

### La prevención de la demencia

J.J. Zarranz Imirizaldu<sup>a</sup> M. Fernández Martínez<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Servicio de Neurología. Hospital de Cruces. Baracaldo.*

Aun siendo objeto de debate el propio concepto de demencia, la definición más aceptada internacionalmente es la de un deterioro global de las funciones intelectuales adquiridas previamente, por efecto de una agresión al cerebro, independientemente de su causa, lo suficientemente importante como para causar una disminución en el sujeto en los rendimientos sociales y laborales con respecto a niveles previos. Por un acuerdo convencional, más o menos explícito, se incluyen únicamente en el concepto de demencia los trastornos que se adquieren de una forma gradual y más o menos progresiva<sup>1</sup>.

Las causas posibles de demencia incluyen prácticamente todas las agresiones al cerebro sean de naturaleza degenerativa, vascular, tóxica, metabólica, traumática, infecciosa o tumoral (tabla I).

En cualquier caso, las principales etiologías de demencia son las degenerativas (tabla II), vasculares y una combinación de ambas, que se denominan demencias mixtas.

Las enfermedades asociadas al envejecimiento suponen en la actualidad uno de los mayores problemas<sup>2</sup> con que se enfrentan los sistemas de salud de los países más desarrollados. El aumento de la expectativa de vida media ha provocado como consecuencia un incremento de las enfermedades crónicas ligadas a la ancianidad. Dentro de este contexto, adquieren gran importancia las demencias, en general, y en particular la enfermedad de Alzheimer (EA).

Tanto la incidencia como la prevalencia de las demencias se incrementa con la edad. Por encima de los 65 años las demencias afectan al 5% de población. Este incremento es exponencial con el aumento de la edad, de tal forma que la prevalencia a partir de los 65 años se duplica cada 5 años; esto sucede hasta el punto de que en los sujetos comprendidos en la franja de edad entre los 85 y 89 años la prevalencia es del 22% o más.

Para el próximo año se calcula que más del 20% de la población europea superará los 60 años, este incremento actual y futuro de la población anciana conllevará un aumento de las demencias. España no es una excepción y para una población mayor de 65 años, que en la actualidad se calcula en torno a los 6,5 millones, la prevalencia estimada de pacientes con EA oscila entre los 200.000 y 300.000.

Las demencias suponen un incremento en el gasto médico y farmacéutico, y generan cada vez más gastos sociales por la incapacidad progresiva que produce en los afectados. Para paliar esos efectos negativos es preciso llevar a cabo políticas de prevención, tratamiento y cuidados paliativos de los pacientes afectados.

El objetivo de este trabajo no es el de valorar las actuaciones que se han de tomar ante el deterioro cognitivo producido por una causa metabólica, infecciosa o tumoral, o el deterioro cognitivo producido por procesos como el alcoholismo, por ejemplo, que sobrepasaría los objetivos de este artículo. Nos centraremos fundamentalmente en las dos causas más importantes de demencia o deterioro cognitivo, que son la EA y la demencia producida por enfermedades cerebrovasculares. Las formas mixtas son aquellas en las que existe un componente en mayor o menor grado de ambos procesos.

Estos tipos de demencia suponen más del 80% de todas las demencias y en la actualidad son las más investigadas desde el punto de vista de la etiología, prevención y empleo de tratamiento sintomático.

**TABLA 1** Causas de demencia no degenerativas

Enfermedades vasculares  
Trastornos metabólicos adquiridos y tóxicos  
Tumores  
Traumatismo  
Infecciones y encefalopatías inflamatorias  
Enfermedades desmielinizantes  
Enfermedades de depósito y metabólicas  
Hidrocefalia a presión normal

**TABLA 2** Enfermedades degenerativas que cursan con demencia

Enfermedad de Alzheimer  
Enfermedad de Pick  
Enfermedad de Huntington  
Estrías supranuclear progresiva  
Enfermedad de los cuerpos de Lewy difusa y enfermedad de Parkinson idiopática  
Demencia con granos amiloides  
Complejo de la isla de Guam (parkinsonismo-demencia-ELA)  
Asociada a otras enfermedades (Wilson, Hallervorden-Spatz, esclerosis lateral amiotrófica, degeneración corticobasal)

## ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

---

Es difícil el determinar el inicio de la demencia, como en toda enfermedad crónica, teniendo en cuenta que tiene una etapa presintomática larga, y en la que el propio proceso degenerativo empieza antes de que tengan lugar las manifestaciones clínicas.

