

# Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias.

## Versión completa



V. resumida | Info pacientes | Consulta rápida

Autoría Preguntas de la GPC Recomendaciones de la GPC Niveles de evidencia y grados de recomendación

GuíaSalud > Programa de GPC en el SNS > GPC Alzheimer. V. Completa > Fisiopatología y factores de riesgo



Descargar GPC Alzheimer y otras Demencias (1,96 Mb)

Índice

Presentación

1. Introducción

2. Alcance y objetivos

3. Metodología

4. Definición y clasificación de las demencias

5. Fisiopatología y factores de riesgo de las demencias

6. Prevención de las demencias

7. Estudio genético en demencias

8. Diagnóstico de las demencias

## 5. Fisiopatología y factores de riesgo de las demencias

### Preguntas para responder.

5.1. ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos de las demencias degenerativas?

5.2. ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos de las demencias vasculares?

5.3. ¿Cuáles son los factores de riesgo de las demencias?

### 5.1. ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos de las demencias degenerativas?

El término neurodegeneración se aplica para designar un fenómeno progresivo e inexorable de pérdida de actividad, de tropismo y de funciones del tejido nervioso cuya causa no es debida a un agente externo conocido ni a un accidente agudo de daño cerebral. De este modo, el término neurodegeneración excluye el daño cerebral debido a accidentes vasculares, traumatismos, enfermedades infecciosas, enfermedades

- |   |  |
|---|--|
| 9. Actuaciones de los diferentes niveles asistenciales                                | inflamatorias, procesos neoformativos y enfermedades malformativas congénitas. Algunas dolencias conocidas antiguamente como enfermedades neurodegenerativas se consideran actualmente englobadas en otros apartados. Por ejemplo: citopatías mitocondriales, enfermedades peroxisomales, enfermedades del metabolismo de aminoácidos o enfermedades metabólicas lisosomales de lípidos y carbohidratos.   |
| 10. Tratamiento de la demencia  |  |
| 11. El cuidador de la persona afectada de demencia                                    | Un hecho común de las enfermedades neurodegenerativas es la pérdida selectiva de determinadas poblaciones de neuronas, y es esta pérdida neuronal selectiva el sustrato morfológico de las principales manifestaciones clínicas de cada enfermedad. De este modo, la afectación de la corteza entorrinal, hipocampo y regiones profundas del lóbulo temporal es el sustrato neuropatológico de la pérdida de memoria reciente en la EA y en la demencia de granos argirófilos, mientras que la mayor vulnerabilidad de los lóbulos frontales y temporales explica el síndrome de demencia frontotemporal en distintas enfermedades independientemente del defecto molecular de cada una de ellas. Otros ejemplos característicos son la afectación de la sustancia negra en la EP y otros parkinsonismos, la degeneración del cerebelo en las ataxias espinocerebelosas dominantes, la degeneración de los núcleos estriados y de la corteza cerebral en la EH y la afectación selectiva de las neuronas motoras superior e inferior en la esclerosis lateral amiotrófica. Esta relación entre la clínica y el daño neuropatológico, junto al nombre del autor que descubrió la enfermedad, ha servido durante muchos años para clasificar las distintas enfermedades neurodegenerativas.  |
| 12. Demencia de inicio precoz o presenil  |  |
| 13. Ética y aspectos legales en las demencias   |  |
| 14. Atención a la persona con demencia avanzada y en la etapa final de la vida        |  |
| 15. Divulgación, formación e investigación en la atención a las personas con demencia | Prácticamente en la totalidad de las enfermedades degenerativas se conocen factores ambientales y factores genéticos de riesgo que intervienen en las formas esporádicas. En la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, existe un porcentaje de un 5-10% de casos familiares debidos a mutaciones de genes particulares. Curiosamente, mutaciones de genes diferentes pueden dar lugar a lo que hoy se conoce como una misma enfermedad. Así, la EA familiar de inicio precoz se asocia a mutaciones de APP, PS1 y PS2, mientras que la EP familiar con herencia autosómica dominante o recesiva se ha demostrado ligada a mutaciones de genes tan dispares como los que codifican ??-sinucleína, parkina, PINK1, DJ1 y LRRK2, entre otros. Otras enfermedades aparecen únicamente en el contexto de herencia autosómica dominante o recesiva, y la aparición de nuevos casos se debe a la aparición de una nueva mutación. Así sucede en la EH, en las ataxias espinocerebelosas con herencia autosómica dominante y en la atrofia dentatorubropalidoluysiana, o en la ataxia de Friedreich, respectivamente. Una situación excepcional la constituyen las enfermedades priónicas en las que existen formas esporádicas, familiares y transmisibles. También en el caso de las enfermedades priónicas sucede un hecho curioso: la enfermedad parece distinta dependiendo de la mutación |
| 16. Difusión e implementación   |  |
| Bibliografía  |  |

en PRNP. De este modo se conocen cuadros de ECJ familiar o de insomnio familiar letal asociados a la mutación D178N en PRNP, los primeros con metionina en el codón 129 del alelo mutado y los segundos con valina en el mismo codón. Enfermedades diferentes surgen de la mutación de PRNP en otras localizaciones que dan lugar a la enfermedad de Gerstmann-Straüssler-Scheinker y a otras enfermedades priónicas hereditarias con cuadros clínicos de degeneración multisistémica.

Los estudios genéticos han permitido conocer agentes causales de las distintas enfermedades, pero han producido cierto desconcierto de categorización al resultar que una aparente misma enfermedad está causada por mutaciones en distintos genes. En este sentido, no cabe duda de que la enfermedad de Huntington es una huntingtinopatía ya que la causa de la enfermedad es un aumento del número de tripletes CAG en el gen de la huntingtina en el cromosoma 4p16.3, o que la enfermedad de Friedreich es una frataxinopatía resultante de una mutación en el gen de la proteína mitocondrial frataxina en el cromosoma 9q13-21.1 y que conlleva una expresión muy reducida de proteína. Sin embargo, la EP, desde un punto de vista genético, puede ser una  $\alpha$ -sinucleinopatía, una parkinopatía, una PINK1patía o una DJ1patía, entre otras, dependiendo del gen mutado causante de la EP familiar.

