

## CAPÍTULO 2

### **FACTORES DE RIESGO Y DE PROTECCIÓN DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

JOSÉ MANUEL MARTÍNEZ LAGE

*Profesor y Consultor de Neurología,  
Unidad Clínica de Trastornos de Memoria,  
Departamento de Neurología y Neurocirugía,  
Clínica Universitaria de la Universidad de Navarra*

La fase de inducción de una enfermedad es el período que transcurre entre la exposición a la causa y el inicio de las lesiones en los órganos diana<sup>1</sup>. Esta fase depende por completo de la causa del proceso. En el caso de un trastorno genético las lesiones pueden iniciarse en el momento del nacimiento o ya durante la vida intrauterina. El tiempo transcurrido entre la inducción y la detección de la enfermedad corresponde a la fase latente de la misma, que es cuando las lesiones van aumentando en intensidad aún cuando el individuo permanezca libre de síntomas (fase asintomática). En el caso del Alzheimer, tanto la fase de latencia como la de inducción duran varias décadas porque hay mucha influencia genética y existe un largo período asintomático. Es probable que los factores de riesgo que actúan presumiblemente durante la fase de inducción estén relacionados decisivamente con la causa<sup>2</sup>. En cambio, los factores que actúan durante la fase de latencia son, probablemente, circunstancias intermediarias modificadoras del riesgo de enfermedad, aumentándolo o disminuyéndolo, porque tienen un efecto indirecto sobre la verdadera causa. Por eso, lo importante y a su vez lo más difícil es establecer la relación temporal en los estudios de factores de riesgo.

Es importante conocer los factores de riesgo investigados durante la fase de latencia de la enfermedad, llamada también “preclínica”, aunque es muy probable que haya que relacionarlos más con la transición de un estado asintomático a una situación de enfermedad diagnosticable. Quizá no represen-

ten factores de riesgo relacionados con la causa sino condiciones precipitantes de la aparición de la enfermedad<sup>3</sup>.

Ante la interacción tan marcada que en la enfermedad de Alzheimer existe entre genes, ambiente, sociodemografía, historia médica anterior, etc., etc., el estudio de factor por factor puede resultar frustrante, confuso y contradictorio<sup>4</sup>. El camino para avanzar en el conocimiento etiopatogénico de esta enfermedad será el estudio combinado, convenientemente ajustado, de varios factores con los pertinentes análisis estadísticos. Lo que está surgiendo ahora es un nuevo paradigma, con fines diagnósticos y terapéuticos, para definir el riesgo específico que cada persona puede tener a sus 30 o 40 años, momento en que comienza el depósito de amiloide beta en el cerebro, para desarrollar síntomas de Alzheimer después de sus 65 años. Para ello, habrá un modelo matemático informatizado que sintetice datos de historia familiar, análisis de genotipo y biomarcadores licuorales o plasmáticos, resultados de pruebas neuropsicológicas y de pruebas de neuroimagen<sup>5</sup>. A los sujetos que, por propia decisión, se sometan a este test de riesgo y que éste resulte muy elevado, pongamos de un 90-100%, se les ha de ofrecer la posibilidad de ser los primeros candidatos a ensayos clínicos con agentes de prevención del proceso que impidan que aparezca un desequilibrio entre la producción y el aclaramiento de amiloide beta cerebral, base biológica de la enfermedad<sup>6</sup>.

En este capítulo revisaré los factores de riesgo y protección del Alzheimer conforme a la sistemática de Anthony Jorm<sup>7</sup> y, dado que su contenido refleja la lección impartida en un curso de la Escuela de Farmacología "Téofilo Hernando", fijaré un poco más la atención en la homocisteína, folatos y vitaminas B debido a la importancia que está cobrando su elevación plasmática y su corrección con la administración de ácido fólico, vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> en el campo de esta patología<sup>8</sup>. Se podría haber elegido también examinar con detalle el papel del colesterol cerebral y su modificación por el uso de estatinas, que están en la cresta de la ola por su relación con el Alzheimer. El primero por su papel en la patogenia del proceso<sup>9</sup> y las segundas como agentes protectores<sup>10</sup>.

## FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS

### Edad

El envejecimiento personal, el cumplir muchos años no es una enfermedad pero la condición de ser mayor de 65-70 años es un terreno abonado para que surjan las enfermedades neurodegenerativas<sup>11</sup>. Se habla mucho de que la for-

mación aumentada de superóxido dismutasa puede estar en la base de esta relación debido a mutaciones en los aproximadamente 1000 genes implicados en la biogénesis mitocondrial<sup>12</sup> pero al día de hoy no hay una explicación biogerontológica definitiva de esta conexión. Hay personas mentalmente sanas con edades entre 100 y 104 años cuyo cerebro muestra en la necropsia placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en número y localización que cumplen criterios CERAD y NIA- Reagan de enfermedad de Alzheimer<sup>13</sup>. Aparte de que este dato revela la insuficiencia de tales criterios en su redacción actual, el descubrimiento reciente de posibles interacciones entre depósitos de amiloide beta y ovillos tau obliga a incluir en el diagnóstico neuropatológico del Alzheimer la existencia de ovillos prefibrilares iniciales de neurodegeneración y ovillos "secundarios" al depósito de amiloide. Así se aclararán más las bases histopatológicas del envejecimiento cerebral sin enfermedad y de la propia enfermedad de Alzheimer por muy preclínica que sea.

A la luz de los estudios epidemiológicos, la edad es el factor de riesgo más importante para sufrir Alzheimer<sup>7</sup>. Hay unanimidad en que existe un aumento exponencial de las cifras de incidencia y prevalencia a medida que se cumplen años<sup>14</sup>. La incidencia en el grupo etario de 60 a 70 años es de un caso en 1000 sexagenarios por año, entre los septagenarios es de uno en 100 por año y entre los octogenarios es de uno en 10 por año. Sin embargo, esta incidencia puede caer después de los 90 años<sup>15</sup>. La prevalencia se duplica a intervalos de cinco años según la edad de manera que en la población de 65 a 69 años es del 2%, sube a un 4% entre los de 70 a 74 años, asciende a un 8% entre los de 75 a 79 años, alcanza un 16% entre los de 80 a 84 años y llega a ser un 32% entre los de 85 a 89 años. Walter-Roca resume atinadamente los hallazgos de los estudios de EURODEM entre los que se incluyen los del Estudio Pamplona<sup>16</sup>.

Si la incidencia de Alzheimer continuara aumentado exponencialmente en lo nonagerarios y centenarios, cosa que no parece que sea así, entonces toda la población padecería esta enfermedad caso de que viviera los años suficientes. Mientras que, si los niveles de incidencia se estancaran entre los muy viejos, habrá personas con 110-120 años que nunca desarrollarán tal afección<sup>7</sup>. La señora francesa Jeanne Calment murió a los 123 años sin síntomas de demencia<sup>17</sup>.

## **Género**

Se admite tradicionalmente que la prevalencia de Alzheimer es mayor en las mujeres que en los hombres. Se achacó esta diferencia a que las mujeres vivían más años una vez desarrollada la enfermedad. Pero los estudios de

incidencia, siempre más válidos y consistentes, han confirmado esta preferencia de la afección por el sexo femenino. Los estudios de EURODEM, basados en 528 casos incidentes entre una cohorte de 28.768 personas seguida longitudinalmente, demostraron fehacientemente que las mujeres tienen un riesgo relativo mayor para sufrir demencia y en particular Alzheimer<sup>18</sup>.

El hecho de que las mujeres vivan el último tercio de su existencia en situación de deficiencia estrogénica podría explicar la mayor prevalencia e incidencia en la mismas<sup>19</sup>. No son todavía concluyentes las eventuales diferencias clínicas, de historia natural, respuesta a fármacos anticolinesterásicos y neuropatológicas entre mujeres y hombres<sup>20</sup>. El factor escolarización (educación) no influye en el mayor riesgo femenino aunque sí parece que el status APOE e4 positivo es más frecuente entre las mujeres.