También es difícil distinguir la fase inicial de una demencia del declinar cognitivo propio de la edad, lo cual dificulta el conocimiento más preciso de los factores de riesgo para padecerla.

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad cerebral degenerativa, de larga evolución y en la que están implicados factores hereditarios, que en algunos casos desempeñan un papel determinante, sobre todo en las formas familiares autosómicas dominantes. Se supone que existen además factores ambientales que aún no están bien caracterizados. En cualquier caso, el envejecimiento tendría un papel principal en el desarrollo de la misma.

## FACTORES DE RIESGO

---

### Edad

La asociación epidemiológica de la EA con el incremento de la edad media de la población es notoria. Se cree que la EA es una enfermedad, y no simplemente un envejecimiento prematuro o acelerado<sup>3</sup>. En algunos estudios epidemiológicos se ha visto que a partir de edades extremas de la vida (90 o más años) la incidencia aumenta, y en otros no. En estas edades tan avanzadas, los estudios epidemiológicos pueden sufrir grandes sesgos por el escaso número de individuos y la dificultad de constatar un deterioro cognitivo en personas con otros defectos sensoriales o somáticos que interfieren en su evaluación.

### Factores genéticos

#### *Formas familiares*

Es conocida la presencia de formas familiares con un patrón de herencia autosómico dominante<sup>4</sup>, en las que se han implicado diferentes genes: alteraciones en el gen del cromosoma 14 que codifica la presenilina 1; formas familiares ligadas a alteraciones en el gen de la proteína precursora de amiloide (cromosoma 21), y formas familiares autosómicas dominantes ligadas a alteraciones genéticas en el cromosoma 1 (presenilina 2).

Sin embargo, existen muchas formas familiares, con un patrón de herencia autosómica dominante, en las que aún no se ha encontrado el gen responsable.

Pese al interés científico que tiene el estudio de estas formas familiares, desde el punto de vista cuantitativo sólo representa un pequeño porcentaje de los casos de EA (2-3%).

#### *Apolipoproteína E*

La apolipoproteína E tiene diferentes formas o alelos (fundamentalmente las formas 2, 3 y 4). Se ha descrito que la posesión de uno o dos alelos 4 (presentes en el cromosoma 19) es un factor de susceptibilidad para padecer la enfermedad<sup>5-7</sup>. Así como la presencia de 1 o 2 alelos ApoE2 sería un factor protector. Este factor de riesgo puede tener un papel en el 50% de los casos. Sin embargo, la posesión de uno o dos alelos ApoE4 no es condición necesaria, ni suficiente para el desarrollo de una demencia. Hasta un 35-50% de pacientes con EA no tiene ningún alelo E4. Este factor está implicado en los casos familiares de inicio tardío y en casos esporádicos, siendo en la actualidad el factor genético de susceptibilidad de mayor importancia.

#### *Alfa-2-macroglobulina*

La alfa-2-macroglobulina está implicada en la degradación de la proteína beta-amiloide que se acumula en las placas seniles. Recientemente se ha descrito una asociación entre la enfermedad de Alzheimer y una delección en el gen de esta macroglobulina, aunque su importancia aún está por dilucidar.

### **Traumatismos craneoencefálicos**

Los traumatismos craneales con pérdida de conciencia se han asociado con el riesgo de desarrollar EA, en algunos estudios y no en otros. Por otra parte, en la encefalopatía de los boxeadores se han descrito lesiones similares a la degeneración neurofibrilar de la EA. Esta asociación no está clara, y en los estudios epidemiológicos se muestra disparidad de opiniones.

### **Sexo femenino**

La prevalencia es mayor en las mujeres en algunos o la mayoría de los estudios epidemiológicos, pero, probablemente, este hallazgo esté sesgado por el hecho de que las mujeres tienen en términos generales una supervivencia superior. Se están llevando a cabo estudio de población prospectivos en mujeres posmenopáusicas, para probar si realmente los estrógenos ejercen un efecto protector<sup>8</sup>. Estos estudios finalizarán en los próximos años, y en función de los resultados que se observen podrían plantearse tratamientos profilácticos en algunos casos.

