

Indicaciones y consideraciones eticolegales en el uso de los biomarcadores en demencias neurodegenerativas

Silvia Gil-Navarro

Resumen

El avance en la fisiopatología de las demencias ha ido acompañado del desarrollo de numerosos marcadores biológicos, de neuroimagen y neurofisiológicos con capacidad diagnóstica y pronóstica. El desarrollo de estos marcadores ha permitido la detección de las demencias neurodegenerativas en estadios cada vez más iniciales: las fases preclínicas y prodromáticas. Sin embargo, las guías clínicas todavía deben adaptar la práctica médica y la comunicación diagnóstica a las necesidades de los sujetos asintomáticos/paucisintomáticos. El diagnóstico precoz que posibilitan los biomarcadores ataúe a cuestiones relacionadas con la autonomía y privacidad de las personas. Existen también connotaciones legales propias de las fases preclínicas y prodromáticas que precisan de leyes y/o regulaciones que protejan los derechos individuales (y de terceros) que pudieran afectarse en asuntos cruciales como las finanzas o el desempeño profesional. Todo ello precisa la implicación coordinada de agentes del ámbito biomédico, jurídico, financiero, el respaldo político e institucional, así como la sensibilización de la sociedad en general.

Palabras clave: Biomarcadores. Enfermedad de Alzheimer preclínica. Enfermedad de Alzheimer prodromática. Diagnóstico precoz. Estigma.

Abstract

Increased knowledge about dementia's pathophysiology has been possible due to the development of different types of biological, neuroimaging and neurophysiological markers with diagnostic and prognostic value. These biomarkers have allowed early diagnosis of neurodegenerative dementias: The preclinical and prodromal stages. Medical practice and clinical guidelines need to adapt communication of early diagnosis to the needs of asymptomatic/paucisymptomatic people. Early diagnosis concerns issues related to people's autonomy and privacy. Moreover, there are also unique legal consequences of the preclinical and prodromal stages. This scenario calls for new laws and regulations to protect individual rights, as well as other's people's rights that could be affected in issues like finances or work performance. All these matters require a coordinate implication from the biomedical, legal and financial fields, political and institutional support, as well as awareness from society.

Key words: Biomarker. Preclinical Alzheimer's Disease. Prodromal Alzheimer's Disease. Early diagnosis. Stigma.

LA EPIDEMIA DE LA DEMENCIA

La demencia es un poliedro sindrómico con múltiples caras a nivel fisiopatológico y por tanto, con diferentes formas de presentación, curso clínico y manifestaciones asociadas. Habitualmente se diagnostica a partir de los 70 años. Sin embargo, el 10% de los casos ocurre en menores de 65 años¹

y constituye un problema social, al afectar a personas en años laborales productivos. La principal causa es la enfermedad de Alzheimer (EA), responsable del 60% de los casos. A ella le siguen en frecuencia la demencia vascular y las formas mixtas de demencia, con componente neurodegenerativo por EA y microvascular².

Unidad de Patología Cognitiva y Psicogeriatría
Institut de Neuropsiquiatria i Addiccions
Centre Emili Mira, Parc de Salut Mar
Barcelona

Dirección para correspondencia:
Silvia Gil-Navarro
E-mail: silviagilnavarro@yahoo.es

El diagnóstico de demencia implica una dependencia funcional del entorno familiar y un cambio en la relación médico-paciente. En este escenario el deber ético médico de proteger la autonomía y dignidad del paciente adquiere matices propios y justifica disponer de más tiempo asistencial en las consultas especializadas para su valoración, detección precoz y seguimiento.

Un 50-70% de los casos de demencia detectados en estudios poblacionales en España no están diagnosticados a nivel sanitario³. Además, el diagnóstico se realiza en fases avanzadas, cuando a nivel terapéutico existen pocos recursos que minimicen el impacto de la enfermedad y mejoren la calidad de vida del paciente y su entorno.

