasio, peluquería...). Además, ofrecen la posibilidad de cuidados en el grado que el residente contrate con la posibilidad de adaptar las necesidades con el paso del tiempo^{59,268}. Estas alternativas tienen el potencial de mejorar también la calidad de vida de las personas con demencia y cubrir sus necesidades cambiantes a lo largo del tiempo. Por ejemplo, al permitirse la vida en pareja se aumenta el apoyo a la persona con demencia y se mejora la calidad de vida del cuidador, que gana independencia y contacto social. El personal experto recomienda que se piense en las necesidades específicas de las personas con deterioro cognitivo a la hora de diseñar y gestionar estos proyectos²⁶⁸.

En el caso de los enfermos de ELA, el rápido avance de la enfermedad les lleva a necesitar atención continuada, por lo que solicitan ayudas para el cuidado domiciliario o plazas en centros residenciales públicos especializados²⁷¹, con personal formado en cuidados específicos, como la limpieza de los componentes de la traqueotomía, o en reaccionar en situaciones de emergencia para evitar ahogamientos²⁷². Por el momento, solo se ha proyectado uno de estos centros y un centro de atención diurna en Madrid²⁷³. Tampoco hay centros especializados para otras patologías, como la enfermedad de Huntington.

Ideas fuerza

- Las enfermedades neurodegenerativas resultan en muerte neuronal, discapacidad, dependencia y, hasta la fecha, son incurables y acortan significativamente la esperanza de vida. En España, se estima que afectan a entre un millón y millón y medio de personas.
- El aumento de la esperanza de vida conllevará un incremento muy significativo de casos de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica (ELA), lo que impacta en la planificación de las políticas públicas sociales y sanitarias y en sus presupuestos.
- El riesgo de desarrollar estas patologías viene influenciado por factores genéticos, el ambiente, el estilo de vida y la interacción de todos ellos a lo largo del tiempo, si bien el peso de cada uno de estos aspectos aún no se conoce en su totalidad. Cambiar algunos hábitos de vida o disminuir los factores modificables de riesgo en determinadas etapas de la vida podría reducir el riesgo de desarrollar estas enfermedades. Así, se considera que más de un tercio de los casos de demencia podrían ser prevenibles o retardar su aparición.
- Estas patologías, a menudo, no se detectan de manera temprana. Aunque el diagnóstico temprano es un serio revés personal y familiar, también aporta múltiples beneficios médicos (intervenciones precoces más eficaces para aliviar o retardar los síntomas) y sociales (planificación médica, legal y de cuidados), si se cuenta con el apoyo necesario. Actualmente, ya existen técnicas para el diagnóstico específico de la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple, aunque el acceso a estos servicios no es equitativo en las diferentes comunidades autónomas. En un futuro próximo, condiciones como la enfermedad de Alzheimer podrían detectarse en un simple análisis de sangre.
- Ya hay tratamientos capaces de frenar la esclerosis múltiple o mantener a raya los síntomas más incapacitantes de la enfermedad de Parkinson. En las distintas patologías, muchos de los síntomas, que pueden variar y acumularse con el paso de los años, son tratables farmacológicamente o con intervenciones específicas. Aunque los tratamientos emergentes son capaces de frenar unos meses la progresión de la enfermedad de Alzheimer y suponen un paso adelante, no está clara la relación coste-beneficio en términos de autonomía del paciente, por lo que, en Europa, se está debatiendo su aprobación y financiación por los Sistemas Nacionales de Salud.
- Los costes sociales superan a los sanitarios y aumentan con la gravedad y duración de cada una de estas enfermedades. La mayoría recaen sobre las familias, lo que subraya la necesidad de desarrollar un sistema de cuidados profesional, especializado y sostenible. La atención integral precisa mayor coordinación entre el ámbito social y sanitario para mejorar la inclusión y el bienestar de los enfermos y sus familias.