### **Nivel educativo**

Aun siendo objeto de polémica, en lo referente a la asociación de la EA con un nivel educativo bajo, los estudios epidemiológicos con poblaciones diversas, desde el punto de vista cultural, han demostrado una asociación entre la incidencia de EA y un nivel educativo bajo<sup>9-11</sup>. En otros estudios no se han demostrado esa asociación<sup>12</sup>.

### **Antiinflamatorios**

En estudios realizados en pacientes con artritis reumatoide<sup>13</sup> se ha demostrado una asociación inversa entre el uso de antiinflamatorios y la probabilidad de padecer la EA. Tanto los antiinflamatorios no esteroides (AINE), como los propios esteroides podrían tener un papel protector. La hipótesis del carácter protector de los AINE y de los esteroides se basa en el papel conocido que tiene la inflamación en la fisiopatología de la EA.

### **Factores de riesgo vascular**

La asociación de la diabetes mellitus y de la hipertensión arterial crónica como factores que se asocian al deterioro cognitivo van cobrando cada día más importancia.

El estudio prospectivo de Goteburgo<sup>14</sup>, longitudinal y con un seguimiento de los pacientes durante un período de 15 años en una población mayor de 70 años, demostró una relación entre la presión arterial (PA) elevada y el desarrollo ulterior de demencia. Dentro de los subtipos de demencia el incremento de la PA diastólica a los 70 años se asociaba a una mayor incidencia de EA a los 80-85, y el incremento de la PA sistólica al de demencia vascular. El mecanismo patogénico propuesto sería que el aumento de la presión arterial induce una arterioesclerosis y lesiones, en algunos casos, en la sustancia blanca. En este estudio se muestra de forma clara que los factores de riesgo vascular desempeñan un papel en el desarrollo de la demencia de tipo Alzheimer.

El estudio de Rotterdam<sup>15</sup> revela una asociación positiva entre la diabetes mellitus y la demencia siendo esta relación fuertemente positiva para la demencia vascular, pero también para la EA; esta asociación fue independiente de otras variables: hipertensión arterial, arteriosclerosis y tabaquismo.

Todos estos datos nos llevan a concluir que cada vez se está dando más importancia a los factores de riesgo vascular, principalmente la hipertensión arterial y la diabetes mellitus como procesos coadyuvantes o asociados al riesgo no sólo de padecer deterioro cognitivo en general, sino también EA.

### **Factores ambientales**

El interés por el probable papel del aluminio<sup>16</sup> en la génesis de la enfermedad estriba en el hecho de que en las lesiones neuropatológicas de la EA, placas seniles y degeneración neurofibrilar, este metal tiene concentraciones aumentadas. Por otra parte es probable que facilite el depósito de amiloide. Sin embargo, los estudios epidemiológicos no han resuelto si la exposición a este metal pudiera suponer un riesgo aumentado de padecer la enfermedad.

Un estudio realizado en mineros expuestos al polvo de aluminio fue positivo pero, sin embargo, otros estudios en que se ha intentado establecer una relación etiopatogénica han sido negativos. La exposición al aluminio no parece gozar de credibilidad como agente promotor o factor de riesgo para la EA.

El consumo de tabaco, en algunos estudios, se ha asociado con un menor riesgo de padecer EA y enfermedad de Parkinson. En la última publicación de EURODEM no se ha encontrado relación alguna entre el tabaquismo y el riesgo de padecer EA.

### **¿Qué se puede hacer para prevenir la enfermedad de Alzheimer?**

De todos los factores de riesgo claramente establecidos algunos de ellos como la edad, la presencia de determinados genotipos de la ApoE<sup>4</sup>, el sexo femenino, o las formas familiares con patrón autosómico dominante no son corregibles o modificables.

A medio plazo puede demostrarse que el tratamiento con estrógenos en la menopausia y los antiinflamatorios pueden tener un efecto protector. En el momento actual es en la prevención de los factores de riesgo vascular, hipertensión arterial y diabetes donde la actuación preventiva puede ser más eficaz.

### **DEMENCIA VASCULAR**

---

La demencia vascular es una causa frecuente de deterioro cognitivo en la población anciana, y constituye la segunda causa de demencia en los países industrializados. Suponen del 20 al 30% de las demencias en general, frente a la demencia tipo Alzheimer que supone el 50-60%.