La mayoría de las enfermedades neurodegenerativas se asocian con la acumulación de agregados de proteínas anormales. Este hecho ha dado lugar a una clasificación de las enfermedades neurodegenerativas dependiendo de la proteína anormal predominante acumulada en el cerebro. Se conocen las taupatías en las que hay acumulación de tau hiperfosforilada en las neuronas y, en ocasiones, en las células gliales; las  $\alpha$ -sinucleinopatías en las que hay depósitos de  $\alpha$ -sinucleína fosforilada, nitrada, oxidada y con modificaciones de agregabilidad y solubilidad; las prionopatías, en las que la proteína priónica normal se ha transformado en una proteína aberrante con plegamiento en laminas beta, o las amiloidopatías (amiloidosis) en las que hay acumulación de amiloide y entre las cuales se encuentran  $\beta$ -amiloidopatías, gelsolinopatías, cistatinopatías o amiloidosis ligadas a mutaciones en el gen ITM2B (BRI2) causadas por los péptidos amiloidogénicos ABri y ADan.

En las taupatías, se incluyen la enfermedad de Pick, la degeneración corticobasal, la parálisis supranuclear progresiva, la demencia con granos argirófilos y las demencias frontotemporales ligadas a mutaciones del gen de la tau (MAPT), entre otras. En las  $\alpha$ -sinucleinopatías, se incluyen la EP, la DLB y la atrofia multisistémica, entre otras. La EA y el síndrome de Down se manifiestan como una taupatía y una  $\beta$ -amiloidosis, y como una  $\alpha$ -sinucleinopatía de predominio amigdalar en muchos casos.

En una pequeña proporción de casos, los datos moleculares coinciden con defectos genéticos específicos y las nomenclaturas genéticas y de alteración proteica son coincidentes. Por ejemplo, las degeneraciones frontotemporales ligadas a mutaciones de MAPT son taupatías desde un punto de vista genético y molecular, pero no todas las taupatías son resultantes de mutaciones del gen de la tau.

Aunque la patogenia no es totalmente conocida, existen distintas alteraciones que son comunes a la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas. Una de ellas es la presencia y acumulación de proteínas anormales. Esta agregación es debida a la producción de proteína anormal, ya sea por causas genéticas (mutaciones) o por cambios postraduccionales de la proteína como fosforilación, daño oxidativo o modificaciones de estructura; pero también a la pérdida de capacidad celular para destruir las proteínas anormales por las vías de autofagia o del sistema ubiquitina-proteasoma. Las proteínas alteradas se acumulan en el interior de las neuronas y células gliales y dan lugar a inclusiones características: degeneración neurofibrilar en la EA y taupatías, cuerpos de Lewy en la EP y DLB, inclusiones intranucleares y citoplásmicas en enfermedades por tripletes CAGexpandidos, inclusiones inmunorreactivas para TDP-43 en la esclerosis lateral amiotrófica y en la mayoría de las degeneraciones frontotemporales no-tau. Tales inclusiones se interpretan actualmente como estructuras residuales de la enfermedad, no como agentes causales de la degeneración. También hay depósito de proteínas en el espacio extracelular, como ocurre con los depósitos de amiloide en la EA y otras amiloidosis cerebrales, y con los depósitos de PrP resistente a proteinasa en las enfermedades priónicas.

Otros cambios comunes a la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas son las alteraciones mitocondriales, el daño oxidativo a ADN, ARN, a lípidos y a proteínas, la alteración secundaria de vías energéticas y la modificación de la composición lipídica de las membranas celulares. Todo ello lleva a una reducción de producción energética y a un exceso de demanda que implica una fatiga energética neuronal.

El defecto energético, la dificultad en el intercambio de componentes celulares, la reducción de señales tróficas por parte de células vecinas y el defecto "primario" de cada enfermedad llevan a la muerte neuronal por mecanismos diversos incluyendo apoptosis, necrosis, autofagia o formas intermedias o complejas.

La clasificación de las enfermedades neurodegenerativas es actualmente una convención con implicaciones instrumentales. Es una clasificación que es útil para comprender y clasificar las diferentes enfermedades, pero no es un dogma. Nuevas enfermedades o nuevos mecanismos de enfermedades

mejor conocidas aparecen con frecuencia. Es probable que en los próximos años se produzca un cambio progresivo en la clasificación y en la categorización de las enfermedades neurodegenerativas actuales.

## **5.2. ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos de las demencias vasculares?**

La DV es una entidad muy heterogénea y la demencia puede ocurrir por múltiples mecanismos (**pregunta 4.13**). Además, es frecuente la demencia mixta, término que se aplica habitualmente a la combinación de EA y enfermedad vascular y para la cual no existen criterios clínicos ni neuropatológicos.<sup>6</sup>.

Las DV se producen por la acumulación de lesiones cerebrales de origen isquémico o hemorrágico. En la demencia multiinfarto los infartos pueden ser de origen aterotrombótico, cardioembólico en el territorio de arterias de calibre mediano o grande y afectan áreas corticales o corticosubcorticales más o menos extensas.

La demencia vascular subcortical se produce en la mayoría de los casos por enfermedad de un pequeño vaso que origina el acúmulo de infartos lacunares y/o cambios de la sustancia blanca (leuco-araiosis). La etiología más frecuente es la arteriolosclerosis hipertensiva. Puede deberse también a angiopatía diabética, angiopatías hereditarias (CADASIL), angiopatía amilodide y en casos más raros estar relacionada con estados de hipercoagulabilidad. La etiopatogenia de los cambios de la sustancia blanca no está del todo bien aclarada. No todos los cambios de la sustancia blanca tienen efecto clínico en forma de deterioro cognitivo. Las lesiones puntiformes o las lesiones parcheadas no confluentes con escasa extensión son a menudo asintomáticas. Las lesiones que se asocian a deterioro cognitivo, demencia subcortical y trastornos motores son las lesiones periventriculares que se extienden a la sustancia blanca profunda, las lesiones parcheadas confluentes extensas y las lesiones difusas. En estos casos hay clara asociación con cambios arterioloscleróticos en los vasos de la sustancia blanca y se ha demostrado el mecanismo isquémico. Las lesiones puntiformes son el reflejo de la dilatación de los espacios perivasculares de Virchow-Robin y pueden asociarse con atrofia global. Las lesiones parcheadas pueden tener como correlato anatomopatológico la espongiosis perivascular y la extravasación de proteínas plasmáticas al parénquima cerebral. En cualquier caso estos mecanismos tendrían también relación con patología de la pared de los vasos pequeños profundos. Se ha postulado también el papel de la estasis venosa por colagenosis venular en la etiopatogenia de la leuco-araiosis. La patología de los vasos pequeños cerebrales puede dar lugar también a microinfartos corticales. Este hallazgo patológico, que no es detectable con las técnicas habituales de

neuroimagen, es frecuente en pacientes con DV y también en pacientes con EA y angiopatía amiloide asociada.

Los mecanismos etiopatogénicos de la DV por infarto estratégico corresponden a los mecanismos que producen el infarto de localización caprichosa.