Debido al aumento de la esperanza de vida y a que la edad es un factor de riesgo de demencia, esta constituye una auténtica epidemia sanitaria mundial. Se calcula que en el 2030, 76 millones de personas sufrirán una demencia, cifra que ascenderá a 135 millones en 2050⁴. Sin embargo, hasta un 40% de estos casos se podrían prevenir o retrasar modificando 12 factores de riesgo: baja escolarización, hipertensión arterial, diabetes, pérdida auditiva, obesidad, tabaquismo, depresión, inactividad física y obesidad, consumo de alcohol, traumatismos craneales y polución ambiental⁵.

La alta prevalencia de la demencia la convierte en una causa frecuente de discapacidad, con un coste económico total de 1 billón de USD en 2016⁶. Es importante destacar que la asistencia a los enfermos con demencia no es meramente sociosanitaria (cuidados formales), sino que recae en buena medida en el entorno familiar (cuidados informales) y produce un coste humano intangible. Esta realidad afecta a nuestro país, donde la familia, y concretamente las mujeres, han asumido tradicionalmente el rol de cuidar a sus miembros enfermos, reajustando su vida personal, profesional y social. Por eso, a la elevada carga económica de la demencia para la sociedad, hay que sumarle la elevada carga económica, emocional y física de las cuidadoras y el hecho de que el impacto de todas estas cargas incrementa a medida que la dependencia producida por la enfermedad evoluciona⁷.

Por todo lo expuesto, la Organización Mundial de la Salud reconoce a la demencia como una prioridad de salud pública e insta a sus Estados miembros a promover políticas sanitarias que favorezcan su prevención, diagnóstico precoz e investigación de su tratamiento curativo, algo inexistente hasta la fecha⁸.

BIOMARCADORES: HACIA EL DIAGNÓSTICO PREDEMENCIA

Los estudios necrópsicos han ayudado a conocer las bases neuropatológicas de las demencias y

a validar marcadores biológicos que permitan un diagnóstico precoz en vida. La enfermedad donde más se ha avanzado en este sentido en las últimas décadas, con una neuropatología altamente predecible *in vivo* por biomarcador, es la EA⁹. Por este motivo, las siguientes cuestiones eticolegales del diagnóstico predictivo (Dpred) con biomarcadores pivotarán en torno a la EA, si bien son extrapolables a otras demencias.

El diagnóstico clásico de la EA, basado en criterios clínicos¹⁰, se realizaba en una fase de demencia establecida cuando la pérdida neuronal era irreversible. Debido a esto, los dilemas bioéticos surgían en torno al cuidado y la atención sanitaria al final de la vida. Mientras que los problemas legales se relacionaban con el procedimiento de incapacidad de la persona y las diferentes formas de su representación legal.

Los nuevos criterios diagnósticos de la EA (tanto del *International Working Group* [IWG]¹¹ como del *National Institute on Aging/Alzheimer's Association* [NIA-AA]^{12,13}) reconocen un periodo predemencia de la EA que puede observarse por cambios neuropatológicos 20 años antes de que el paciente manifieste síntomas. Estos cambios secuenciales, según la vigente hipótesis etiopatogénica de la cascada amiloide, se inician por los depósitos corticales de la proteína amiloide (amiloidopatía, A+). A ellos le suceden cambios neurodegenerativos ocasionados por la proteína tau (taupatía, T+) en regiones topográficas concretas que finalmente darán paso a un declinar cognitivo sintomático¹⁴.

El desarrollo de diferentes biomarcadores (genéticos, de líquido cefalorraquídeo o de neuroimagen) ha permitido la «visualización» *in vivo* de la patología causante de la EA, lo que posibilita el diagnóstico diferencial precoz en estadios predemencia y añaden conocimiento a los mecanismos de la enfermedad (tanto de las formas esporádicas como monogénicas), su progresión, severidad y correlato clínico-neuroanatómico. Además, el diagnóstico con biomarcadores ha permitido diseñar terapias potencialmente modificadoras de la EA. La administración de fármacos en estadios precoces retrasaría el inicio de los síntomas, reduciendo el declinar cognitivo y el coste sociosanitario de la demencia.