La demencia vascular puede producirse por cualquier enfermedad cerebrovascular (ECV) isquémica o hemorrágica. Las lesiones han de dañar suficiente cantidad de tejido cerebral para producir un declinar en las funciones cognitivas. Pero no siempre este factor cuantitativo es determinante, ya que infartos o hemorragias de escasa cuantía, pero situadas en zonas estratégicas del cerebro como el hipocampo, el sistema límbico y el tálamo, son capaces de producir un síndrome demencial.

Los infartos cerebrales producen demencia tanto si son de localización cortical o subcortical. La demencia vascular "subcortical" está relacionada con los infartos lacunares y los cambios que se producen en la sustancia blanca profunda (estado lacunar y enfermedad de Binswanger). La demencia por infartos corticales está producida con más frecuencia por enfermedad cerebrovascular aterotrombótica o embólica.

En general, para establecer el diagnóstico de demencia vascular el inicio de la demencia ha de producirse tras la aparición de uno o varios ictus, aunque muchas veces estos episodios son difíciles de documentar.

En estos pacientes es frecuente encontrar signos focales en la exploración neurológica: hemiparesia, trastornos sensitivos y visuales, y en ocasiones la evolución es fluctuante o escalonada. Son también bastante característicos en estos casos los trastornos de la marcha, la inestabilidad y las caídas frecuentes. Las técnicas de neuroimagen (resonancia magnética o tomografía axial computarizada) nos informan del número y localización de las lesiones, algunas de las cuales han podido cursar asintomáticas.

La prevención de la demencia vascular o de los trastornos cognitivos asociados a la enfermedad cerebrovascular se basa en la corrección de los factores predisponentes<sup>17</sup>. De ellos la *hipertensión arterial*, tanto sistólica como diastólica, es el factor más importante para padecer cualquier tipo de enfermedad cerebrovascular, isquémica o hemorrágica. La incidencia de ictus llega a reducirse hasta en un 42% con un tratamiento adecuado de la hipertensión arterial.

La *diabetes mellitus* tiene un papel claramente demostrado en la ECV isquémica, no en la hemorrágica. La reducción de los valores de colesterol en sangre disminuye el riesgo de ictus, y algunos estudios han demostrado una reducción de hasta el 30% de ictus en pacientes que toman hipolipemiantes.

La *enfermedad cardíaca* también incrementa el riesgo de padecer ECV, siendo necesario en muchos casos la prevención primaria. Los anticoagulantes orales, en pacientes con fibrilación auricular no valvular, reducen el riesgo de ictus hasta en un 70% de los casos. Otras causas más infrecuentes como las coagulopatías o la hiperhomocistinemia son susceptibles de tratamiento.

Además de la corrección de los factores de riesgo vascular, en algunos casos puede ser necesario el tratamiento antiagregante. En los pacientes con isquemias cerebrales transitorias el tratamiento antiagregante reduce hasta un 23% el riesgo de presentar un nuevo infarto cerebral. En otros casos se deberá corregir las estenosis críticas o sintomáticas de la arteria carótida. Las indicaciones de estos tratamientos exceden el objetivo de este trabajo.

En la demencia o los trastornos cognitivos asociados a ECV, la *prevención primaria*, es decir que no lleguen a producirse los infartos cerebrales, ha de ser el objetivo central de nuestra actuación. En el caso de que se produjera un ictus en un paciente, evitar nuevas lesiones sería el objetivo principal. La prevención del ictus debe implicar a todos los profesionales de la sanidad, ya que en la actualidad continúa siendo una causa importante de incapacidad y de deterioro cognitivo.

## CONCLUSIONES

Tanto la demencia de tipo Alzheimer como la demencia o los trastornos cognitivos asociados a enfermedad cerebrovascular son las causas más frecuentes de deterioro cognitivo en la población anciana. Es de esperar que el incremento de la expectativa de vida suponga un aumento en la incidencia y prevalencia de ambos procesos, lo que va a tener enormes repercusiones socioeconómicas y sanitarias.

Probablemente ambas compartan algunos de los mecanismos de producción de las lesiones. Lo que cada vez es más obvio es la importancia de la *corrección de los factores de riesgo vascular*, fundamentalmente la hipertensión arterial y la diabetes mellitus, ya que en la actualidad son dos factores de riesgo de padecer ambos procesos y sobre los que con más facilidad podemos intervenir.