Se ha defendido la existencia de una forma de DV relacionada con mecanismos de hipoperfusión o hipoxia más que con los mecanismos clásicos de infarto aterotrombótico, cardioembólico o lacunar. Habría una forma aguda en relación con episodios de anoxia cerebral global intensa (por parada cardiorrespiratoria, por ejemplo) y otra forma más "crónica" secundaria a la repetición de episodios de hipoperfusión-hipoxia de menor entidad (bradiarritmias, síncope, apneas de sueño, neumonías repetidas, crisis epilépticas, anemia, etc.). No se ha demostrado que existan situaciones de perfusión de miseria sintomáticas desde el punto de vista cognitivo que sean reversibles más allá de los estados confusionales que se relacionan con hipotensión, hipoxemia o hipercapnia. La cirugía carotídea no ha demostrado eficacia contrastada como tratamiento de la DV. En cualquier caso, esta forma de DV por hipoperfusión-hipoxia resultaría de la presencia de daño estructural cerebral: infartos en territorio frontera, cambios en la sustancia blanca o fenómenos de vulnerabilidad selectiva hipocámpicos o corticales. La esclerosis hipocámpica podría ser debida a mecanismos hipóxicos en algunos casos, pero no está aclarado de forma definitiva si su origen es vascular o degenerativo.

La acumulación de hemorragias cerebrales puede originar demencia (DV hemorrágica). El origen puede ser la angiopatía hipertensiva, pero si se trata de hemorragias lobares ha de sospecharse una angiopatía amiloide. Está cada vez más establecida la importancia del papel de las microhemorragias que se detectan mediante resonancia magnética si se aplican secuencias de eco de gradiente. Las secundarias a angiopatía amiloide suelen ser de localización posterior (parieto-occipital) y yuxtacorticales, mientras que las relacionadas con angiopatía hipertensiva tienden a localizarse en regiones profundas.

Algunas formas raras de DV pueden responder a mecanismos inflamatorios (vasculitis), infecciosos o metabólicos (enfermedad de Fabry).

La etiopatogenia de muchos casos de demencia relacionada con patología vascular cerebral depende de la presencia concomitante de una EA. Está ampliamente demostrado que la presencia de un infarto cerebral modifica y precipita la expresión de una EA latente. La interacción entre enfermedad vascular y EA a la hora de producir deterioro cognitivo y demencia puede ser de naturaleza diversa. Podría tratarse de una simple acumulación de daño cerebral por coincidencia de ambas patologías pero no puede descartarse una interacción etiopatogénica específica. La EA puede ser causa de patología vascular isquémica y hemorrágica por la acumulación de  $\beta$ -amiloide en la pared vascular y viceversa, la patología de la pared vascular podría ser un factor

favorecedor del acúmulo de  $\beta$ -amiloide si estuvieran alterados los mecanismos de su eliminación a través de la barrera hematoencefálica.<sup>82</sup>

### 5.3. ¿Cuáles son los factores de riesgo de las demencias?

Los factores de riesgo de las demencias se pueden dividir en no modificables y potencialmente modificables. También existen factores protectores. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no existen ECA prospectivos con seguimiento prolongado que demuestren que la modificación de ciertos factores de riesgo pueda reducir la incidencia de demencia. También es importante recordar que el hallazgo de una asociación epidemiológica entre una variable clínica o sociodemográfica y un riesgo mayor o menor de demencia no implica una relación causal, y que en ausencia de ECA bien diseñados no podemos afirmar que una actuación sobre dicha variable modifique el riesgo de demencia.

## 1. Factores de riesgo no modificables

### Edad

La edad puede ser un factor de riesgo por sí sola o reflejar el efecto del tiempo durante el que influyen otros factores. La edad es el mayor factor de riesgo para EA, DV y DLB, pero otras demencias menos frecuentes (DLFT, ECJ, EH) son más comunes en la edad media de la vida.<sup>25</sup> En general, la prevalencia de la EA y de la DV se duplica cada 5 años aproximadamente.

**Estudio  
poblacional  
y de casos  
y controles,  
2++**

La incidencia de demencia se mantiene más o menos estable hasta los 65-70 años (sobre los cinco casos por 1.000 personas-año), y a partir de los 70 el crecimiento es exponencial (hasta 65-75 casos por 1.000 personas-año a los 90 años).<sup>21,24</sup>

### Sexo femenino

Varios estudios relacionan el sexo femenino con mayor riesgo de padecer demencia, especialmente EA, aunque otros no observan dicha asociación hasta edades muy avanzadas.<sup>83</sup> En cuanto a la DV, el riesgo es superior en hombres en todos los grupos de edad, reduciéndose las diferencias también en los de mayor edad.<sup>84</sup> Sin embargo, estas diferencias podrían

**Estudio  
poblacional  
y de casos  
y controles,  
2++**

deberse a otros factores de riesgo clasificados como modificables.

### **Antecedentes familiares de demencia**

Los familiares de primer grado de pacientes con EA tienen entre un 10 y un 30% más probabilidades de desarrollar la enfermedad.<sup>85</sup> Es posible que cuando la demencia en los familiares afectados se inicia después de los 75-80 años esta historia familiar no entrañe un riesgo aumentado.

**Estudio poblacional y de casos y controles, 2++**

### **Factores genéticos relacionados con EA**

La enfermedad de Alzheimer de origen genético representa sólo el 0,5-1% de los casos (**Apartado 7**). Sólo un 10% de casos de EA de inicio presenil (< 60 años) se debe a mutaciones poco frecuentes de alta penetrancia (autosómicas dominantes).<sup>86</sup> Las más frecuentes son las de PSEN1 (30-70%), seguido de APP (10-15%) y PSEN2 (< 5%) (www.genetests.org). El resto no tienen mutación identificada hasta el momento.

**Estudio poblacional y de casos y controles, 2++**

No se ha identificado hasta ahora ninguna mutación simple causal para la EA de inicio tardío. Se cree que la mayoría de los casos son complejos e influidos por una mezcla de factores de riesgo genéticos y adquiridos.<sup>87</sup> Se ha implicado a muchos genes<sup>88</sup> pero sólo el alelo  $\epsilon 4$  de APOE se ha confirmado como factor de riesgo en grandes estudios poblacionales.