Así, en este continuo neuropatológico en el que se define actualmente la EA, se reconocen dos fases previas a la demencia en las que la persona preserva su independencia funcional:

1. La fase preclínica. Hay evidencia biológica de EA por biomarcador (A+ y T+), pero la persona tiene un rendimiento cognitivo normal en la evaluación neuropsicológica formal.
2. La fase prodrómica (o de deterioro cognitivo leve, DCL) es una fase paucisintomática. La

TABLA 1. Características diferenciales de las fases preclínica y prodrómica de la enfermedad de Alzheimer, indicaciones y consideraciones sobre su estudio con biomarcadores*

Fases predemencia de la EA	Preclínica	Prodrómica (deterioro cognitivo leve)
Percepción cognitiva*	Normal o mínimamente alterada (DCS)	Alterada
Rendimiento cognitivo†	Normal	Alterado en ≥ 1 dominio cognitivo
Funcionalidad	Normal	Normal
Determinación de biomarcadores		
– En investigación y ensayos clínicos	Sí	Sí
– En la práctica clínica	No [‡]	Rutinaria
Consideraciones comunes sobre el diagnóstico con biomarcadores		<ul style="list-style-type: none"> – Proponer tras la evaluación por un especialista en demencias (incluye historia clínica con informador y exploración cognitiva completa) – Antes de proponerlos valorar qué información se desea recibir y las circunstancias personales (emocionales, edad, situación laboral, objetivos futuros...) – La selección del biomarcador adecuado se individualiza en cada caso – Es imprescindible informar en profundidad sobre el biomarcador, su interpretación y los riesgos/beneficios de conocer el diagnóstico precoz a paciente y acompañante – El resultado del biomarcador se interpreta en el contexto clínico – El diagnóstico y las indicaciones posteriores se comunican en un lenguaje comprensible y se da la oportunidad de preguntar dudas

*Percepción subjetiva del paciente, informador o médico respecto a un nivel previo.

†Acorde al nivel educativo, edad y sexo en la evaluación neuropsicológica formal.

[‡]Sólo en casos seleccionados, según contexto individual y criterios de DCS-plus (DCS de riesgo o alta probabilidad de EA: declinar persistente en memoria sobre otros dominios cognitivos; inicio en los últimos 5 años; edad de inicio ≥ 60 años; causa preocupación; sensación de menor rendimiento cognitivo que coetáneos (preferiblemente corroborada por informador).

DCS: deterioro cognitivo subjetivo; EA: enfermedad de Alzheimer.

Adaptada de Shaw, et al., 2018¹⁵.

enfermedad es detectable por biomarcador (A+ y T+) y por déficits en la evaluación cognitiva formal.

En la tabla 1 se resumen las características de las fases preclínica y prodrómica (Pre/Pro), las indicaciones y algunas consideraciones en torno a su estudio con biomarcadores.

IMPACTO BIOPSICOSOCIAL Y CONSECUENCIAS ETICOLEGALES DEL DIAGNÓSTICO PREDICTIVO CON BIOMARCADORES

El Dpred o diagnóstico de una EA por marcadores biológicos en sujetos asintomáticos y/o pauci-sintomáticos permite separar el diagnóstico de la enfermedad de sus manifestaciones clínicas. Esto ocasiona dilemas eticolegales en torno a su impacto psicológico y consecuencias.

La posible estigmatización, aislamiento, pérdida del carnet de conducir, el despido laboral, el abuso económico o la discriminación en el acceso a recursos, adquiere matices diferentes para la persona «en riesgo», su familia, los profesionales sanitarios, legisladores y poderes públicos. Entre todos ellos deben diseñar un marco eticolegal del Dpred que permita un adecuado seguimiento de la pérdida de la capacidad cognitiva en la realización de las acti-

vidades cotidianas, preservando la autonomía de las personas, su derecho a la confidencialidad y seguridad ante las consecuencias de la «etiqueta» de una EA. A continuación, se abordarán estas y otras cuestiones relacionadas.