Referencias

1. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Estrategia en enfermedades neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud*. https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Est_Neurodegenerativas_APROBADA_C_INTERTERRITORIAL.pdf (2016).
2. Nichols, E. et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Public Health* **7**, e105–e125 (2022) [www.doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00249-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00249-8).
3. Bloem, B. R., Okun, M. S. & Klein, C. Parkinson's disease. *The Lancet* **397**, 2284–2303 (2021) [www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00218-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X).
4. Dorse, E. R. et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology* **68**, 384–386 (2007) [www.doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03).
5. Gowland, A. et al. Predicting the future of ALS: the impact of demographic change and potential new treatments on the prevalence of ALS in the United Kingdom, 2020–2116. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration* **20**, 264–274 (2019) [www.doi.org/10.1080/21678421.2019.1587629](https://doi.org/10.1080/21678421.2019.1587629).
6. Joint Research Centre (European Commission). *Advanced non-animal models in biomedical research. Neurodegenerative diseases*. <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC124723> (2021).
7. Cicardi, M. E., Marrone, L., Azzouz, M. & Trotti, D. Proteostatic imbalance and protein spreading in amyotrophic lateral sclerosis. *The EMBO Journal* **40**, e106389 (2021) [www.doi.org/10.15252/embj.2020106389](https://doi.org/10.15252/embj.2020106389).
8. AECC Observatorio. *Oncobarómetro. Datos de 2020*. <https://observatorio.contraelcancer.es/informes/oncobarometro#percepcion> (2021).
9. Instituto Nacional de Estadística. *Defunciones según la causa de muerte. Año 2022 (datos provisionales)*. [www.doi.org/www.ine.es/prensa/edcm_2022.pdf](https://www.ine.es/prensa/edcm_2022.pdf) (2023).
10. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. *Plan integral de Alzheimer y otras demencias. 2019–2023*. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf (2019).
11. ELA y otros trastornos neuromusculares | CIBERNED. <https://www.ciberned.es/programas-de-investigacion/ela-y-otros-trastornos-neuromusculares> [14/09/2023].
12. Garcés, M., Crespo Puras, C., Finkel, L. & Arroyo Menéndez, M. *Estudio sobre las enfermedades neurodegenerativas en España y su impacto económico y social*. Universidad Complutense y Neuroalianza. (2016).
13. Roberts, T. C., Wood, M. J. A. & Davies, K. E. Therapeutic approaches for Duchenne muscular dystrophy. *Nature* <https://www.parkinson.org/espanol/entendiendo-parkinson/que-es-parkinson/etapas> [29/06/2023].
14. Feldman, E. L., Goutman, S. A., Petri, S., Mazzini, L., Savelieff, M. G., Shaw, P. J. & Sobue, G. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet* **400**, 1363–1380 (2022) [www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01272-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01272-7).
15. Castro-Rodríguez, E., Azagra, R., Gómez-Batiste, X. & Povedano, M. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) desde la Atención Primaria. Epidemiología y características clínico-asistenciales. *Atención Primaria* **53**, (2021) [www.doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102158](https://doi.org/10.1016/j.aprim.2021.102158).
16. Sociedad Española de Neurología. *Nota de prensa. Unas 4.000–4500 personas padecen actualmente ELA en España*. (2023).
17. Traxinger, K., Kelly, C., Johnson, B. A., Lyles, R. H. & Glass, J. D. Prognosis and epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology: Clinical Practice* **3**, 313–320 (2013) [www.doi.org/10.1212/CPJ.0b013e3182a1b8ab](https://doi.org/10.1212/CPJ.0b013e3182a1b8ab).
18. La Enfermedad. Asociación Española de Esclerosis Lateral Amiotrófica. adELA www.doi.org//adelaweb.org/la-ela/la-enfermedad/ [04/07/2023].
19. 38. FYI: ALS, Cognitive Impairment & Dementia. *The ALS Association* <https://www.als.org/navigating-als/resources/fyi-als-cognitive-impairment-dementia> [10/07/2023].
20. 39. Chio, A., Logroscino, G., Hardiman, O., Swingler, R., Mitchell, D., Beghi, E. & Traynor, B. G. Prognostic factors in ALS: A critical review. *Amyotrophic lateral sclerosis: official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases* **10**, 310–323 (2009) [www.doi.org/10.3109/17482960802566824](https://doi.org/10.3109/17482960802566824).
21. 40. Bates, G. P. et al. Huntington disease. *Nature Reviews Disease Primers* **1**, 1–21 (2015) [www.doi.org/10.1038/nrdp.2015.5](https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.5).
22. 41. Fisher, E. R. & Hayden, M. R. Multisource ascertainment of Huntington disease in Canada: Prevalence and population at risk. *Movement Disorders* **29**, 105–114 (2014) [www.doi.org/10.1002/mds.25717](https://doi.org/10.1002/mds.25717).
23. 42. Evans, S. J., Douglas, I., Rawlins, M. D., Wexler, N. S., Tabrizi, S. J. & Smeeth, L. Prevalence of adult Huntington's disease in the UK based on diagnoses recorded in general practice records. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **84**, 1156–1160 (2013) [www.doi.org/10.1136/jnnp-2012-304636](https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304636).
24. 43. Raffelsbauer, D. *Enfermedad de Huntington. Preguntas y respuestas para los que desean saber más*. *European Huntington's disease network*. (2009).
25. 44. Enfermedad de Parkinson, Huntington y otros trastornos motores degenerativos | CIBERNED. <https://www.ciberned.es/programas-de-investigacion/enfermedad-de-parkinson-huntington-y-otros-trastornos-motores-degenerativos> [17/08/2023].
26. 45. What is Huntington's disease? *Huntington's Disease Association* <https://www.hda.org.uk/information-and-support/huntingtons-disease/what-is-huntingtons-disease/> [04/07/2023].
27. 46. Tabrizi, S. J., Flower, M. D., Ross, C. A. & Wild, E. J. Huntington disease: new insights into molecular pathogenesis and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Neurology* **16**, 529–546 (2020) [www.doi.org/10.1038/s41582-020-0389-4](https://doi.org/10.1038/s41582-020-0389-4).
28. 47. Huntington's disease symptoms. *Huntington's Disease Association* <https://www.hda.org.uk/information-and-support/huntingtons-disease/huntingtons-disease-symptoms/> [04/07/2023].
29. 48. Brownlee, W. J., Hardy, T. A., Fazekas, F. & Miller, D. H. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet* **389**, 1336–1346 (2017) [www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30959-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30959-X).
30. 49. King, R. *Atlas de la esclerosis múltiple*. *Federación Internacional de Esclerosis Múltiple*. <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/10/Atlas-Epidemiology-report-Sept-2020-Final-ES.pdf> (2020).
31. 50. Síntomas de la Esclerosis Múltiple en los diferentes tipos | FEM. *Fundación Esclerosis Múltiple* <https://www.fem.es/es/esclerosis-multiple/sintomas-de-la-esclerosis-multiple/> [04/07/2023].
32. 51. Saft, C. Huntington's disease: disappointments and new beginnings. *The Lancet Neurology* **21**, 582–584 (2022) [www.doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00189-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00189-2).
33. 52. Latif, S. et al. Dopamine in Parkinson's disease. *Clinica Chimica Acta* **522**, 114–126 (2021) [www.doi.org/10.1016/j.cca.2021.08.009](https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.08.009).
34. 53. Drew, L. An age-old story of dementia. *Nature* **559**, S2–S3 (2018) [www.doi.org/10.1038/d41586-018-05719-5](https://doi.org/10.1038/d41586-018-05719-5).
35. 54. Makin, S. The amyloid hypothesis on trial. *Nature* **559**, S4–S7 (2018) [www.doi.org/10.1038/d41586-018-05719-4](https://doi.org/10.1038/d41586-018-05719-4).
36. 55. NIHAging. What happens to the brain in Alzheimer's disease? *National Institute on Aging* <https://www.nia.nih.gov/health/what-happens-brain-alzheimers-disease> [06/07/2023].
37. 56. Zufiria, M. et al. ALS: A bucket of genes, environment, metabolism and unknown ingredients. *Progress in Neurobiology* **142**, 104–129 (2016) [www.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.05.004](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.05.004).
38. 57. Lubetzki, C. & Stankoff, B. Demyelination in multiple sclerosis. *Handbook of Clinical Neurology* **122**, 89–99 (2014) [www.doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00004-2](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00004-2).
39. 58. Esclerosis múltiple España. Qué es la esclerosis múltiple. <https://esclerosismultiple.com/esclerosis-multiple/que-es-la-esclerosis-multiple/> [07/07/2023].
40. 59. Oficina de Ciencia y Tecnología del Congreso de los Diputados (Oficina C). *Informe C: Envejecimiento y bienestar*. (2023) [www.doi.org/10.57952/q3ze-2c39](https://doi.org/10.57952/q3ze-2c39).
41. 60. Hou, Y., Dan, X., Babbar, M., Wei, Y., Hasselbalch, S. G., Croteau, D. L. & Bohr, V. A. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology* **15**, 565–581 (2019) [www.doi.org/10.1038/s41582-019-0244-7](https://doi.org/10.1038/s41582-019-0244-7).
42. 61. Avila, J. Brain aging, epigenetic changes, tau and neurodegeneration. *Aging Brain* **1**, 100004 (2021) [www.doi.org/10.1016/j.nbas.2020.100004](https://doi.org/10.1016/j.nbas.2020.100004).
43. 62. Gan, L., Cookson, M. R., Petrucelli, L. & La Spada, A. R. Converging pathways in neurodegeneration, from genetics to mechanisms. *Nature Neuroscience* **21**, 1300–1309 (2018) [www.doi.org/10.1038/s41593-018-0237-7](https://doi.org/10.1038/s41593-018-0237-7).
44. 63. Centros de referencia estatal (CRE). *Instituto de Mayores y Servicios Sociales* <https://imsero.es/centros/centros-referencia-estatal-cre> [17/10/2023].
45. 64. Balusu, S. et al. MEG3 activates necroptosis in human neuron xenografts modeling Alzheimer's disease. *Science* **381**, 1176–1182 (2023) [www.doi.org/10.1126/science.abp9556](https://doi.org/10.1126/science.abp9556).
46. 65. Area-Gomez, E. & Schon, E. A. On the pathogenesis of Alzheimer's disease: The MAM hypothesis. *The FASEB Journal* **31**, 864–867 (2017) [www.doi.org/10.1096/fj.201601309](https://doi.org/10.1096/fj.201601309).
47. 66. Blesa, J., Foffani, G., Dehay, B., Bezard, E. & Obeso, J. A. Motor and non-motor circuit disturbances in early Parkinson disease: which happens first? *Nature Reviews Neuroscience* **23**, 115–128 (2022) [www.doi.org/10.1038/s41583-021-00542-9](https://doi.org/10.1038/s41583-021-00542-9).
48. 67. Berer, K. et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **114**, 10719–10724 (2017) [www.doi.org/10.1073/pnas.1711233114](https://doi.org/10.1073/pnas.1711233114).
49. 68. Jangi, S. et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nature Communications* **7**, 12015 (2016) [www.doi.org/10.1038/ncomms12015](https://doi.org/10.1038/ncomms12015).
50. 69. Yokote, H., Miyake, S., Croxford, J. L., Oki, S., Mizusawa, H. & Yamamura, T. NKT cell-dependent amelioration of a mouse model of multiple sclerosis by altering gut flora. *The American Journal of Pathology* **173**, 1714–1723 (2008) [www.doi.org/10.2353/ajpath.2008.080622](https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.080622).
51. 70. Cantoni, C. et al. Alterations of host-gut microbiome interactions in multiple sclerosis. *eBioMedicine* **76**, (2022) [www.doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103798](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103798).
52. 71. Kiani, L. Early microbiome changes in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Neurology* **19**, 458–458 (2023) [www.doi.org/10.1038/s41582-023-00848-5](https://doi.org/10.1038/s41582-023-00848-5).
53. 72. Ferreira, A. L. et al. Gut microbiome composition may be an indicator of preclinical Alzheimer's disease. *Science Translational Medicine* **15**, eabo2984 (2023) [www.doi.org/10.1126/scitranslmed.abo2984](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo2984).
54. 73. Palacios, N., Wilkinson, J., Bjornevik, K., Schwarzschild, M. A., McIver, L., Ascherio, A. & Huttenhower, C. Metagenomics of the gut microbiome in Parkinson's disease: Prodromal changes. *Annals of Neurology* **94**, 486–501 (2023) [www.doi.org/10.1002/ana.26719](https://doi.org/10.1002/ana.26719).