La asociación entre APOE  $\epsilon 4$  y EA es mayor en mujeres que en hombres, y entre los 55 y 65 años de edad, y es más débil en edades mayores.<sup>87</sup> El riesgo de EA de inicio tardío es mayor en homocigotos APOE  $\epsilon 4$  (8x) que en portadores de una sola copia (3x), mientras que tener un alelo  $\epsilon 2$  se ha asociado a menor riesgo de EA y edad de inicio algo superior.<sup>89</sup> Apo  $\epsilon 4$  también es probablemente factor de riesgo para DV y DLB.<sup>25</sup> Un MA sobre la posible relación entre APOE  $\epsilon 4$  y PDD no mostró resultados concluyentes debido a la heterogeneidad de los estudios.<sup>90</sup>

**Estudio poblacional y de casos y controles, 2++**



Se han estudiado múltiples polimorfismos y algunos se han asociado a EA, pero se desconoce su impacto real sobre la enfermedad y su interacción con otros factores y otros genes, por lo que no tienen actualmente utilidad clínica.<sup>91,87</sup>

**Estudio poblacional y de casos y controles, 2++**

## 2. Factores potencialmente modificables

La mayoría de los estudios que relacionan factores de riesgo no genéticos con EA o demencia suelen ser estudios de cohortes, pero no hay ECA que permitan establecer recomendaciones sólidas.

### Factores de riesgo vascular

Haber sufrido un accidente vascular cerebral (AVC) previamente a la demencia es un criterio diagnóstico de DV. Sin embargo, un AVC también aumenta el riesgo de padecer EA (RR ~1,8) y demencia en general. Asimismo, la presencia de infartos silentes en pruebas de imagen se ha asociado a mayor riesgo de DV y de demencia de cualquier causa.<sup>92</sup>

**RS de estudio observacional, 2+/2-**

En una RS que incluyó estudios poblacionales longitudinales que valoraban la incidencia de demencia en relación a diabetes mellitus (DM) (n = 14), hipertensión arterial (HTA) (n = 13), dislipemia (n = 8) y obesidad (n = 9), los cuatro factores se asociaron a mayor riesgo de demencia; los más consistentes son DM y obesidad. La magnitud del efecto fue similar (OR alrededor de 1,5 para "cualquier demencia"). El riesgo de demencia fue mayor en los estudios que valoraron HTA, obesidad y dislipemia en la edad media de la vida más que en edad avanzada, mientras que la DM confiere mayor riesgo de demencia en edad avanzada.<sup>93</sup>

**RS de estudio observacional, 2+/2-**

### HTA

La relación entre HTA y demencia es compleja. Datos del proyecto Kungsholmen, un estudio poblacional de cohortes sueco, mostraron que tanto una TA sistólica elevada (> 180 mmHg) como una TA sistólica < 140 mmHg se asocian a mayor riesgo de EA y de demencia en general, en la misma población.<sup>92</sup> Esta asociación podría variar en función de la edad. Estudios longitudinales han mostrado una relación

**Estudio observacional, 2+/2-**

consistente entre HTA en la edad media de la vida (40-64 años) y deterioro cognitivo en edad avanzada (> 65 años), más marcado en pacientes no tratados. Algunos de estos estudios también indican asociación entre HTA en edad media e incidencia de EA y demencia en general en edad avanzada, y en uno de ellos esta asociación sólo estaba presente en los pacientes no tratados. En cuanto a la HTA en la edad avanzada, los datos son inconsistentes, de forma que algunos estudios han hallado asociación con deterioro cognitivo o demencia y otros no. Por otro lado, también se ha hallado una asociación consistente entre hipotensión arterial en edad avanzada y mayor riesgo de deterioro cognitivo o demencia.<sup>94,95</sup>

### Hipercolesterolemia

Estudios longitudinales han mostrado que la elevación del colesterol total en la edad media de la vida se asocia a mayor riesgo de demencia y de EA. Sin embargo, una RS de 18 estudios prospectivos con seguimiento entre 3 y 29 años no encontró asociación entre colesterol total y EA o demencia en general en la última etapa de la vida.<sup>96</sup>

**RS y MA  
de estudio  
observacional,  
2+/2-**

Un MA de dos estudios no encontró asociación significativa entre colesterol total (en la edad media y en edad avanzada) y DV.<sup>96</sup>

Estos resultados sugieren que el colesterol elevado es un factor de riesgo en la edad media de la vida pero no en edades avanzadas, y que los factores de riesgo cardiovascular pueden ser diferentes para EA y DV.

### Diabetes mellitus

En varias RS la incidencia de demencia, EA y DV era superior en individuos con DM que sin DM en la mayoría pero no en todos los estudios.<sup>93,97,98,99</sup>

**RS de estudio  
observacional,  
2-**

Un estudio prospectivo en enfermeros halló que la duración de la DM se asociaba a un menor rendimiento cognitivo basal y a un aumento de riesgo de deterioro cognitivo a los 2 años, y que el tratamiento de la DM reducía este riesgo. Además, la hiperinsulinemia parece aumentar el riesgo de EA.<sup>99</sup> Sin

**Estudio  
observacional,  
2-**

embargo, no se analiza el posible efecto del control de la glicemia y de la comorbilidad con enfermedad cerebrovascular y HTA.

En el Cardiovascular Health Study<sup>100</sup> los pacientes con DM tipo 2 y APOE ε4 tenían un riesgo de EA mayor (RR 4,99) que los que no tenían ninguno de los dos factores de riesgo y mayor que los qpor mi ue tenían sólo DM (RR 1,62) o sólo APOE ε4 (RR 2,50) por separado. El riesgo conjunto es mayor del esperado por un simple efecto aditivo. No se halló aumento de riesgo de DV para ninguno de los dos factores de riesgo. Este estudio sugiere que la presencia del alelo APOE ε4 modifica el riesgo de EA en diabéticos.

**Estudio  
observacional,  
2-**

### **Hiperhomocisteinemia**

Un estudio prospectivo ha relacionado la hiperhomocisteinemia con aumento de incidencia de demencia por cualquier causa y EA.<sup>92,84</sup> Sin embargo, no se ha visto mejoría cognitiva al normalizar los niveles de homocisteína mediante la toma de vitaminas del complejo B.<sup>84</sup>

**Estudio  
observacional,  
2-**

**Tabaquismo.** Estilos de vida.

**Obesidad.** Peso corporal en estilos de vida.

### **Anemia**

Un MA de dos estudios longitudinales que relacionaban hemoglobina baja y demencia mostró resultados significativos (HR 1,94). Un estudio retrospectivo de casos y controles presentó resultados similares pero sólo significativos en mujeres, y un estudio en mujeres obtuvo datos no significativos. Existe poca literatura al respecto y la metodología es variable, por lo que no se pueden emitir conclusiones.<sup>101</sup>

**MA de estudio  
observacional,  
2-**

## **Otros factores biológicos:**

### **Hipertiroidismo**

Un estudio relacionó niveles bajos de TSH con mayor riesgo de padecer EA.<sup>92</sup>