Potencial riesgo/beneficio de conocer el diagnóstico precozmente

Enfrentarse al diagnóstico de una EA genera más miedo que hacerlo a un cáncer¹⁶. A la propia reacción emocional, se suma la incertidumbre sobre la reacción de la familia y círculo social. Por eso, el principal dilema ético que justifica el rechazo del Dpred es que ocasiona ansiedad, depresión e incluso ideación suicida¹⁷. En fases preclínicas, las personas rechazan participar en ensayos clínicos (EC) por miedo a tomar la medicación y porque las sucesivas visitas médicas les generan ansiedad¹⁸. En estas etapas existe además la encrucijada sobre si es ético o no tratar con un fármaco experimental a una persona asintomática.

En un estudio alemán que evaluaba la reacción al Dpred en fases prodrómicas, los participantes reconocieron que este había supuesto un golpe emocional y habían sentido miedo ante la incertidumbre de su (futura) pérdida de autonomía o la posibilidad de «ser una carga» para la fami-

TABLA 2. Resumen de las principales medidas de prevención jurídica reconocidas en España

Fórmulas legales	Objetivo	Aspectos regulados
Testamento vital (o documento de voluntades anticipadas)	Comunicar a los profesionales sanitarios las decisiones personales en materia de atención médica en caso de no poder expresarlas	<ul style="list-style-type: none"> – Tipo de atención médica (y religiosa) y dónde recibirla – Aceptar o rechazar tratamientos médicos que prolonguen la vida o fármacos experimentales – Designar un interlocutor ante el equipo médico – Destino del cuerpo fallecido, donación de órganos – Otras cláusulas compatibles con el ordenamiento jurídico vigente o la buena práctica (<i>lex artis</i>) médica
Poder preventivo general	Designación de un apoderado (persona física o jurídica) como su representante jurídico en caso de estar incapacitado para obrar y manifestar la propia voluntad	<ul style="list-style-type: none"> – Todos los que el poderante determine en relación con la gestión de sus bienes y derechos patrimoniales (compra/venta/administración de bienes, inmuebles o sociedades, aspectos relacionados con herencias, préstamos...)
Autotutela	Designación de un tutor (persona física o jurídica) que pueda adoptar cualquier disposición en torno a su persona y bienes en previsión de una futura incapacidad judicial	<ul style="list-style-type: none"> – Todas las disposiciones que el otorgante, de forma preventiva, desee que se organicen y administren relativas a su persona y bienes – Designar por orden de preferencia quién quiere y a quién excluye de la administración y disposición de sus derechos para evitar que esta designación se fije judicialmente en el futuro

lia¹⁹. Estos pensamientos les habían llevado a considerar el suicidio o la eutanasia activa. El «suicidio racional» (la decisión de acabar con la propia vida sin que medie una depresión), en el contexto del diagnóstico precoz de la EA, ofrece a la persona la posibilidad de pensar cómo y cuándo quiere terminar con su vida con suficiente margen temporal²⁰. Por contra, otros autores dudan de que el suicidio, en este contexto, pueda considerarse una decisión racional²¹ o se justifique por biomarcadores que nunca serán totalmente fiables²². El suicidio racional debería abordarse en las guías clínicas sobre la comunicación del Dpred, protocolizando estrategias prácticas e información clara y útil para los pacientes y sus familias. Además, toda la información relativa al Dpred y sus consecuencias debe explicarse claramente en el consentimiento informado.

El Dpred también ofrece beneficios. En un estudio de *Alzheimer Europe*, 2/3 de los encuestados eran partidarios del diagnóstico precoz de una EA en personas asintomáticas²³. Las ventajas del Dpred, según pacientes con EA prodrómica son comprender mejor los cambios que experimentan y la posibilidad de planificar personalmente su futuro²⁴. En España existen varios instrumentos legislativos de prevención jurídica²⁵⁻²⁷ (Tabla 2) para que el interesado exprese de forma anticipada a una eventual pérdida de capacidad de decisión, qué tipo de cuidados médicos quiere recibir hasta el final de su ciclo vital y cómo administrar su patrimonio. De esta forma, se asegura el respeto de su voluntad, exime de la responsabilidad de tomar estas decisiones a sus seres

queridos y evita un procedimiento de incapacidad judicial, trámite mucho más costoso económica y emocionalmente.