Ahora que el metabolismo del colesterol está cobrando importancia en la patogenia del Alzheimer porque un factor de transcripción del mismo está ligado a proteasas<sup>21</sup>, las diferencias hombre/mujer en cuanto a frecuencia de esta enfermedad podrían también radicar en el distinto metabolismo lipídico que hay entre uno y otro género.

### **Etnia y nacionalidad**

La población de afroamericanos mayores de 65 años está aumentando más rápidamente que el mismo segmento de población de raza blanca. Se creía que la prevalencia de demencia era igual entre ambas etnias o incluso un poco mayor en los afroamericanos<sup>22</sup>. Los efectos del status APOE e4 entre diferentes etnias no estaba aclarado. Los estudios transculturales (Japón, Hawaii) y migratorios indicaron una interacción dinámica entre genes y ambiente. Hugh Hendrie y col. realizaron el primer estudio que, usando idéntica metodología llevada a cabo por los mismos investigadores, demostró que la incidencia anual de Alzheimer ajustada por edades fue significativa y llamativamente más baja en los habitantes Yoruba, de Ibadán, Nigeria, que en los afroamericanos de Indianápolis, Indiana<sup>23</sup>. En Yoruba fue del 1,15% y en los afroamericanos 2,52% con semejantes intervalos de confianza. Si estos datos se confirman en el distrito Nyeri, Kenia, y en otras poblaciones africanas, fortalecerían el argumento de que los factores ambientales y culturales, junto con los de predisposición genética, influyen notablemente en la incidencia de Alzheimer. La frecuencia del alelo APOE e4 es semejante en Indianápolis, Nigeria, Tanzania y Kenia<sup>22</sup>. Más aún, la asociación e4/Alzheimer es insignificante entre los Yoruba o tanzanioses mientras que el status homocigótico e4/e4 está significativamente asociado con la enfermedad de Alzheimer en los afroamericanos, aunque en menor

proporción que en los blancos. Por tanto, hay que tomar en consideración factores ambientales para explicar la diferente incidencia de Alzheimer en Ibadán con respecto a Indianápolis. La dieta y el ejercicio pueden ser dos de ellos. Se encontró menor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular entre los nigerianos que entre los afroamericanos. Si un factor modificable como es la dieta modula el riesgo, habría que aceptar un mayor peso de los factores ambientales en la aparición de Alzheimer y una mayor influencia de éstos en las complejas interacciones entre predisposición genética y desencadenantes ambientales<sup>22</sup>. Estos estudios son acicate para seguir buscando factores de riesgo en la aclaración etiológica de la enfermedad, singularmente el papel de la hipertensión arterial, aterosclerosis e ictus de repetición, así como estilo de vida<sup>24</sup>, teniendo siempre en cuenta que el diagnóstico de demencia y Alzheimer está muy sujeto a sesgos y errores entre los negros americanos<sup>25, 26</sup>.

## **Geografía**

Los estudios EURODEM señalan diferencias geográficas regionales en la incidencia de demencia en Europa con índices más altos en los países del noroeste que en los del sur<sup>27</sup>. En los países occidentales del continente europeo la frecuencia del alelo APOE e4 disminuye en sentido norte-sur (28). En España la frecuencia de este alelo es semejante en Cataluña, Madrid y Asturias aunque es mayor en Cantabria<sup>29</sup>. Hay reservas poblacionales como la de Manitoba en que la prevalencia de Alzheimer es muy baja lo mismo que en la India<sup>25</sup>.

## **FACTORES GENÉTICOS Y FAMILIARES**

### **Historia familiar**

Es importante definir el significado de antecedentes familiares positivos ante un enfermo concreto que padece enfermedad de Alzheimer. Se refiere a la constatación de un diagnóstico de este tipo, realizado por un especialista, en al menos un familiar en primer grado (padres o hermanos) del paciente en cuestión. No se refiere específicamente a un árbol genealógico con miembros varios afectados en cada generación como es propio de enfermedades monogénicas con herencia mendeliana autosómica dominante.