**Estudio  
observacional,**

## Niveles de hormonas sexuales en sangre

Existen pocos estudios. Datos del estudio Rotterdam, un estudio poblacional de seguimiento de enfermedades crónicas incluida la demencia, relacionan los niveles elevados de estradiol total con un incremento del 43% de padecer demencia en mujeres, mientras que otro estudio longitudinal en una población masculina relaciona el índice de testosterona libre con menor riesgo de padecer EA.<sup>92</sup>

**Estudio  
observacional,  
2-/2+**

## Depresión

Un MA de estudios de casos y controles y de cohortes, realizado en 2006, concluyó que la depresión no sólo es un síntoma prodrómico sino también un factor de riesgo de padecer EA, y el intervalo entre el diagnóstico de depresión y el de EA se correlaciona con un mayor riesgo de EA (OR 2,03; 1,53 si se ajusta por años transcurridos entre el inicio de la depresión y el desarrollo de demencia).<sup>102</sup>

**MA de estudio  
observacional,  
2++**

## Estilos de vida:

### Tabaquismo

Aunque los estudios iniciales de casos y controles sugerían que fumar reducía el riesgo de demencia, estudios más recientes de cohortes longitudinales han identificado un mayor riesgo de EA (RR 1,99) en fumadores.<sup>92</sup>

**Estudio de  
casos y con-  
troles, estudio  
de cohortes,  
2++/2+**

Un análisis de cuatro estudios poblacionales europeos concluyó que los fumadores actuales, pero no los ex fumadores, tenían mayor riesgo de EA.<sup>87</sup>

**Estudio  
poblacional,  
2++/2+**

En un MA de 19 estudios prospectivos, los fumadores tenían mayor riesgo de demencia que los no fumadores (RR 1,79 de EA, 1,78 de DV, 1,27 de demencia) y que los ex fumadores (RR 1,7 de EA, pero no diferencia para DV y demencia en general).<sup>103</sup>

**MA de estudio  
observacional,  
2++/2+**

Otro MA más reciente halló un mayor riesgo de EA en fumadores actuales (OR 1,59), riesgo no significativo de DV o demencia no especificada y no había una relación clara en ex fumadores.<sup>104</sup> Este MA concluye que ser fumador aumenta el riesgo de EA, y quizás de otras demencias, aunque debe tenerse en cuenta que en los MA se han combinado estudios muy dispares.

**MA de estudio  
observacional,  
2++/2+**

### **Dieta alta en grasa y pobre en omega-3**

Estudios biológicos y epidemiológicos sugieren que la ingesta reducida de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 se asocia a un mayor riesgo de demencia por cualquier causa (RR 2,4). Asimismo, en otro estudio longitudinal se postula que la dieta mediterránea y el consumo de pescado se asocian a una disminución del riesgo de EA (RR 0,3) y de demencia en general (RR 0,4-0,8). También se ha relacionado el consumo de crustáceos con un riesgo menor de DV (RR 0,45).<sup>87,92</sup>

**Estudio  
observacional,  
2+/2-**

Un estudio de cohortes no halló efecto del consumo de pescado y ácidos grasos omega-3 sobre la función cognitiva en el envejecimiento normal, mientras que en algunos estudios su consumo mostró una tendencia a reducir el riesgo de demencia y mejorar la función cognitiva.<sup>105</sup>

**Estudio de  
cohortes,  
2+/2-**

Según una RS de 2005 que incluyó cuatro estudios de cohortes y un ECA de baja calidad, los datos disponibles no son suficientes para obtener conclusiones.<sup>105</sup>

**RS de estudio  
observacional y  
ECA,  
2+/2-/1-**

### **Actividad física**

Se ha relacionado con un descenso en la incidencia de demencia. En un estudio canadiense, la respuesta "sí" a una pregunta sobre ejercicio regular se asoció con un RR de 0,69 de desarrollar EA en aquellos que hacían ejercicio mayor que caminar tres o más veces a la semana.<sup>87,92</sup> Dicha asociación también se observó en el Cardiovascular Health Study cuando se comparó el cuartil de las personas que más energía consumían al día haciendo ejercicio con el cuartil de las que menos, tanto para demencia por cualquier causa como por EA (RR 0,5-0,6).<sup>92</sup>

**Estudio  
observacional,  
2+/2-**

En una RS también se observó relación entre actividad física y menor riesgo de desarrollar demencia.<sup>21</sup>

**RS estudio  
observacional,  
2+/2-**

**Una RS de estudios de cohortes concluyó que un nivel de**

### **Actividad intelectual**

La realización de actividad intelectual de forma periódica también se ha asociado a una disminución del riesgo de padecer demencia en estudios longitudinales, especialmente en sujetos que desarrollan tareas nuevas o con las que no están familiarizados. También parece existir relación con el tipo de trabajo: los trabajos más desafiantes y complejos tendrían un efecto protector.<sup>21</sup>

**Estudio  
observacional,  
2+/2-**

### **Consumo de alcohol**

El consumo moderado de vino (250-500 mL/d) se ha asociado a un menor riesgo de demencia (RR 0,56) y de EA (RR 0,53) comparado con el consumo mayor o menor.<sup>92</sup> Un estudio en monjas también mostró que el consumo de <15g/d reduce el riesgo de demencia pero el consumo de 15-30g/d no produce beneficio. Otro estudio<sup>99</sup> mostró que el consumo de 1-6 bebidas/semana se asociaba a menor riesgo de demencia y de EA (OR 0,46), y a mayor consumo se perdía el beneficio (7-13/semana OR 0,69, >14 OR 1,22). El tipo de bebida no es importante.<sup>92</sup>

**Estudio  
observacional,  
2+**

Un MA reciente de 23 estudios longitudinales sugirió que el consumo moderado de alcohol puede ser protector de demencia (RR 0,63) y de EA (RR 0,57) pero no de DV (RR 0,82) o deterioro cognitivo (RR 0,89), pero los estudios son muy heterogéneos en cuanto a duración del seguimiento, medición de la ingesta de alcohol, inclusión de abstemios reales y factores de confusión.<sup>106</sup>

**MA estudio  
observacional,  
2+**

### **Consumo de café**

**En una RS que incluyó dos estudios de casos y controles y dos de cohortes, se relacionó el consumo de café con una reducción significativa del riesgo de padecer EA (RR ponderado 0,7), aunque los autores advierten que la gran heterogeneidad entre los estudios puede afectar a los resultados.<sup>107</sup>**

RS de estudio observacional, 2+

### **Peso corporal**

**En un estudio poblacional longitudinal en mujeres se observó que un mayor índice de masa corporal (IMC) se asociaba a una mayor atrofia del lóbulo temporal.<sup>84</sup>**