Para los familiares, el principal interés del Dpred es definir su potencial papel como cuidadores; además, al estar biológicamente relacionados con el paciente, sienten más riesgo de desarrollar una demencia en el futuro. Algunos verbalizan alivio al recibir el Dpred de su familiar, ya que otros médicos no especializados a los que habían consultado previamente habían infravalorados sus observaciones¹⁹. La escasa conciencia que todavía existe para detectar las etapas subclínicas del deterioro cognitivo por parte de algunos profesionales justifica que estos pacientes sean valorados por especialistas en demencia.

Finalmente, otro aspecto ventajoso del Dpred es que conocer el riesgo individual de desarrollar una (futura) demencia es un aliciente para inducir hábitos de vida más saludables. Estos cambios son implementados con más frecuencia por las personas conocedoras de ser portadoras del alelo ε4 de la apolipoproteína E (APOEε4) (un conocido factor de riesgo genético para EA) respecto a los no conocedores²⁸.

Legislación y políticas públicas para proteger del estigma y la discriminación

El estigma de la EA trasciende al propio juicio de los pacientes (estigma interno) sobre su valía y estatus personal. Hay otro juicio (estigma público) de su entorno y de la sociedad que los «etiqueta» negativamente y excluye, ocasionando intenso ma-

lestar emocional²⁹. Casi un tercio de las personas con demencia se sienten aisladas por los demás y creen que la gente no sabe cómo interaccionar con ellos³⁰. El estereotipo de la EA también afecta a personas asintomáticas. Por ello, quienes saben que son portadores del APOEε4 están más ansiosos y rinden peor en la evaluación cognitiva respecto a los que se saben no portadores³¹.

El estigma motiva que las personas con deterioro cognitivo se avergüencen de sí mismas, se sientan tristes, retrasen la búsqueda de ayuda y diagnóstico o declinen participar en investigación³². Dicha situación, inadmisible social y éticamente, necesita de estrategias de concienciación social que maximicen la inclusión y autonomía de estas personas.

El Dpred puede suponer anticipar el estigma y los cuidados administrados por el entorno de forma prematura e innecesaria. En la familia es fácil que surjan conductas de asedio compasivo, infantilizando, suplantando la voluntad de las personas cuando todavía tienen capacidad de decisión, acabando sus frases y mostrando, en definitiva, una compasión y cuidados extremos que suponen una intromisión en la autonomía y dignidad personal³³.

Dado que la progresión de la EA Pre/Pro se manifiesta al realizar actividades intelectuales complejas y demandantes (como la gestión económica o las responsabilidades profesionales), el personal de entidades bancarias y los compañeros de trabajo o clientes de la persona afecta pueden ser testigos directos de la enfermedad³⁴. Invertir en formación sobre la detección precoz del deterioro cognitivo es relevante en el ámbito financiero y laboral.

A nivel gubernamental y empresarial, este aspecto debería igualmente regularse, puesto que por el aumento de la esperanza de vida y los años de vida laboral, la prevalencia de la EA Pre/Pro previsiblemente aumentará en el entorno laboral en un futuro. Los beneficios económicos, sociales y psicológicos vinculados al desarrollo profesional son innegables. Acabar la carrera profesional prematuramente conlleva la pérdida de la identidad, de relaciones sociales y causa depresión³⁵. Además, el coste indirecto de la demencia por una jubilación anticipada supone entre un 30 y un 60% del coste total de la demencia³⁶. Por estos motivos, las empresas y poderes públicos deberían diseñar protocolos de actuación para adaptar el puesto de trabajo a las personas con un diagnóstico de EA Pre/Pro según su responsabilidad laboral y rendimiento cognitivo. Además de maximizar su participación, sería interesante realizar un acompañamiento emocional en la retirada paulatina laboral.