74. Tabrizi, S. J. *et al.* Potential disease-modifying therapies for Huntington's disease: lessons learned and future opportunities. *The Lancet Neurology* **21**, 645–658 (2022)
[www.doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00121-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00121-1).
75. García-Redondo, A. *et al.* Analysis of the C9orf72 gene in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis in Spain and different populations worldwide. *Human Mutation* **34**, 79–82 (2013)
[www.doi.org/10.1002/humu.22211](https://doi.org/10.1002/humu.22211).
76. Vázquez-Costa, J. F. *et al.* Characterizing SOD1 mutations in Spain: The impact of genotype, age and sex in the natural history of the disease. *European Journal of Neurology* **30**, 861–871 (2023)
[www.doi.org/10.1111/ene.15661](https://doi.org/10.1111/ene.15661).
77. Pikatza-Menoio, O. *et al.* The skeletal muscle emerges as a new disease target in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Journal of Personalized Medicine* **11**, 671 (2021)
[www.doi.org/10.3390/jpm11070671](https://doi.org/10.3390/jpm11070671).
78. Bellenguez, C. *et al.* New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nature Genetics* **54**, 412–436 (2022)
[www.doi.org/10.1038/s41588-022-01024-z](https://doi.org/10.1038/s41588-022-01024-z).
79. Corder, E. H. *et al.* Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* **261**, 921–923 (1993)
[www.doi.org/10.1126/science.8346443](https://doi.org/10.1126/science.8346443).
80. Bello, M. E., Napolioni, V. & Greicius, M. D. A quarter century of APOE and Alzheimer's Disease: progress to date and the path forward. *Neuron* **101**, 820–838 (2019)
[www.doi.org/10.1016/j.neuron.2019.01.056](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.01.056).
81. Sepulveda-Falla, D., Glatzel, M. & Lopera, F. Phenotypic profile of early-onset familial Alzheimer's disease caused by presenilin-1 E280A mutation. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* **32**, 1–12 (2012)
[www.doi.org/10.3233/JAD-2012-102097](https://doi.org/10.3233/JAD-2012-102097).
82. Vélez, J. I. *et al.* APOE*E2 allele delays age of onset in PSEN1 E280A Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry* **21**, 916–924 (2016)
[www.doi.org/10.1038/mp.2015.177](https://doi.org/10.1038/mp.2015.177).
83. Sepulveda-Falla, D. *et al.* A multifactorial model of pathology for age of onset heterogeneity in familial Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica* **141**, 217–233 (2021)
[www.doi.org/10.1007/s00401-020-02249-0](https://doi.org/10.1007/s00401-020-02249-0).
84. Lopera, F. *et al.* Resilience to autosomal dominant Alzheimer's disease in a Reelin-COLBOS heterozygous man. *Nature Medicine* **29**, 1243–1252 (2023)
[www.doi.org/10.1038/s41591-023-02318-3](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02318-3).
85. Kriebis, A. Genetic protection from early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature Aging* **3**, 635–635 (2023)
[www.doi.org/10.1038/s43587-023-00445-7](https://doi.org/10.1038/s43587-023-00445-7).
86. Nalls, M. A. *et al.* Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *The Lancet Neurology* **18**, 1091–1102 (2019)
[www.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30320-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30320-5).
87. Polymeropoulos, M. H. *et al.* Mutation in the β -Synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* **276**, 2045–2047 (1997)
[www.doi.org/10.1126/science.276.5321.2045](https://doi.org/10.1126/science.276.5321.2045).
88. Kitada, T. *et al.* Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* **392**, 605–608 (1998)
[www.doi.org/10.1038/333416](https://doi.org/10.1038/333416).
89. Zimprich, A. *et al.* Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant Parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* **44**, 601–607 (2004)
[www.doi.org/10.1016/j.neuron.2004.11.005](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.11.005).
90. Gorostidi, A., Ruiz-Martínez, J., Lopez de Munain, A., Alzualde, A. & Martí Massó, J. F. LRRK2 G2019S and R1441G mutations associated with Parkinson's disease are common in the Basque Country, but relative prevalence is determined by ethnicity. *Neurogenetics* **10**, 157–159 (2009)
[www.doi.org/10.1007/s10048-008-0162-0](https://doi.org/10.1007/s10048-008-0162-0).
91. Kuhlmann, T. *et al.* Multiple sclerosis progression: time for a new mechanism-driven framework. *The Lancet Neurology* **22**, 78–88 (2023)
[www.doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00289-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00289-7).
92. Goris, A., Vandebergh, M., McCauley, J. L., Saarela, J. & Cotsapas, C. Genetics of multiple sclerosis: lessons from polygenicity. *The Lancet Neurology* **21**, 830–842 (2022)
[www.doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00255-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00255-1).
93. Harroud, A. *et al.* Locus for severity implicates CNS resilience in progression of multiple sclerosis. *Nature* **1–9** (2023)
[www.doi.org/10.1038/s41586-023-06250-x](https://doi.org/10.1038/s41586-023-06250-x).
94. Gordon, B. A. *et al.* Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: a longitudinal study. *The Lancet Neurology* **17**, 241–250 (2018)
[www.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30028-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30028-0).
95. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission – The Lancet. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30367-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30367-6/fulltext) [12/06/2023].
96. Oficina de Ciencia y Tecnología del Congreso de los Diputados (Oficina C). Calidad del aire. (2023)
[www.doi.org/10.57952/h3ye-1663](https://doi.org/10.57952/h3ye-1663).
97. Montero-Odasso, M., Ismail, Z. & Livingston, G. One third of dementia cases can be prevented within the next 25 years by tackling risk factors. The case “for” and “against”. *Alzheimer's Research & Therapy* **12**, 81 (2020)
[www.doi.org/10.1186/s13195-020-00646-x](https://doi.org/10.1186/s13195-020-00646-x).
98. Ngandu, T. *et al.* A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *The Lancet* **385**, 2255–2263 (2015)
[www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5).
99. Prevention and risk reduction of dementia. *World Wide FINGERS*
www.doi.org/wwwfingers.org/ [02/08/2023].
100. Soto-Gordoa, M., Arrospe, A., Moreno-Izco, F., Martínez-Lage, P., Castilla, I. & Mar, J. Projecting burden of dementia in Spain, 2010–2050: Impact of modifying risk factors. *Journal of Alzheimer's Disease* **48**, 721–730 (2015)
[www.doi.org/10.3233/JAD-150233](https://doi.org/10.3233/JAD-150233).