En los trastornos cognitivos secundarios a enfermedad cerebrovascular, los tratamientos con antiagregantes, anticoagulantes o la cirugía carotídea han demostrado su eficacia en la prevención de nuevas lesiones vasculares, y su papel en la aparición de nuevas lesiones y, por tanto, en la progresión del deterioro cognitivo es evidente.

En la demencia de tipo Alzheimer aún estamos en fases muy iniciales en cuanto a la prevención farmacológica. Aunque estudios preliminares evidencian un papel protector de los estrógenos y de los antiinflamatorios no esteroides, en un futuro muy próximo tendremos respuestas a estos interrogantes. Por otra parte, es posible que seamos capaces de determinar con más precisión la población con más riesgo de padecer la enfermedad, y que sea susceptible de recibir tratamiento preventivos.

Los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa se están empleando desde hace varios años en el tratamiento sintomático de la EA. En la actualidad, se están iniciando estudios con algunos de estos fármacos en los pacientes con trastorno cognitivo leve, que en determinados casos es el preludio de una EA, para valorar si son eficaces en el retraso de la aparición de los síntomas.

Los estudios para prevenir la deposición de amiloide, que es uno de los mecanismos patogénicos de la enfermedad de Alzheimer, aún están en fases muy iniciales y dentro del campo de la experimentación animal. No deja de ser sugerente el que en un futuro se puedan aplicar a la patología humana.

Mientras tanto, es importante recomendar a nuestros pacientes que controlen su hipertensión y diabetes, y que procuran mantenerse, en la medida de lo posible, lo más activos mentalmente.

#### Referencias Bibliográficas:

1. Zarranz JJ Neurología (2.a ed.). Madrid: Harcourt Brace, 1998; 765-793.
2. Bermejo FP, Rivera J, Trincado RS et al, editores Aspectos sociales y familiares del paciente con demencia. Madrid: Díaz de Santos, S.A., 1998.
3. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA et al Rates and risk factor for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. Neurology 1999; 52: 78-84. [\[Medline\]](#)
4. Blacker D, Tanzi RE The genetic of Alzheimer disease: current status and future prospects. Arch Neurol 1998; 55: 294-296. [\[Medline\]](#)
5. Roses AD, Saunders AM APOE is a major susceptibility gene for Alzheimer's disease. Curr Opin Biotechnol 1994; 5: 663-667. [\[Medline\]](#)
6. Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Huang DY, Dong LM, Salvesen GS, Pericak-Vance M et al Biding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 8098-8102. [\[Medline\]](#)
7. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH et al Assciation of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. Neurology 1993; 43: 1467-1472. [\[Medline\]](#)
8. Waring SC, Rocca WA, Petersen RC, O'Brien PC, Tangalos EG, Kokmen E Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD: a population-based study. Neurology 1999; 52: 965-970. [\[Medline\]](#)
9. Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, Helmer c, Orgogozo JM, Dartigues JF Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66: 177-183. [\[Medline\]](#)
10. Ott A, Breteler MM, Van Harskamp F, Claus JJ, Van der Cammen TJ, Grobbee DE, Hofman A Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. BMJ 1995;310: 970-973. [\[Medline\]](#)
11. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. JAMA 1994; 271: 1004-1010. [\[Medline\]](#)
12. Cobb JL, Wolf PA, Au R, White R, D'Agostino RB The effect of education on the incidence of dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study. Neurology 1995; 45: 1707-1712. [\[Medline\]](#)
13. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. Neurology 1996; 47: 425-432. [\[Medline\]](#)
14. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L et al 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet 1996; 27: 1141-1145. [\[Medline\]](#)
15. Ott A, Stolk RP, Hofman A, Van Harskamp F, Grobbee DE, Breteler MM Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. Diabetologia 1996; 39: 1392-1397. [\[Medline\]](#)
16. McLachlan DR, Bergeron C, Smith JE, Boomer D, Rifat SL Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminum in municipal drinking water employing weighted residential histories. Neurology 1996; 46: 401-405. [\[Medline\]](#)
17. Gorelick PB Stroke prevention. Arch Neurol 1995; 52: 347-355 [\[Medline\]](#)