Estudio observacional, 2-

**Una RS y MA de estudios prospectivos de cohortes mostró una asociación en forma de U entre IMC y demencia, con aumento de riesgo para la obesidad y también para el infrapeso. En el caso de la obesidad el OR conjunto fue de 1,8 para EA y de 1,73 (no significativo) para DV,<sup>108</sup> y fue mayor en estudios de seguimiento más largo y edad basal menor.**

RS de estudio observacional, 2++

**En otra RS que se centra en el riesgo de demencia por cualquier causa y el IMC, se seleccionaron ocho estudios, de los cuales cuatro hallaron diferencias significativas y otros cuatro no, sobre todo analizando sobrepeso y obesidad. Los artículos que publicaron diferencias estadísticamente significativas tenían mayor tamaño de muestra, por lo que los autores sugieren que la no significación se podría deber a una falta de potencia estadística, o bien a que la asociación es compleja debido a diversos factores de riesgo cardiovascular que podrían actuar como factor de confusión en la relación entre IMC y demencia. Por ello concluyen que son necesarios más estudios para determinar esta relación.<sup>109</sup>**

RS de estudio observacional, 2+/2-

### **Traumatismo craneoencefálico**

**En estudios realizados en soldados que fueron hospitalizados por traumatismos con pérdida de conciencia, se observó un RR de entre 2,3 y 4,5 de EA o demencia en general, dependiendo de la gravedad del**

Estudio observacional, 2-

**traumatismo. Sin embargo, en otros estudios no se ha encontrado dicha asociación.<sup>92</sup>**

**Factores sociodemográficos:**

**Nivel de escolarización**

**Un nivel de escolarización bajo o medio se asocia a un mayor riesgo de demencia y de EA comparado con un nivel alto.<sup>110,111,21</sup> También se ha observado menor riesgo de EA en personas que participan en actividades cognitivas y menor riesgo de EA y DV en personas que participan en actividades de ocio cognitivamente demandantes.<sup>25,87</sup> Estos hallazgos han dado base a la teoría de la reserva cerebral.**

**Estudio observacional, 2+**

**En un MA de estudios de cohortes y de casos y controles se estima un riesgo significativamente mayor de EA (OR alrededor de 1,8) en personas con bajo nivel de escolarización comparado con los de nivel alto, que no escolarización alto retrasa el inicio de la demencia en la EA, pero no acorta la supervivencia tras el diagnóstico.<sup>112</sup>**

**MA de estudio observacional, 2+**

**RS de estudio de cohortes, 2+**

**Redes sociales, estado civil**

<p>Existen pocos estudios. Las personas divorciadas o las que nunca se han casado podrían tener mayor riesgo de padecer demencia. En el proyecto Kungsholmen se conformó un índice con diferentes componentes sociales (estado marital, amistades, haber sido padre o madre, convivencia) y se observó un gradiente decreciente de riesgo de padecer demencia a medida que el índice era mayor.<sup>21</sup></p>	<p>Estudio observacional, 2-</p>
--	----------------------------------

**Nivel socioeconómico**

<p>Estudios epidemiológicos comunitarios, de metodología variable, sugieren una asociación entre nivel socioeconómico</p>	<p>Estudio observacional,</p>
---	-------------------------------



bajo y mayor incidencia de demencia, pero los datos no son consistentes en todos los estudios, la asociación puede depender de otras variables como edad, sexo o nivel educativo, y los resultados son difíciles de interpretar. La evidencia existente no es suficiente para apoyar la relación entre nivel socioeconómico y desarrollo de demencia. <sup>21</sup>	2-
---	----

### Exposición a toxinas

La exposición ambiental a pesticidas y fertilizantes se ha asociado a mayor riesgo de padecer DV (RR 2,05) y la exposición a fumigantes y exfoliantes a mayor riesgo de EA (RR 4,35) en estudios prospectivos de cohortes en Canadá. <sup>92</sup>	Estudio observacional, 2+
En una RS que incluyó 24 estudios (21 de casos y controles y tres de cohortes) sobre la asociación entre exposición laboral a tóxicos y EA se observó una relación entre exposición a pesticidas y EA, consistente entre los diferentes estudios, mientras que, debido a la inconsistencia de los resultados y a la baja calidad de los estudios, no se halló relación entre EA y exposición a disolventes, plomo o aluminio. <sup>113</sup>	RS de estudio observacional, 2++

### Exposición a campos electromagnéticos de baja frecuencia

Un MA sugirió un riesgo aumentado de EA en hombres que laboralmente han estado expuestos (RR 2,05). Los estudios son muy heterogéneos. No se encontró una relación dosis-respuesta. <sup>114</sup>	MA de estudio observacional, 2-
En otra revisión los autores consideran que la relación entre los campos electromagnéticos y el riesgo de EA no es consistente y que los estudios están sesgados. <sup>113</sup>	RS de estudio observacional, 2-

### Uso de fármacos:

#### Estatinas. Hipercolesterolemia.

#### Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Aunque una RS no encontró diferencias estadísticamente	RS de estudio
--	---------------

significativas entre el consumo crónico de AINE y un menor riesgo de padecer EA o demencia en general, una RS más amplia y reciente estima que la exposición a AINE se asocia a una disminución del riesgo de demencia por cualquier causa en estudios prospectivos (RR 0,74) y no prospectivos (OR 0,51). El riesgo es similar en ibuprofeno, que reduce el péptido A??-42, y el naproxeno, que no lo reduce. <sup>92</sup>	observacional, 2++
--	-----------------------

### Benzodiazepinas

Los resultados de los estudios son inconsistentes. Algunos estudios prospectivos estiman un incremento del riesgo de demencia, mientras que en otros hay una reducción. <sup>92</sup>	Estudio observacional, 2-
---	---------------------------------

### Vacunas

Datos del Canadian Study of Health and Aging mostraron que los sujetos que habían sido vacunados en el pasado de difteria, tétanos, poliomielitis o gripe tenían menor riesgo de desarrollar EA que los no vacunados. <sup>92</sup>	Estudio observacional, 2-
---	---------------------------------

### Vitaminas para la hiperhomocisteinemia. Hiperhomocisteinemia.

#### Terapia hormonal sustitutiva (THS)

Una RS Cochrane <sup>115</sup> y un MA de estudios observacionales y de ECA <sup>116</sup> no observaron beneficio consistente de la THS sobre la cognición y el riesgo de demencia en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años cognitivamente intactas.	RS y MA de estudio observacional y de ECA, 1++
Además, el mayor ECA realizado (WHIMS: <i>Women's Health Initiative Memory Study</i> ) mostró que la THS casi doblaba el riesgo de demencia de cualquier causa y de deterioro cognitivo. <sup>84</sup>	ECA, 1+
Algunos autores sugieren que la discrepancia entre el efecto protector hallado en algunos estudios observacionales y el mayor riesgo de demencia demostrado en dicho ECA podría deberse a un sesgo por la mayor tendencia al uso de THS en mujeres con un estilo de vida más sano, o a que los resultados del WHIMS no sean generalizables a la población menor de 65 años, que fue excluida del estudio, mientras que en los estudios	

observacionales la THS empezó durante la menopausia y terminó antes de los 65 años. Podría existir una ventana perimenopáusica en que los estrógenos serían protectores, mientras que a partir de los 65 años aumentarían el riesgo.<sup>117,118</sup>