Algunas empresas han flexibilizado sus políticas laborales para facilitar la permanencia en el entorno laboral, adoptando medidas como reducir

la jornada laboral, facilitar el traslado al lugar de trabajo y organizar una adecuada supervisión por parte de compañeros o superiores³⁷. Sin embargo, existen determinadas profesiones altamente demandantes a nivel cognitivo y que conllevan responsabilidad social (como los pilotos de avión, jueces o médicos), que precisan de una regulación específica del Dpred y las consecuencias, derechos y obligaciones que de este puedan derivarse, tanto para el paciente como para las empresas o el profesional sanitario. A nivel bioético, en estos casos un principio de carácter público, como el de no maleficencia, se situaría por encima del principio de autonomía, de carácter individual³⁸.

Comunicación del diagnóstico precoz: qué y cómo comunicar

Comunicar un Dpred implica hablar del riesgo individual de desarrollar una demencia en sujetos asintomáticos/paucisintomáticos y supone un reto médico que requiere de una formación y metodología específica.

En relación con el primer aspecto, la comunidad científica todavía tiene claroscuros que resolver respecto al valor informativo del Dpred. La EA es una enfermedad compleja, con frecuente copatología (vascular, TDP43, α -sinucleína...). En ella, múltiples factores (reserva cognitiva, hábitos de vida, factores ambientales y emocionales, comorbilidades cardiovasculares...) influyen en el declinar cognitivo. Además, actualmente no se puede asegurar que la presencia de amiloide aislada implique el desarrollo futuro de una EA. Hasta un 20% de adultos asintomáticos, especialmente de más de 60 años, son A+. Por otro lado, el acúmulo de tau en el lóbulo temporal medial no es específico de la EA, sino que también aparece asociada a la edad en los estudios necrópsicos³⁹. Por tanto, no está establecido que la presencia de un biomarcador aislado (A+ o T+) defina una EA ni que todos los individuos con evidencia de algún biomarcador desarrollen una demencia. Existen otros factores poligénicos y epigenéticos que ejercen como protectores o de riesgo de una demencia por EA. Definir cuáles son, cuándo y cómo influyen en el desarrollo de una EA sigue siendo un reto.

Respecto al segundo aspecto, cómo y cuándo comunicar el Dpred, tampoco existe una forma consensuada, ni siquiera entre especialistas en demencia. En Alemania un 40% de los médicos encuestados manifestaron que no diagnosticarían una EA a personas con DCL estudiadas con biomarcadores, independientemente del resultado de estos¹⁹. Hay que destacar que el médico es quien vela por el derecho a la información sanitaria del

paciente. Si el paciente no recibe toda la información, no puede decidir ni se respeta su derecho de autonomía.

El diagnóstico de demencia es entendido de forma general como el inicio claro de una enfermedad degenerativa. Sin embargo, tanto pacientes como familiares tienen dificultad para comprender los resultados de los biomarcadores asociados al concepto de un DCL o una EA prodrómica¹⁹. Esta dificultad podría relacionarse con la propia naturaleza probabilística del Dpred, donde la información se expresa frecuentemente en porcentajes de riesgo difícilmente comprensibles.

La comunicación de los resultados de los biomarcadores en los EC de fase preclínica (y otras cuestiones sobre su diseño) ha sido regulada por la Agencia Europea del Medicamento, que ha publicado una guía de consenso sobre el diseño de los EC⁴⁰. En general, en los estudios observacionales el investigador no está obligado a comunicarlos, ya que esta información no es clínicamente relevante y puede impactar negativamente en la persona. Por el contrario, en los EC con intervención terapéutica se comunica el resultado. Esto es éticamente necesario para proteger a las personas con biomarcadores negativos de los potenciales riesgos de un fármaco experimental. Sin embargo, no existe legislación en materia de confidencialidad para proteger el resultado de las personas con biomarcadores positivos. Los investigadores deberían ser rigurosos en que el Dpred sea inaccesible a personal ajeno al EC o conste en la historia clínica.