La historia familiar así entendida es un factor de riesgo importante de Alzheimer<sup>7</sup>. En el 50-60 % del 99% de casos, que constituyen la enfermedad de inicio tardío (después de los 65 años), existe un familiar de primer grado

que también padece o padeció la misma enfermedad<sup>5</sup>. La comprobación de historia familiar positiva depende naturalmente de la edad que alcancen sus miembros puesto que si fallecen antes de los 65 años no habrá margen para desarrollar la enfermedad.

La influencia de historia familiar positiva depende de la edad del paciente. El riesgo es del 5% hasta los 70 años, 16% hasta los 80 y 33% hasta los 90<sup>7</sup>.

### Mutaciones causales

En rigor, estas mutaciones causales no deberían considerarse en un capítulo dedicado a los factores de riesgo porque tales mutaciones patogénicas son causa suficiente (con su penetrancia del 100% en prácticamente todos los casos) aunque no necesaria para originar enfermedad en Alzheimer. Un factor de riesgo determinado ni es suficiente ni es necesario para que aparezca esta afección.

Son muy pocos los casos en que se detectan estas mutaciones responsables directas de Alzheimer familiar de presentación autosómica dominante de inicio precoz (antes de los 65 años). Se conocen hasta ahora las del gen de la proteína precursora de la amiloide en el cromosoma 21, descubiertas en 1991; las del gen de la presenilina 1 en el cromosoma 14, dadas a conocer en 1995; y las del gen de la presenilina 2 encontradas en el mismo año. Hay unas 24 familias en el mundo en las que se encontraron mutaciones del gen de la proteína precursora y unas 500 familias en las que se demostraron mutaciones del gen PS1. Sin embargo, el estudio de las mismas, de los productos del gen y de la conversión de estos genotipos en fenotipos neuropatológicos y biológicos (células, moléculas y proteínas) ha significado el hecho más trascendental para desentrañar la génesis, el mecanismo y las dianas terapéuticas del Alzheimer<sup>5</sup>. En la tabla 1 se destacan algunos datos numéricos epidemiológicos sobre las mutaciones causales.

**Tabla 1**

Genética de la enfermedad de Alzheimer **Autosómica dominante**

- Sólo representa el 1% de todos los casos
- Sólo en el 50% de estos casos se han descubierto hasta el momento mutaciones causales
  - En el 70-80% son mutaciones del gen PS1.
  - En el 10-15% son mutaciones del gen APP.
  - En el 3-5 % son mutaciones del gen PS2
- Es lógico esperar que se descubran nuevas mutaciones causales en familias en las que las conocidas hasta ahora no dan cuenta de esta presentación autosómica dominante

## Genotipo APOE

En 1992 el grupo de Allen Roses demostró una marcada asociación entre la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío con historia familiar positiva o sin ella (forma esporádicas) y el status del gen APOE e4 positivo<sup>29</sup>. En la tabla 2 se resumen los datos esenciales al respecto.

**Tabla 2**

El alelo APOE e4 es el factor de riesgo genético mayor conocido hasta ahora de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío (después de los 65 años)

- El gen se sitúa en el cromosoma 19q.
- Está sobre-representado en los enfermos con Alzheimer.
- Aparece en el 32-58% de los casos. Hay enfermos que no tienen el alelo e4.
- Ser portador de e4 aumenta de dos a cinco veces el riesgo de Alzheimer.
- Anticipa la edad de aparición de los síntomas.
- Se puede ser homocigoto e4/e4 y no padecer Alzheimer.
- El alelo e2 es factor de protección de esta enfermedad

La asociación entre el alelo APOE e4 y la enfermedad de Alzheimer no tiene réplica<sup>24</sup>. Sin embargo, el alelo e4 por sí solo no explica todo el riesgo de Alzheimer atribuido a este locus. Hay polimorfismos dentro del promotor del gen APOE que afectan su expresión<sup>30</sup>. Hay una asociación entre el genotipo -491A/A que es independiente del genotipo APOE y, en enfermos mayores de 80 años, también el genotipo -219 se asocia con la enfermedad. Existe correlación en ratones Tg entre el depósito de amiloide beta y el nivel de expresión de APOE<sup>5</sup>.