## Resumen de la evidencia

<b>Edad, sexo, antecedentes familiares de primer grado y alelo APOE ε4</b>	
2++	Los principales factores de riesgo de demencia no modificables son: edad (principal factor de riesgo para EA, DV y DLB), <sup>25,21,24</sup> sexo (la EA es algo más frecuente en mujeres y la DV en hombres), <sup>83,84</sup> antecedentes familiares (10-30% más riesgo de EA en familiares de primer grado de afectos) <sup>85</sup> y alelo APOE ε4 (mayor riesgo de EA), <sup>87,91,90,88,86</sup> según estudios poblacionales y de casos y controles.
<b>Factores de riesgo vascular</b>	
2+/2-	Los factores de riesgo vascular influyen sobre el riesgo de demencia según estudios de cohortes. Esta relación es compleja y los resultados son difíciles de interpretar por su variabilidad y multitud de factores de confusión. <sup>92,93</sup>
<b>HTA</b>	
2+/2-	La HTA en la edad media de la vida, especialmente si no se trata, se ha asociado a mayor riesgo de desarrollar EA o demencia en general, en estudios de cohortes longitudinales. En edades avanzadas, en cambio, se ha observado asociación entre hipotensión arterial y demencia. <sup>92,94,95</sup>
<b>Hipercolesterolemia</b>	
2+/2-	El colesterol total elevado en la edad media de la vida se ha asociado a mayor riesgo de desarrollar EA o demencia en general, pero no DV, en estudios de cohortes. <sup>96</sup>
<b>Diabetes mellitus (DM)</b>	
2-	La diabetes mellitus se ha asociado a mayor riesgo de demencia en la mayoría de los estudios pero no en todos. La presencia del alelo APOE ε4 aumenta el riesgo de EA en pacientes con DM tipo 2. <sup>100,99,93,97,98</sup>
<b>Hiperhomocisteinemia</b>	

2+	La hiperhomocisteinemia se asoció a mayor riesgo de EA y demencia en general en un estudio prospectivo. <sup>92,84</sup> .
<b>Anemia, niveles de TSH o de hormonas sexuales</b>	
2-	La anemia <sup>101</sup> y alteraciones de los niveles de TSH <sup>92</sup> o de hormonas sexuales <sup>92</sup> se han asociado a mayor riesgo de demencia en algunos estudios.
<b>Depresión</b>	
2++	La depresión aumenta el riesgo de EA (OR alrededor de 2) y el intervalo entre el diagnóstico de depresión y el de EA se correlaciona con el riesgo de EA, según un MA de estudios de cohortes y de casos y controles.
<b>Tabaquismo</b>	
2++/ 2+	Ser fumador activo (no el ser ex fumador) se asocia a un riesgo de casi el doble de padecer EA según al menos dos MA de estudios prospectivos. <sup>103,104</sup>
<b>Dieta alta en grasa y pobre en omega-3</b>	
2+/ 2-/1-	El consumo de ácidos grasos omega-3 (pescado, dieta mediterránea) podría reducir el riesgo de demencia según datos de estudios observacionales y biológicos. <sup>87,92</sup> Sin embargo, una RS que incluyó cuatro estudios de cohortes y un ECA de baja calidad no halló suficiente evidencia para extraer conclusiones. <sup>105</sup>
<b>Actividad física e intelectual</b>	
2+/2-	La realización de actividad física e intelectual se asocia a menor riesgo de EA o demencia en la mayoría de estudios longitudinales, <sup>92,87,21</sup> sin poder determinar qué tipo y qué cantidad de actividad es necesaria ni el mecanismo por el que se produce esta asociación.
<b>Consumo de alcohol</b>	
2+	El consumo moderado de alcohol, pero no el consumo excesivo ni la abstinencia, se asocia a un menor riesgo de EA y demencia, según un MA de 23 estudios longitudinales. <sup>106</sup> .
<b>Consumo de café</b>	
2+	El consumo de café se asocia a una reducción ligera pero significativa del riesgo de EA según una RS de cuatro estudios de cohortes y de casos y controles. <sup>107</sup>

<b>Peso corporal</b>	
2++/ 2+/2-	La obesidad y el infrapeso se han asociado a mayor riesgo de demencia según un metaanálisis de estudios prospectivos de cohortes (para la obesidad, OR de 1,8 para EA). Algunos estudios no hallaron diferencias significativas probablemente por menor tamaño de muestra y porque la asociación es compleja debido a diversos factores de riesgo cardiovascular que podrían ser confundidores de la relación entre IMC y demencia. <sup>108,109</sup>
<b>Traumatismo craneoencefálico</b>	
2-	El antecedente de traumatismo craneal grave se asoció a mayor riesgo de EA en algunos estudios pero no en otros. <sup>92</sup> .
<b>Nivel de escolarización</b>	
2+	Un nivel de escolarización bajo se asocia de forma consistente a un mayor riesgo de EA en diversos estudios. <sup>110,111,21,25,87,112</sup>
<b>Redes sociales, estado civil</b>	
2-	Las personas casadas o con más relaciones sociales mostraron una menor incidencia de demencia en un estudio longitudinal de una población sueca. <sup>21</sup> .
<b>Nivel socioeconómico</b>	
2-	Se ha observado mayor incidencia de demencia en pacientes con bajo nivel socioeconómico en algunos estudios de cohortes. La asociación puede depender de otras variables y no hay suficiente evidencia para establecer una relación. <sup>21</sup>
<b>Exposición a toxinas</b>	
2++	Una RS halló un mayor riesgo de EA de forma consistente en pacientes con historia de exposición laboral a pesticidas. <sup>113</sup> .
<b>Exposición a campos electromagnéticos de baja frecuencia</b>	
2-	No se ha observado de forma consistente una asociación entre exposición a campos electromagnéticos y riesgo de EA. <sup>113,114</sup>
<b>AINE</b>	
2++	En una RS reciente se observó un menor riesgo de demencia en sujetos expuestos a consumo crónico de AINE. <sup>92</sup>