101. Betarbet, R., Sherer, T. B., MacKenzie, G., Garcia-Osuna, M., Panov, A. V. & Greenamyre, J. T. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nature Neuroscience* **3**, 1301–1306 (2000)
[www.doi.org/10.1038/81834](https://doi.org/10.1038/81834).
102. Langston, J. W., Ballard, P., Tetrud, J. W. & Irwin, I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science (New York, N.Y.)* **219**, 979–980 (1983)
[www.doi.org/10.1126/science.6823561](https://doi.org/10.1126/science.6823561).
103. Domenighetti, C. *et al.* Mendelian Randomisation Study of Smoking, Alcohol, and Coffee Drinking in Relation to Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's disease* **12**, 267 (2022)
[www.doi.org/10.3233/JPD-212851](https://doi.org/10.3233/JPD-212851).
104. Gabbert, C. *et al.* Coffee, smoking and aspirin are associated with age at onset in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology* **269**, 4195–4203 (2022)
[www.doi.org/10.1007/s00415-022-11041-x](https://doi.org/10.1007/s00415-022-11041-x).
105. Gabbert, C., König, I. R., Lüth, T., Kasten, M., Grünwald, A., Klein, C. & Trinh, J. Lifestyle factors and clinical severity of Parkinson's disease. *Scientific Reports* **13**, 9537 (2023)
[www.doi.org/10.1038/s41598-023-31531-w](https://doi.org/10.1038/s41598-023-31531-w).
106. Shiraiwa, N., Tamaoka, A. & Ohkoshi, N. Clinical features of drug-induced Parkinsonism. *Neurology International* **10**, 7877 (2018)
[www.doi.org/10.4081/ni.2018.7877](https://doi.org/10.4081/ni.2018.7877).
107. Camacho-Soto, A., Warden, M. N., Searles Nielsen, S., Salter, A., Brody, D. L., Prather, H. & Racette, B. A. Traumatic brain injury in the prodromal period of Parkinson's disease: A large epidemiological study using medicare data. *Annals of Neurology* **82**, 744–754 (2017)
[www.doi.org/10.1002/ana.25074](https://doi.org/10.1002/ana.25074).
108. Mackay, D. F., Russell, E. R., Stewart, K., MacLean, J. A., Pell, J. P. & Stewart, W. Neurodegenerative disease mortality in former professional soccer players. *The New England journal of medicine* **381**, 1801–1808 (2019)
[www.doi.org/10.1056/NEJMoa1908483](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908483).
109. Vasta, R., Chia, R., Traynor, B. J. & Chiò, A. Unraveling the complex interplay between genes, environment, and climate in ALS. *eBioMedicine* **75**, (2022)
[www.doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103795](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103795).
110. Armon, C. Smoking is a cause of amyotrophic lateral sclerosis. High low-density lipoprotein cholesterol levels? *Unsure. Annals of Neurology* **85**, 465–469 (2019)
[www.doi.org/10.1002/ana.25468](https://doi.org/10.1002/ana.25468).
111. Peters, S. *et al.* Effect modification of the association between total cigarette smoking and ALS risk by intensity, duration and time-since-quitting: Euro-MOTOR. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **91**, 33–39 (2020)
[www.doi.org/10.1136/jnnp-2019-320986](https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-320986).
112. Wang, H. *et al.* Smoking and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a pooled analysis of five prospective cohorts. *Archives of Neurology* **68**, 207–213 (2011)
[www.doi.org/10.1001/archneurol.2010.367](https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.367).
113. Julian, T. H. *et al.* Physical exercise is a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: Convergent evidence from Mendelian randomisation, transcriptomics and risk genotypes. *eBioMedicine* **68**, (2021)
[www.doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103397](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103397).
114. Van Rij, M. C. *et al.* Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for Huntington's disease: the experience of three European centres. *European Journal of Human Genetics* **20**, 368–375 (2012)
[www.doi.org/10.1038/ejhg.2011.202](https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.202).
115. Blacato, J. K., Wolfe, E. & Sacks, P. C. Preimplantation genetics and other reproductive options in Huntington disease. *Handbook of clinical neurology* **144**, 107–111 (2017)
[www.doi.org/10.1016/B978-0-12-801893-4.00009-2](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801893-4.00009-2).
116. Bjornevik, K. *et al.* Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* **375**, 296–301 (2022)
[www.doi.org/10.1126/science.abc8222](https://doi.org/10.1126/science.abc8222).
117. Robinson, W. H. & Steinman, L. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Science* **375**, 264–265 (2022)
[www.doi.org/10.1126/science.abm7930](https://doi.org/10.1126/science.abm7930).
118. ModernaTX, Inc. A Phase 1, randomized, observer-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of an Epstein-Barr virus (EBV) candidate vaccine, mRNA-1189, in 18- to 30-year-old healthy adults. NCT05164094 (2022).
119. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Phase I study of the safety and immunogenicity of an Epstein-Barr Virus (EBV) gp350-ferritin nanoparticle vaccine in healthy adults with or without EBV infection. NCT04645147 (2022).
120. Soldan, S. S. & Lieberman, P. M. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nature Reviews Microbiology* **21**, 51–64 (2023)
[www.doi.org/10.1038/s41579-022-00770-5](https://doi.org/10.1038/s41579-022-00770-5).
121. Cree, B. A. C., Oksenberg, J. R. & Hauser, S. L. Multiple sclerosis: two decades of progress. *The Lancet Neurology* **21**, 211–214 (2022)
[www.doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00040-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00040-0).
122. World Alzheimer Report 2022: Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support. (2022).
123. International, A. D. & University, M. World Alzheimer Report 2021: Journey through the diagnosis of dementia. (2021).
124. Bernstein Sideman, A. *et al.* Facilitators and barriers to dementia assessment and diagnosis: perspectives from dementia experts within a global health context. *Frontiers in Neurology* **13**, 769360 (2022)
[www.doi.org/10.3389/fneur.2022.769360](https://doi.org/10.3389/fneur.2022.769360).
125. Zunzunegui Pastor, M. V., del Ser, T., Rodríguez Laso, A., García Yébenes, M. J., Domingo, J. & Otero Puime, A. Demencia no detectada y utilización de los servicios sanitarios: implicaciones para la atención primaria. *Atención Primaria* **31**, 581–586 (2003)
[www.doi.org/10.1016/S0212-6567\(03\)79220-8](https://doi.org/10.1016/S0212-6567(03)79220-8).
126. Sociedad Española de Neurología. *Al menos un 30% de los casos de demencia en el mundo podrían ser prevenibles, sin embargo, menos de un 50% de la población española conoce cómo. 21 de septiembre: día mundial de la enfermedad de Alzheimer. Nota de prensa.* (2022).
127. Poll finds a quarter of people with Parkinson's are wrongly diagnosed. Parkinson's UK