En la era tecnológica, también se debe prestar especial atención a la confidencialidad por el creciente desarrollo de biomarcadores digitales. Mediante el análisis de datos obtenidos de dispositivos electrónicos se podría fenotipar digitalmente el perfil cognitivo de una persona y usar esa información en su contra.

Por último, antes de comunicar un Dpred, es necesario identificar si existe un entorno sociofamiliar sólido o síntomas de ansiedad y depresión. Los pacientes con niveles altos de estrés emocional previo al Dpred son más propensos a tener problemas emocionales tras recibirlo²⁸. Por otro lado, conocer el Dpred resulta beneficioso siempre y cuando se sepa gestionar todas sus consecuencias⁴¹. Por tanto, el deber ético del médico continúa más allá de comunicar un diagnóstico. A veces es necesario dar soporte emocional, hacer visitas más frecuentes o proporcionar el contacto de grupos de apoyo o foros sociales en los que el individuo pueda compartir sus experiencias y sentimientos.

En conclusión, todavía existen múltiples claroscuros entorno a la biología de la EA y vacíos en las cuestiones eticolegales asociadas a su diagnóstico

precoz. La innovación biomédica, desde una perspectiva ética y humanista, debe desarrollarse junto con medidas sociales y jurídicas que protejan las necesidades de las personas en las fases previas a la demencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Garre-Olmo J, Genís Batlle G, Fernández MM, Márquez Daniel F, de Eugenio Huélamo R, Casadevall T, et al. Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology*. 2010;75(14):1249-55.
- Garre-Olmo J, Flaqué M, Gich J, Pulido TO, Turbau J, Vallmajó N, et al. A clinical registry of dementia based on the principle of epidemiological surveillance. *BMC Neurol*. 2009;9:5.
- Plan integral de Alzheimer y otras demencias (2019-2023) [Internet]. España: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/docs/Plan_Integral_Alzheimer_Octubre_2019.pdf
- Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G, Wu Y, Prina M. World Alzheimer Report 2015. The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends [Internet]. Disponible en: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-46.
- Xy J, Zhang Y, Qui C, Cheng F. Global and regional economic costs of dementia: a systematic review. *Lancet*. 2017;390:S47.
- Ruiz-Adame M, Correa M, Burton K. The opportunity costs of caring for people with dementia in Southern Spain. *Gac Sanit*. 2019;33(1):17-23.
- Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025 [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2017. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259615/9789241513487-eng.pdf?sequence=1>
- Lewczuk P, Riederer P, O'Bryant SE, Verbeek MM, Dubois B, Visser PJ, et al. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers for neurodegenerative dementias: An update of the Consensus of the Task Force on Biological Markers in Psychiatry of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry. *World J Biol Psychiatry*. 2018;19(4):244-328.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*. 1984;34:939-44.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the Iwg-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):614-29.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011;7:280-9.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):270-9.
- Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*. 2016;12(3):292-323.
- Shaw LM, Arias J, Blennow K, Galasko D, Molinuevo JL, Salloway S, et al. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(11):1505-21.
- 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2020 Mar 10. doi: 10.1002/alz.12068. Online ahead of print.
- Karlawish J. Addressing the ethical, policy, and social challenges of preclinical Alzheimer disease. *Neurology*. 2011;77:1487-93.
- Grill JD, Karlawish J, Elashoff D, Vickrey BG. Risk disclosure and preclinical Alzheimer's disease clinical trial enrollment. *Alzheimers Dement*. 2013;9:356-9.
- Lohmeyer JL, Alpinar-Sencan Z, Schicklitz S. Attitudes towards prediction and early diagnosis of late-onset dementia: a comparison of tested persons and family caregivers. *Aging Ment Health*. 2020 Feb 24;1-12. doi: 10.1080/13607863.2020.1727851. Online ahead of print.
- Davis DS. Alzheimer disease and pre-emptive suicide. *J Med Ethics*. 2014;40(8):543-9.
- Rabins P. Can suicide be a rational and ethical act in persons with early or pre-dementia? *Am J Bioeth*. 2007;6:47-9.
- Dresser RS. Pre-emptive suicide, precedent autonomy and preclinical Alzheimer disease. *J Med Ethics*. 2014;40(8):550.
- Blondon RJ, Benson JM, Wikler EM, Weldon KJ, Georges J, Baumgart M, et al. The impact of experience with a family member with Alzheimer's Disease on views about the disease across five countries. *Int J Alzheimers Dis*. 2012;2012:903645.
- Vanderschaege G, Schaeverbeke J, Bruffaerts R, Vandenberghe R, Dierickx K. Amnestic MCI patients' experiences after disclosure of their amyloid PET result in a research context. *Alzheimers Res Ther*. 2017;9(1):92.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. España: Boletín Oficial del Estado de 15-11-2002.