<b>Benzodiazepinas</b>	
2-	La relación entre exposición a benzodiazepinas y riesgo de demencia es inconsistente entre estudios. <sup>92</sup>
<b>Vacunas</b>	
2-	Los sujetos vacunados de difteria, tétanos, poliomielitis o gripe tuvieron menor riesgo de demencia que los no vacunados en el Canadian Study of Health and Aging. <sup>92</sup>
<b>Terapia hormonal sustitutiva (THS)</b>	
1+/ 1++	La THS no ha demostrado un beneficio consistente sobre el riesgo de demencia en mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años en una RS Cochrane <sup>115</sup> y un MA. <sup>116</sup> Datos de estudios observacionales sugieren que podría existir una ventana perimenopáusica en que la THS tendría un papel protector. <sup>84,117,118</sup>

## Bibliografía del apartado 05

[▶ Acceso a la bibliografía completa](#)

**6. Molinuevo JL, Peña-Casanova J, Grupo de estudio de neurología de la conducta y demencias. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones. Barcelona: Sociedad Española de Neurología (SEN); 2009. Guía N° 8.**

**21. Fratiglioni L, Wang HX. Brain reserve hypothesis in dementia. J Alzheimers Dis. 2007;12(1):11-22.**

**24. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. Arch Gen Psychiatry. 1998;55(9):809-15.**

**25. Dementia. The NICE-SCIE guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. London (United Kingdom): National Collaborating Centre for Mental Health. Social Care Institute for Excellence. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2007. National Clinical Practice Guideline Number 42.**

- 82. Fernández M, Blesa R, Zarranz J. Demencia. En: Zarranz J, editor. Neurología. 4ª edición. Ed. Elsevier. Madrid: 2008.**
- 83. Carrillo-Alcalá ME, Bermejo-Pareja F. Demencia en nonagenarios. Revisión sistemática de estudios poblacionales con datos de España. Rev Neurol. 2008;47(7): 347-54.**
- 84. Azad NA, Al Bugami M, Loy-English I. Gender differences in dementia risk factors. Gend Med. 2007;4(2):120-9.**
- 85. van Duijn CM, Stijnen T, Hofman A. Risk factors for Alzheimer's disease: overview of the EURODEM collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. Int J Epidemiol. 1991;20 Suppl 2:S4-12.**
- 86. Waring SC, Rosenberg RN. Genome-wide association studies in Alzheimer disease. Arch Neurol. 2008;65(3):329-34.**
- 87. Patterson C, Feightner JW, García A, Hsiung GY, MacKnight C, Sadovnick AD. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. CMAJ. 2008;178(5):548-56.**
- 88. Bertram L, McQueen MB, Mullin K, Blacker D, Tanzi RE. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. Nat Genet. 2007;39(1):17-23.**
- 89. Serretti A, Olgiati P, De Ronchi D. Genetics of Alzheimer's disease. A rapidly evolving field. J Alzheimers Dis. 2007;12(1):73-92.**
- 90. Huang X, Chen P, Kaufer DI, Troster AI, Poole C. Apolipoprotein E and dementia in Parkinson disease: a meta-analysis. Arch Neurol. 2006;63(2):189-93.**
- 92. Patterson C, Feightner J, García A, MacKnight C. General risk factors for dementia: A systematic evidence review. Alzheimer's & Dementia. 2007;3(4):341-7.**
- 93. Kloppenborg RP, Van den Berg E, Kappelle LJ, Biessels GJ. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: Which factor matters most? A systematic review. Eur J Pharmacol. 2008.**

- 94. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(4):CD004034.**
- 95. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and the risk for dementia: a double edged sword. Ageing Res Rev. 2009;8(2):61-70.**
- 96. Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. Am J Geriatr Psychiatry. 2008;16(5):343-54.**
- 97. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol. 2006;5(1):64-74.**
- 98. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bennett DA. Diabetes mellitus, dementia, and cognitive function in older persons. J Nutr Health Aging. 2006;10(4):287-91.**
- 99. Grodstein F. Cardiovascular risk factors and cognitive function. Alzheimer's and Dementia. 2007;3(Suppl 2):S16-S22.**
- 100. Irie F, Fitzpatrick AL, López OL, Kuller LH, Peila R, Newman AB, et al. Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE epsilon4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study. Arch Neurol. 2008;65(1):89-93.**
- 101. Peters R, Burch L, Warner J, Beckett N, Poulter R, Bulpitt C. Haemoglobin, anaemia, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. BMC Geriatr. 2008;8:18.**
- 102. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. Arch Gen Psychiatry. 2006;63(5):530-8.**
- 103. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. Am J Epidemiol. 2007;166(4):367-78.**



- 104. Peters R, Poulter R, Warner J, Beckett N, Burch L, Bulpitt C. Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. BMC Geriatr. 2008;8:36.**
- 105. Issa AM, Mojica WA, Morton SC, Traina S, Newberry SJ, Hilton LG, et al. The efficacy of omega-3 fatty acids on cognitive function in aging and dementia: a systematic review. Dement Geriatr Cogn Disord. 2006;21(2):88-96.**
- 106. Peters R, Peters J, Warner J, Beckett N, Bulpitt C. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. Age Ageing. 2008;37(5):505-12.**
- 107. Barranco Quintana JL, Allam MF, Serrano Del Castillo A, Fernández-Crehuet Navajas R. Alzheimer's disease and coffee: a quantitative review. Neurol Res. 2007;29(1):91-5.**
- 108. Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2008.**
- 109. Gorospe EC, Dave JK. The risk of dementia with increased body mass index. Age Ageing. 2007;36(1):23-9.**
- 110. Caamano-Isorna F, Corral M, Montes-Martínez A, Takkouche B. Education and dementia: a meta-analytic study. Neuroepidemiology. 2006;26(4):226-32.**
- 111. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and cognitive decline: a non-parametric systematic review. Psychol Med. 2006;36(8):1065-73.**
- 112. Paradise M, Cooper C, Livingston G. Systematic review of the effect of education on survival in Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr. 2009;21(1):25-32.**
- 113. Santibáñez M, Bolúmar F, García AM. Occupational risk factors in Alzheimer's disease: a review assessing the quality of published epidemiological studies. Occup Environ Med. 2007;64(11):723-32.**
- 114. García AM, Sisternas A, Hoyos SP. Occupational exposure to extremely low frequency electric and magnetic fields and Alzheimer disease: a meta-analysis. Int J Epidemiol. 2008;37(2):329-40.**

**115. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(3):CD003122.**

**116. Low LF, Anstey KJ. Hormone replacement therapy and cognitive performance in postmenopausal women-a review by cognitive domain. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2006;30(1):66-84.**

[volver](#)



[sigue](#)

Última actualización: noviembre 2016



[Copyright](#) | [Ayuda](#) | [Mapa](#)