<https://www.parkinsons.org.uk/news/poll-finds-quarter-people-parkinsons-are-wrongly-diagnosed> [04/08/2023].

128. van der Flier, W. M., de Vugt, M. E., Smets, E. M. A., Blom, M. & Teunissen, C. E. Towards a future where Alzheimer's disease pathology is stopped before the onset of dementia. *Nature Aging* 3, 494–505 (2023) [www.doi.org/10.1038/s43587-023-00404-2](https://doi.org/10.1038/s43587-023-00404-2).

129. Canevelli, M. et al. Spontaneous reversion of mild cognitive impairment to normal cognition: A systematic review of literature and meta-analysis. *Journal of the American Medical Directors Association* 17, 943–948 (2016) [www.doi.org/10.1016/j.jamda.2016.06.020](https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.06.020).

130. Milà-Alomà, M. et al. Plasma p-tau231 and p-tau217 as state markers of amyloid- β pathology in preclinical Alzheimer's disease. *Nature Medicine* 28, 1797–1801 (2022) [www.doi.org/10.1038/s41591-022-01925-w](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01925-w).

131. Chapman, R. M. et al. Diagnosis of Alzheimer's disease using neuropsychological testing improved by multivariate analyses. *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 32, 793–808 (2010) [www.doi.org/10.1080/13803390903540315](https://doi.org/10.1080/13803390903540315).

132. Wegierek, A. M. J., Lesniak, K., Patel, S. & Bogdanovskaya, Y. A collaborative approach to treatment of Alzheimer's disease from a psychological perspective. *Alzheimer's Disease* (ed. Wisniewski, T.) (Codon Publications, 2019). ISBN: 978-0-646-80968-7.

133. National Institute of Aging. Biomarkers for dementia detection and research fact sheet. NIH Publication No. 18-AG-8044. (2020).

134. Alzheimer's Society. Having a lumbar puncture. <https://www.alzheimers.org.uk/research/take-part-research/lumbar-puncture> [03/08/2023].

135. Avila, J. & Perry, G. A multilevel view of the development of Alzheimer's disease. *Neuroscience* 457, 283–293 (2021) [www.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.11.015](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.11.015).

136. Martínez-Lage, P., Martín-Carrasco, M., Arrieta, E., Rodrigo, J. & Formiga, F. Mapa de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias en España. Proyecto MapEA. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* 53, 26–37 (2018) [www.doi.org/10.1016/j.regg.2017.07.006](https://doi.org/10.1016/j.regg.2017.07.006).

137. Jönsson, L. et al. The affordability of lecanemab, an amyloid-targeting therapy for Alzheimer's disease: an EADC-EC viewpoint. *The Lancet Regional Health – Europe* 29, (2023) [www.doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100657](https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100657).

138. Pineda-Pardo, J. A., Sánchez-Ferro, Á., Monje, M. H. G., Pavese, N. & Obeso, J. A. Onset pattern of nigrostriatal denervation in early Parkinson's disease. *Brain* 145, 1018–1028 (2022) [www.doi.org/10.1093/brain/awab378](https://doi.org/10.1093/brain/awab378).

139. Llana González, M. Á., Meca Lallana, J., González Platas, M. & Oreja-Guevara, C. Manual de práctica clínica en esclerosis múltiple, NMO y MOGAD. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN2023. (2023).

140. Hegen, H. et al. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus statement. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England) 29, 182–195 (2023) [www.doi.org/](https://doi.org/).

141. Delaby, C., Hirtz, C. & Lehmann, S. Overview of the blood biomarkers in Alzheimer's disease: Promises and challenges. *Revue Neurologique* 179, 161–172 (2023) [www.doi.org/10.1016/j.neuro.2022.09.003](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2022.09.003).