26. Anteproyecto de ley por la que se reforma la legislación civil y procesal en materia de discapacidad. *Revista de Derecho Civil*. 2018;5(3):247-310.

27. Ley 41/2003, de 18 de noviembre, de protección patrimonial de las personas con discapacidad y de modificación del Código Civil, de la Ley de Enjuiciamiento Civil y de la Normativa Tributaria con esta finalidad. España: Boletín Oficial del Estado de 19/11/2003.

28. Chao S, Roberts JS, Marteau TM, Silliman R, Cupples LA, Green RC. Health behavior changes after genetic risk assessment for Alzheimer disease: The REVEAL Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008;22(1):94-7.

29. Stites SD, Milne R, Karlawish. Advances in Alzheimer's imaging are changing the experience of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2018;19:285-300.

30. Graham N, Lindsay J, Katona C, Bertolote JM, Camus V, Copeland JR, et al. Reducing stigma and discrimination against older people with mental disorders: a technical consensus statement. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(8):670-8.

31. Lineweaver TT, Bondi MW, Galasko D, Salmon DP. Effect of knowledge of APOE genotype on subjective and objective memory performance in healthy older adults. *Am J Psychiatry*. 2014;171(2):201-8.

32. Garand L, Lingler J, Conner K, Dew M. Diagnostic labels, stigma, and participation in research related to dementia and mild cognitive impairment. *Res Gerontol Nurs*. 2009(2):112-21.

33. Casado M, Buxó MJ. Asedio compasivo: los vericuetos del cuidar. *Revista de Bioética y Derecho*. 2013;18:4-19.

34. Sabatino CP. Damage prevention and control for financial incapacity. *JAMA*. 2011;305(7):707-8.

35. Christ SL, Lee DJ, Fleming LE, et al. Employment and occupation effects on depressive symptoms in older Americans: Does working past age protect against depression? *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2007;62:399-403.

36. Cantarero-Prieto D, Leon PL, Blazquez-Fernandez C, Juan PS, Cobo CS. The economic cost of dementia: A systematic review. *Dementia (London)*. 2019 Mar 25;1471301219837776. doi: 10.1177/1471301219837776. Online ahead of print.

37. Robertson J, Evans D, Horsnell T. Side by side: a workplace engagement program for people with younger onset dementia. *Dementia*. 2013;12(5):666-74.

38. Polaino A. Solución a los dilemas éticos en la práctica clínica. *Cuadernos de bioética*. 1998;9:687-92.

39. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*. 2016;12(3):292-323.

40. Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease [Internet]. European Medicines Agency; 22 de febrero de 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicines-treatment-alzheimers-disease-revision-2_en.pdf

41. van der Burg S, Schreuder FH, Klijn CJ, Verbeek MM. Valuing biomarker diagnostics for dementia care: enhancing the reflection of patients, their care-givers and members of the wider public. *Med Health Care Philos*. 2019;22(3):439-51.