142. Ashton, N. J. et al. Plasma p-tau231: a new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathologica* 141, 709–724 (2021) [www.doi.org/10.1007/s00401-021-02275-6](https://doi.org/10.1007/s00401-021-02275-6).

143. Palmqvist, S. et al. Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *JAMA* 324, 1–11 (2020) [www.doi.org/10.1001/jama.2020.12134](https://doi.org/10.1001/jama.2020.12134).

144. Karikari, T. K. et al. Blood phosphorylated tau 181 as a biomarker for Alzheimer's disease: a diagnostic performance and prediction modelling study using data from four prospective cohorts. *The Lancet. Neurology* 19, 422–433 (2020) [www.doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30071-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30071-5).

145. Siderowf, A. et al. Assessment of heterogeneity among participants in the Parkinson's Progression Markers Initiative cohort using β -synuclein seed amplification: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology* 22, 407–417 (2023) [www.doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00109-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00109-6).

146. Liu, X. et al. Utility of serum neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein as diagnostic biomarkers of freezing of gait in Parkinson's disease. *Brain Research* 1822, 148660 (2024) [www.doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148660](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148660).

147. Koničková, D. et al. Cerebrospinal fluid and blood serum biomarkers in neurodegenerative proteinopathies: A prospective, open, cross-correlation study. *Journal of Neurochemistry* 167, 168–182 (2023) [www.doi.org/10.1111/jnc.15944](https://doi.org/10.1111/jnc.15944).

148. Oh, J. & Kim, J. A. Supportive care needs of patients with amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease and their caregivers: A scoping review. *Journal of Clinical Nursing* 26, 4129–4152 (2017) [www.doi.org/10.1111/jocn.13945](https://doi.org/10.1111/jocn.13945).

149. Grupo Parlamentario Ciudadanos. *Proposición de Ley para garantizar el derecho a una vida digna de las personas con esclerosis lateral amiotrófica. (122/000180). XIV Legislatura.* https://www.congreso.es/es/busqueda-de-iniciativas?p_p_id=iniciativas&p_p_lifecycle=0&p_p_state=normal&p_p_mode=view&iniciativas_mode=mostrarDetalle&iniciativas_legislatura=XIV&iniciativas_id=122/000180.

150. O'Shea, E., Keogh, F. & Heneghan, C. *Post-diagnostic support for people with dementia and their carers.* [www.doi.org/10.1111/jen.12173](https://doi.org/10.1111/jen.12173) (2018).

151. Martínez-Lage Álvarez, P. Actitudes, dudas y conocimientos de los colectivos implicados en la atención del paciente con Alzheimer: resultados de la encuesta del proyecto KNOW Alzheimer. *Farmacéuticos Comunitarios* 7, 13–23 (2016) [www.doi.org/10.5672/FC.2173-9218.\(2016/Vol8\).001.03](https://doi.org/10.5672/FC.2173-9218.(2016/Vol8).001.03).

152. Simmons, H. *Getting post diagnostic support (PDS) right for people with dementia.* *Alzheimer Scotland.* (2011).

153. Iruela, F. *Mi realidad psicológica sobre la enfermedad de Huntington. Una guía práctica.* (2019).

154. Gong, P., Fanos, J. H., Korty, L., Siskind, C. E. & Hanson-Kahn, A. K. Impact of Huntington disease gene-positive status on pre-symptomatic young adults and recommendations for genetic counselors. *Journal of Genetic Counseling* 25, 1188–1197 (2016) [www.doi.org/10.1007/s10897-016-9951-z](https://doi.org/10.1007/s10897-016-9951-z).

155. Glantz, M. J., Chamberlain, M. C., Liu, Q., Hsieh, C.-C., Edwards, K. R., Van Horn, A. & Recht, L. Gender disparity in the rate of partner abandonment in patients with serious medical illness. *Cancer* 115, 5237–5242 (2009) [www.doi.org/10.1002/cncr.24577](https://doi.org/10.1002/cncr.24577).

156. Vitturi, B. K. et al. Work barriers and job adjustments of people with multiple sclerosis: A systematic review. *Journal of Occupational Rehabilitation* 33, 450–462 (2023) [www.doi.org/10.1007/s10926-022-10084-1](https://doi.org/10.1007/s10926-022-10084-1).

157. Oreja-Guevara, C., Kobelt, G., Berg, J., Capsa, D., Eriksson, J., & European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for Spain. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 23, 166–178 (2017) [www.doi.org/10.1177/1352458517708672](https://doi.org/10.1177/1352458517708672).

158. NICE Guideline. Parkinson's disease in adults. What medicines might help? Information for the public. [www.doi.org/10.1177/1352458517708672](https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/ifp/chapter/What-medicines-might-help) [09/08/2023].

159. EMA. Levodopa/Carbidopa/Entacapone Orion. *European Medicines Agency* <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/levodopa-carbidopa-entacapone-orion> [09/08/2023].

160. Verschuur, C. V. M. et al. Randomized delayed-start trial of levodopa in Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 380, 315–324 (2019) [www.doi.org/10.1056/NEJMoa1809983](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809983).

161. Castela, I. et al. Selective activation of striatal indirect pathway suppresses levodopa induced-dyskinesias. *Neurobiology of Disease* 176, 105930 (2023) [www.doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105930](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105930).

162. Olanow, C. W., Calabresi, P. & Obeso, J. A. Continuous dopaminergic stimulation as a treatment for Parkinson's disease: current status and future opportunities. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 35, 1731–1744 (2020) [www.doi.org/10.1002/mds.28215](https://doi.org/10.1002/mds.28215).

163. Oficina de Ciencia y Tecnología del Congreso de los Diputados (Oficina C). Informe C: Avances en neurociencia: aplicaciones e implicaciones éticas. (2023) [www.doi.org/10.57952/t6ry-4757](https://doi.org/10.57952/t6ry-4757).

164. Gardner, J. A history of Deep Brain Stimulation: Technological innovation and the role of clinical assessment tools. *Social Studies of Science* 43, 707–728 (2013) [www.doi.org/10.1177/0306312713483678](https://doi.org/10.1177/0306312713483678).

165. Deuschl, G. et al. A randomized trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine* 355, 896–908 (2006) [www.doi.org/10.1056/NEJMoa060281](https://doi.org/10.1056/NEJMoa060281).

166. Bronstein, J. M. et al. Deep Brain Stimulation for Parkinson disease: An expert consensus and review of key issues. *Archives of Neurology* 68, 165 (2011) [www.doi.org/10.1001/archneur.120.10.260](https://doi.org/10.1001/archneur.120.10.260).

167. Moosa, S., Martínez-Fernández, R., Elias, W. J., Del Alamo, M., Eisenberg, H. M. & Fishman, P. S. The role of high-intensity focused ultrasound as a symptomatic treatment for Parkinson's disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 34, 1243–1251 (2019) [www.doi.org/10.1002/mds.27779](https://doi.org/10.1002/mds.27779).

168. Arias-Pacheco, A., Polo-de-Santos, M. del M., Luengo-Matos, S., Hijas-Gómez, A. I., Rodríguez-Ortiz-de-Salazar, B. & Sánchez-Gómez, L. M. P109 Efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound in Parkinson's disease. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 38, S75–S75 (2022) [www.doi.org/10.1017/S026646232200232X](https://doi.org/10.1017/S026646232200232X).

169. Martínez Fernández, R. et al. Unilateral focused ultrasound subthalpamotomy in early Parkinson's disease: a pilot study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* jnnp-2023-331211 (2023) [www.doi.org/10.1136/jnnp-2023-331211](https://doi.org/10.1136/jnnp-2023-331211).

170. Schneider, L. S., Dagerman, K. & Insel, P. S. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: Meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 14, 191–210 (2006) [www.doi.org/10.1097/01.JGP.0000200589.01396.6d](https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000200589.01396.6d).

171. Ballard, C. & Waite, J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* CD003476 (2006) [www.doi.org/10.1002/14651858.CD003476.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003476.pub2).

172. Ballard, C. et al. Quetiapine and Rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ: British Medical Journal* 330, 874–877 (2005).

173. Grossberg, G. T. et al. Efficacy and safety of Brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer's dementia: two 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 28, 383–400 (2020) [www.doi.org/10.1016/j.jagp.2019.09.009](https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.09.009).

174. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. *Cuidado sin sujeciones.* (2023).

175. Commissioner, O. of the FDA converts novel Alzheimer's disease treatment to traditional approval. *FDA* <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-converts-novel-alzheimers-disease-treatment-traditional-approval> [03/08/2023].

176. van Dyck, C. H. et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine* 388, 9–21 (2023) [www.doi.org/10.1056/NEJMoa2212948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948).

177. Eisai's approach to U.S. pricing for LEQEMBI™ (LECANEMAB), a treatment for early Alzheimer's disease, sets of forth our concept of 'societal value of medicine' in relation to 'price of medicine'. *Eisai Newsroom*

- www.doi.org/10.1002/gps.5113.
178. Lancet, T. Lecanemab for Alzheimer's disease: tempering hype and hope. *The Lancet* **400**, 1899 (2022) [www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02480-1](https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02480-1).
179. Wittenberg, R. et al. The costs of dementia in England. *International Journal of Geriatric Psychiatry* **34**, 1095–1103 (2019) www.doi.org/10.1002/gps.5113.
180. Pittock, R.R. et al. Eligibility for anti-amyloid treatment in a population-based study of cognitive aging. *Neurology* **101**, e1837–e1849 (2023) www.doi.org/10.1212/WNL.000000000000207770.
181. Sims, J. R. et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA* **330**, 512–527 (2023) www.doi.org/10.1001/jama.2023.13239.
182. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II, Lacomblez, L., Bensimon, G., Meininger, V., Leigh, P. N. & Guillet, P. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet* **347**, 1425–1431 (1996) www.doi.org/10.5555/uri:pii:S0140673696916803.
183. Fang, T., Khleifat, A. A., Meurgey, J.-H., Jones, A., Leigh, P. N., Bensimon, G. & Al-Chalabi, A. Stage at which riluzole treatment prolongs survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective analysis of data from a dose-ranging study. *The Lancet Neurology* **17**, 416–422 (2018) [www.doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30054-1](https://www.doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30054-1).
184. Wadman, M. 'I feel so much hope'—Is a new drug keeping this woman's deadly Huntington disease at bay? *Science AAAS - News Feature* (2018).
185. GlobalData Healthcare. Roche to reassess Huntington's asset, reviving potential for younger patients. *Clinical Trials Arena* www.doi.org/10.1001/clinicaltrialsarena.com/comment/roche-tominersen-huntingtons-asset/ [11/08/2023].
186. Coppen, E. M. & Roos, R. A. C. Current pharmacological approaches to reduce chorea in Huntington's disease. *Drugs* **77**, 29–46 (2017) www.doi.org/10.1007/s40265-016-0670-4.
187. Stimming, E. F. et al. Safety and efficacy of valbenazine for the treatment of chorea associated with Huntington's disease (KINNECT-HD): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* **22**, 494–504 (2023) [www.doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00127-8](https://www.doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00127-8).
188. Thompson, A. J., Baranzini, S. E., Geurts, J., Hemmer, B. & Ciccarelli, O. Multiple sclerosis. *The Lancet* **391**, 1622–1636 (2018) [www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1).
189. Cencioni, M. T., Mattosio, M., Magliozzi, R., Bar-Or, A. & Muraro, P. A. B cells in multiple sclerosis — from targeted depletion to immune reconstitution therapies. *Nature Reviews Neurology* **17**, 399–414 (2021) www.doi.org/10.1038/s41582-021-00498-5.
190. Krämer, J., Bar-Or, A., Turner, T. J. & Wiendl, H. Bruton tyrosine kinase inhibitors for multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology* **19**, 289–304 (2023) www.doi.org/10.1038/s41582-023-00800-7.
191. Cummings, J. L., Morstorf, T. & Zhong, K. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimer's Research & Therapy* **6**, 37 (2014) www.doi.org/10.1186/alzrt269.
192. Holm, I. E., Alstrup, A. K. O. & Luo, Y. Genetically modified pig models for neurodegenerative disorders. *The Journal of Pathology* **238**, 267–287 (2016) www.doi.org/10.1002/path.4654.
193. Blesa, J., Trigo-Damas, I., Del Rey, N. L.-G. & Obeso, J. A. The use of nonhuman primate models to understand processes in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)* **125**, 325–335 (2018) www.doi.org/10.1007/s00702-017-1715-x.
194. Monreal, E. et al. Association of serum neurofilament light chain levels at disease onset with disability worsening in patients with a first demyelinating multiple sclerosis event not treated with high-efficacy drugs. *JAMA Neurology* **80**, 397–403 (2023) www.doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.0010.
195. Kiernan, M. C. et al. Improving clinical trial outcomes in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology* **17**, 104–118 (2021) www.doi.org/10.1038/s41582-020-00434-z.
196. HEALEY ALS Platform Trial. *Massachusetts General Hospital* www.massgeneral.org/neurology/als/research/platform-trial/ [26/09/2023].
197. Hang, Z., Zhou, L., Xing, C., Wen, Y. & Du, H. The blood-brain barrier, a key bridge to treat neurodegenerative diseases. *Ageing Research Reviews* **91**, 102070 (2023) www.doi.org/10.1016/j.arr.2023.102070.
198. Blesa, J. et al. BBB opening with focused ultrasound in nonhuman primates and Parkinson's disease patients: Targeted AAV vector delivery and PET imaging. *Science Advances* **9**, ead4888 (2023) www.doi.org/10.1126/sciadv.adf4888.
199. Ministerio de Sanidad. *Abordaje del Alzheimer y otras demencias. Estrategia en enfermedades neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud*. https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Abordaje_del_Alzheimer_y_otros_demencias_Accesible.pdf (2022).
200. Groot, C. et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Research Reviews* **25**, 13–23 (2016) www.doi.org/10.1016/j.arr.2015.11.005.
201. Jia, R., Liang, J., Xu, Y. & Wang, Y. Effects of physical activity and exercise on the cognitive function of patients with Alzheimer disease: a meta-analysis. *BMC Geriatrics* **19**, 181 (2019) www.doi.org/10.1186/s12877-019-1175-2.
202. Schenkman, M. et al. Effect of high-intensity treadmill exercise on motor symptoms in patients with de novo Parkinson disease. *JAMA Neurology* **75**, 219–226 (2018) www.doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3517.
203. Quinn, L. et al. Physical activity and exercise outcomes in Huntington's disease (PACE-HD): results of a 12-month trial—within-cohort feasibility study of a physical activity intervention in people with Huntington's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* **101**, 75–89 (2022) www.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.06.013.
204. Proschinger, S., Kuhwand, P., Rademacher, A., Walzik, D., Warnke, C., Zimmer, P. & Joisten, N. Fitness, physical activity, and exercise in multiple sclerosis: a systematic review on current evidence for interactions with disease activity and progression. *Journal of Neurology* **269**, 2922–2940 (2022) www.doi.org/10.1007/s00415-021-10935-6.
205. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. *Abordaje de la Esclerosis Lateral Amiotrófica. Estrategia en enfermedades neurodegenerativas del Sistema Nacional de Salud*. https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Abordaje_de_la_Esclerosis_Lateral_Amiotrofica_2017.pdf (2018).
206. Zaunbrecher, N. Non-drug treatments for Huntington's disease. *Huntington's Disease News* <https://huntingtonsdiseasenews.com/non-drug-treatments-for-huntingtons-disease/> [14/08/2023].
207. Mar, J., Gorostiza, A., Ibarondo, O., Larrañaga, I., Arrospide, A., Martínez-Lage, P. & Soto-Gordoa, M. Economic evaluation of supplementing the diet with Souvenaid in patients with prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy* **12**, 166 (2020) www.doi.org/10.1186/s13195-020-00737-9.
208. AETSA. Efectividad del entrenamiento cognitivo en pacientes con demencia leve a moderada. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. (2020).
209. Bahar-Fuchs, A., Martyr, A., Goh, A. M., Sabates, J. & Clare, L. Cognitive training for people with mild to moderate dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* **2019**, CD013069 (2019) www.doi.org/10.1002/14651858.CD013069.pub2.
210. Cafferata, R. M. T., Hicks, B. & von Bastian, C. C. Effectiveness of cognitive stimulation for dementia: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Bulletin* **147**, 455–476 (2021) www.doi.org/10.1037/bul0000325.
211. Spector, A., Thorgrimsen, L., Woods, B., Royan, L., Davies, S., Butterworth, M. & Orrell, M. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: Randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry* **183**, 248–254 (2003) www.doi.org/10.1192/bjp.183.3.248.
212. McDermott, O. et al. Psychosocial interventions for people with dementia: a synthesis of systematic reviews. *Ageing & Mental Health* **23**, 393–403 (2019) www.doi.org/10.1080/13607863.2017.1423031.
213. Lobbia, A., Carbone, E., Faggian, S., Gardini, S., Piras, F., Spector, A. & Borella, E. The efficacy of Cognitive Stimulation Therapy (CST) for people with mild-to-moderate dementia. *European Psychologist* **24**, 257–277 (2019) www.doi.org/10.1027/1016-9040/a000342.
214. Justo-Henriques, S. I., Pérez-Sáez, E., Carvalho, J. O., Cavallo, M. & Sargaço, P. Home-based individualized Cognitive Stimulation (iCS) Therapy in Portuguese psychiatric patients: A randomized controlled trial. *Brain Sciences* **12**, 1655 (2022) www.doi.org/10.3390/brainsci12121655.
215. Gibbor, L., Yates, L., Volkmer, A. & Spector, A. Cognitive stimulation therapy (CST) for dementia: a systematic review of qualitative research. *Ageing & Mental Health* **25**, 980–990 (2021) www.doi.org/10.1080/13607863.2020.1746741.
216. Knapp, M. et al. What are the current and projected future cost and health-related quality of life implications of scaling up cognitive stimulation therapy? *International Journal of Geriatric Psychiatry* **37**, (2022) www.doi.org/10.1002/gps.5633.
217. Pérez-Sáez, E., Cabrero-Montes, E. M., Llorente-Cano, M. & González-Ingelmo, E. A pilot study on the impact of a pottery workshop on the well-being of people with dementia. *Dementia* **19**, 2056–2072 (2020) www.doi.org/10.1177/1471301218814634.
218. Cernuda Lago, A., de Andrés Terán, A. L., Cernuda Lago, A. & de Andrés Terán, A. L. Beneficios del psicoballet cubano en el tratamiento de enfermos de Alzheimer. Validación psicométrica. *Revista Información Científica* **98**, 171–183 (2019).
219. García-Valverde, E., Badia, M., Orgaz, M. B. & González-Ingelmo, E. The influence of songwriting on quality of life of family caregivers of people with dementia: An exploratory study. *Nordic Journal of Music Therapy* **29**, 4–19 (2020) www.doi.org/10.1080/08098131.2019.1630666.
220. de Medeiros, K. & Basting, A. "Shall I compare thee to a dose of Donepezil?": Cultural arts interventions in dementia care research. *The Gerontologist* **54**, 344–353 (2014) www.doi.org/10.1093/geront/gnt055.
221. Windle, G., Gregory, S., Howson-Griffiths, T., Newman, A., O'Brien, D. & Goulding, A. Exploring the theoretical foundations of visual art programmes for people living with dementia. *Dementia* **17**, 702–727 (2018) www.doi.org/10.1177/1471301217726613.
222. Cousins, E., Tischler, V., Garabedian, C. & Dening, T. A taxonomy of arts interventions for people with dementia. *The Gerontologist* **60**, 124–134 (2020) www.doi.org/10.1093/geront/gnz024.
223. Robillard, J. M. The online environment: A key variable in the ethical response to complementary and alternative medicine for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* **51**, 11–13 (2016) www.doi.org/10.3233/JAD-150641.
224. Office of Regulatory Affairs. Health fraud scams. FDA <https://www.fda.gov/consumers/health-fraud-scams> [16/08/2023].

225. Oficina de Ciencia y Tecnología del Congreso de los Diputados. Informe C: La desinformación en la era digital. (2023)
[www.doi.org/10.57952/j3p6-9086](https://doi.org/10.57952/j3p6-9086).
226. Cuidados paliativos.
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/palliative-care> [16/08/2023].
227. Kluger, B. M., Dolhun, R., Sumrall, M., Hall, K. & Okun, M. S. Palliative care and Parkinson's disease: Time to move beyond cancer. *Movement Disorders* **36**, 1325–1329 (2021)
[www.doi.org/10.1002/mds.28556](https://doi.org/10.1002/mds.28556).
228. Brizzi, K. Outpatient neuropalliative care. *Handbook of Clinical Neurology* **191**, 29–48 (2023)
[www.doi.org/10.1016/B978-0-12-824535-4.00002-1](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824535-4.00002-1).
229. Muñoz Cobos, F., Espinosa Almendro, J. M., Portillo Strempell, J. & Benítez del Rosario, M. A. Cuidados paliativos: Atención a la familia. *Atención Primaria* **30**, 576–580 (2002).
230. Miller, S. C., Lima, J. C., Intrator, O., Martin, E., Bull, J. & Hanson, L. C. Specialty palliative care consultations for nursing home residents with dementia. *Journal of Pain and Symptom Management* **54**, 9–16.e5 (2017)
[www.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.03.005](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.03.005).
231. Miranda, R., Smets, T., De Schreye, R., Faes, K., Van Den Noortgate, N., Cohen, J. & Van den Block, L. Improved quality of care and reduced healthcare costs at the end-of-life among older people with dementia who received palliative home care: A nationwide propensity score-matched decedent cohort study. *Palliative Medicine* **35**, 1701–1712 (2021)
[www.doi.org/10.1177/02692163211019321](https://doi.org/10.1177/02692163211019321).
232. Mercadante, S. & Al-Husaini, L. Palliative care in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Journal of Pain and Symptom Management* **S0885-3924(23)00574-2** (2023)
[www.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2023.06.029](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2023.06.029).
233. Ministerio de Sanidad. Registro Nacional de Instrucciones Previas.
www.sanidad.gob.es/areas/profesionalesSanitarias/rnip/home.htm [12/09/2023].
234. Lum, H. D. & Kluger, B. M. Palliative care for Parkinson disease. *Clinics in geriatric medicine* **36**, 149–157 (2020)
[www.doi.org/10.1016/j.cger.2019.09.013](https://doi.org/10.1016/j.cger.2019.09.013).
235. Boersema-Wijma, D. J., van Duijn, E., Heemskerck, A.-W., van der Steen, J. T. & Achterberg, W. P. Palliative care in advanced Huntington's disease: a scoping review. *BMC palliative care* **22**, 54 (2023)
[www.doi.org/10.1186/s12904-023-01171-y](https://doi.org/10.1186/s12904-023-01171-y).
236. Arias-Casais, N. (Natalia) et al. EAPC Atlas of palliative care in Europe 2019. (2019).
237. Álvarez Saúco, M. et al. Manejo de la atención paliativa de los pacientes con enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento en España. Encuesta Nacional a neurólogos. *Neurología* **S0213485321002577** (2021)
[www.doi.org/10.1016/j.nrl.2021.09.008](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.09.008).
238. Ministerio de Sanidad. Jornada de cuidados paliativos del Sistema Nacional de Salud.
www.sanidad.gob.es/profesionales/excelencia/jornada/cuidadosPaliativos.htm [13/09/2023].
239. Casi 80.000 personas mueren cada año en España sin recibir cuidados paliativos – SID.
<https://sid-inico.usal.es/noticias/casi-80-000-personas-mueren-cada-ano-en-espana-sin-recibir-cuidados-paliativos/> [12/09/2023].
240. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. *Estrategia en cuidados paliativos del Sistema Nacional de Salud. Actualización 2010–2014*. (2011).
241. Confederación Española de Asociaciones de Familiares de personas con Alzheimer y otras demencias. *Censo de las personas con Alzheimer y otras demencias en España. Resultados y conclusiones de las jornadas virtuales para el intercambio de soluciones y propuestas*. (2021).
242. Dawson, W. D. & Comas-Herrera, A. International dementia policies and legacies of the coronavirus disease 2019 pandemic. *The Public Policy and Aging Report* **32**, 72–76 (2022)
[www.doi.org/10.1093/ppar/prac008](https://doi.org/10.1093/ppar/prac008).
243. Ministerio de Sanidad. *Relación de centros, servicios y unidades de referencia (CSUR) del Sistema Nacional de Salud designados para la atención o realización de las patologías o procedimientos que se indican*. (2022).
244. Hogden, A., Foley, G., Henderson, R., James, N. & Aoun, S. Amyotrophic lateral sclerosis: improving care with a multidisciplinary approach. *Journal of Multidisciplinary Healthcare* **Volume 10**, 205–215 (2017)
[www.doi.org/10.2147/JMDH.S134992](https://doi.org/10.2147/JMDH.S134992).
245. Paipa, A. J. et al. Survival benefit of multidisciplinary care in amyotrophic lateral sclerosis in Spain: association with noninvasive mechanical ventilation. *Journal of Multidisciplinary Healthcare* **12**, 465–470 (2019)
[www.doi.org/10.2147/JMDH.S205313](https://doi.org/10.2147/JMDH.S205313).
246. Cordesse, V., Sidorok, F., Schimmel, P., Holstein, J. & Meininger, V. Coordinated care affects hospitalization and prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a cohort study. *BMC Health Services Research* **15**, 134 (2015)
[www.doi.org/10.1186/s12913-015-0810-7](https://doi.org/10.1186/s12913-015-0810-7).
247. Barber Pérez, P. & González López-Valcárcel, B. *Informe oferta-necesidad de especialistas médicos 2021-2035*. (2022).
248. Aldridge, Z., Oliver, E., Gardener, H. & Dening, K. H. Admiral nursing—A model of specialist dementia care in acute hospitals. *SAGE Open Nursing* **6**, 2377960820952677 (2020)
[www.doi.org/10.1177/2377960820952677](https://doi.org/10.1177/2377960820952677).
249. Kingston, A., Comas-Herrera, A. & Jagger, C. Forecasting the care needs of the older population in England over the next 20 years: estimates from the Population Ageing and Care Simulation (PACSim) modelling study. *The Lancet Public Health* **3**, e447–e455 (2018)
[www.doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30118-x](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30118-x).
250. Liu, K. Y. et al. Dementia wellbeing and COVID-19: Review and expert consensus on current research and knowledge gaps. *International Journal of Geriatric Psychiatry* **36**, 1597–1639 (2021)
[www.doi.org/10.1002/gps.5567](https://doi.org/10.1002/gps.5567).
251. Jönsson, L., Tate, A., Frisell, O. & Wimo, A. The costs of dementia in Europe: An updated review and meta-analysis. *Pharmacoeconomics* **41**, 59–75 (2023)
[www.doi.org/10.1007/s40273-022-01212-z](https://doi.org/10.1007/s40273-022-01212-z).
252. Gómez Maldonado, L., de Mora-Figueroa, R., López-Angarita, A., Maravilla-Herrera, P. & Merino, M. Cost of patients with Alzheimer's disease in Spain according to disease severity. *Pharmacoeconomics - Open* (2023)
[www.doi.org/10.1007/s41669-023-00451-w](https://doi.org/10.1007/s41669-023-00451-w).
253. Jutkowitz, E., Kane, R. L., Gaugler, J. E., MacLehose, R. F., Dowd, B. & Kuntz, K. M. Societal and family lifetime cost of dementia: Implications for policy. *Journal of the American Geriatrics Society* **65**, 2169–2175 (2017)
[www.doi.org/10.1111/jgs.15043](https://doi.org/10.1111/jgs.15043).
254. Jönsson, L. The personal economic burden of dementia in Europe. *The Lancet Regional Health - Europe* **20**, 100472 (2022)
[www.doi.org/10.1016/j.lanep.2022.100472](https://doi.org/10.1016/j.lanep.2022.100472).
255. Guillén, M. & Comas-Herrera, A. How much risk is mitigated by LTC protection schemes? A methodological note and a case study of the public system in Spain. *The Geneva Papers on Risk and Insurance. Issues and Practice* **37**, 712–724 (2012).
256. Oliva, J., Peña Longobardo, L. M. & Vilaplana-Prieto, C. *Personas que reciben cuidado informal en casa según la Encuesta de Discapacidades del INE 2020 y 2008*.
[www.doi.org/www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion](https://doi.org/www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion).
257. Vilaplana-Prieto, C. & Oliva-Moreno, J. Time value of informal care of people with Alzheimer's disease in Spain: a population-based analysis. En evaluación en revista científica (2023).
258. García-Mochón, L., Peña-Longobardo, L. M., del Río-Lozano, M., Oliva-Moreno, J., Larrañaga-Padilla, I. & García-Calvente, M. del M. Determinants of burden and satisfaction in informal caregivers: two sides of the same coin? The CUIDAR-SE study. *International Journal of Environmental Research and Public Health* **16**, 4378 (2019)
[www.doi.org/10.3390/ijerph16224378](https://doi.org/10.3390/ijerph16224378).
259. Peña-Longobardo, L. M. & Oliva-Moreno, J. Caregiver burden in Alzheimer's disease patients in Spain. *Journal of Alzheimer's Disease* **43**, 1293–1302 (2015)
[www.doi.org/10.3233/JAD-141374](https://doi.org/10.3233/JAD-141374).
260. Peña-Longobardo, L. M., Río-Lozano, M. D., Oliva-Moreno, J., Larrañaga-Padilla, I. & García-Calvente, M. del M. Health, work, and social problems in Spanish informal caregivers: Does gender matter? (The CUIDAR-SE study). *International Journal of Environmental Research and Public Health* **18**, 7332 (2021)
[www.doi.org/10.3390/ijerph18147332](https://doi.org/10.3390/ijerph18147332).
261. Parisé, H. et al. Direct and indirect cost burden associated with multiple sclerosis relapses: Excess costs of persons with MS and their spouse caregivers. *Journal of the Neurological Sciences* **330**, 71–77 (2013)
[www.doi.org/10.1016/j.jns.2013.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.04.007).
262. Kliezt, M. Caregiver burden in movement disorders and neurodegenerative diseases: Editorial. *Brain Sciences* **12**, 1184 (2022)
[www.doi.org/10.3390/brainsci12091184](https://doi.org/10.3390/brainsci12091184).
263. Hung, L. et al. Creating dementia-friendly communities for social inclusion: A scoping review. *Gerontology and Geriatric Medicine* **7**, 23337214211013596 (2021)
[www.doi.org/10.1177/23337214211013596](https://doi.org/10.1177/23337214211013596).
264. Evans, S. C., Atkinson, T., Rogerson, M. & Bray, J. Nature-based activities for people living with dementia: a nice day out or a matter of human rights? *Working with Older People* **26**, 64–75 (2021)
[www.doi.org/10.1108/WVOP-08-2021-0040](https://doi.org/10.1108/WVOP-08-2021-0040).
265. Bould, E. Dementia-friendly garden centre. A practical guide to becoming dementia-friendly. Alzheimer's Society. (2017).
266. Ministerio de Derechos Sociales y Agenda 2030. Estrategia estatal de desinstitucionalización.
<https://estrategiadesinstitucionalizacion.gob.es/> [21/03/2023].
267. Evans, S., Waller, S., Bray, J. & Atkinson, T. Making homes more dementia-friendly through the use of aids and adaptations. *Healthcare* **7**, 43 (2019)
[www.doi.org/10.3390/healthcare7010043](https://doi.org/10.3390/healthcare7010043).
268. Evans, S. C. et al. Can extra care housing support the changing needs of older people living with dementia? *Dementia (London, England)* **19**, 1492–1508 (2020)
[www.doi.org/10.1177/1471301218801743](https://doi.org/10.1177/1471301218801743).
269. Díaz-Veiga, P. Unidades de convivencia para personas mayores en el marco del proceso de desinstitucionalización. (2022).
270. Sancho Castiello, M. Viviendas y alojamientos para personas mayores. La experiencia internacional. *Revista Internacional de los Estudios Vascos* (2020).
271. adELA, R. La Comunidad de Madrid pondrá en marcha el primer centro público residencial para enfermos de ELA. adELA
<https://adelaweb.org/la-comunidad-de-madrid-pondra-en-marcha-el-primer-centro-publico-residencial-para-enfermos-de-ela/> [08/09/2023].
272. admin. Decisiones ante la Traqueotomía en la ELA: Sí o No. ELA ANDALUCÍA
<https://www.elaandalucia.es/decisiones-ante-la-traqueotomia-la-ela-no/> [15/09/2023].
273. adELA, R. El Zendal albergará un Centro de Atención Diurna para pacientes con ELA. adELA
<https://adelaweb.org/el-zendal-albergara-un-centro-de-atencion-diurna-para-pacientes-con-ela/> [22/09/2023].