## Nuevos genes de susceptibilidad

El dato de que un 42-68% de enfermos de Alzheimer no son portadores del alelo e4 es indicativo de que otros factores genéticos y ambientales han de estar implicados en la forma de inicio tardío de la enfermedad<sup>24</sup>.

La búsqueda de estos nuevos genes de susceptibilidad se está realizando mediante estudios de genes candidatos y mediante rastreo del genoma completo. Los resultados aún no son definitivos. Hay investigaciones demostrativas de ligamiento en los cromosomas 6, 9, 10 y 12. También se implica a los

polimorfismos de la interleucina-1, sobre todo la 1-alfa. La secuenciación del genoma humano es un punto de partida muy importante en este terreno.

Mucha gente pregunta a los médicos ¿voy a tener Alzheimer y, en caso afirmativo, cuándo? Para la primera parte de la pregunta todavía no hay respuesta, salvo que se herede una mutación causal conocida, pero para la segunda el genotipo APOE puede orientar sobre el riesgo y la edad de aparición. Recientemente, Prerik-Vance y su grupo encontraron ligamiento entre edad de inicio del Alzheimer y un gen del cromosoma 10 que curiosamente es también riesgo genético para enfermedad de Parkinson<sup>31</sup>.

El estudio REVEAL (Risk Evaluation and Education in Alzheimer's disease) tiene un diseño aleatorizado y controlado de pruebas y consejos genéticos en sujetos con conocido riesgo de padecer la enfermedad por el hecho de que uno de sus padres fue diagnosticado de la misma<sup>32</sup>. Se va a calcular el riesgo en función de la edad, sexo, historia familiar y genotipo APOE. Intenta este estudio integrar información genética en las decisiones de cada uno para velar por su salud. Va a ser un anticipo de la medicina personalizada que nos espera en la que el conocimiento de nuestro genoma individual nos va ayudar a tomar decisiones de modificar estilos de vida con respecto a las susceptibilidades genéticas que tengamos. Al mismo tiempo, en el REVEAL se van a evaluar los costes de tal información genética, su repercusión sobre la autoestima de cada uno, la dinámica familiar, el concepto de salud y justicia y traerá nueva luz sobre la economía social.

### **Síndrome de Down**

Virtualmente, todas las personas con síndrome de Down presentan en sus cerebros a la edad de 35-40 años lesiones características de Alzheimer. Sin embargo, la prevalencia de demencia en estos sujetos a tales edades no es ni mucho menos del 100%<sup>7</sup>. Se van esclareciendo las razones de esta relación síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer. La beta-secretasa BACE2 (pepsina de la familia de las aspartil proteasas que forma amiloide beta a partir de la proteína precursora) se codifica en el cromosoma 21 - extracopiado en el síndrome de Down - lo que levanta la posibilidad que tal proteasa contribuya a la aparición del fenotipo patológico del Alzheimer en los pacientes downianos por producir en los mismos más amiloide beta desde su nacimiento. Pero BACE2 existe en poca cantidad en el cerebro por lo que es más probable que sea la duplicidad del gen APP, también en el cromosoma 21, la responsable de la asociación que hay entre estas dos entidades<sup>5</sup>. Argumenta en este sentido la observación de un paciente con Down por

traslocación en el cual la porción distal del cromosoma 21 estaba duplicada pero el punto de corte era telomérico al gen que codifica la proteína precursora. Su fenotipo era downiano típico pero en su cerebro no había depósito de amiloide.

Por otra parte, se discute aún si una historia familiar de síndrome de Down o las madres de estos sujetos tienen mayor riesgo de padecer Alzheimer<sup>7</sup>.

## CONDICIONES PREMÓRBIDAS

### Cociente intelectual y capacidad lingüística

Produjo mucho impacto el trabajo de Snowdon y col<sup>33</sup> de correlacionar la capacidad lingüística en la juventud con la aparición de Alzheimer en la vejez. En el Nun Study (comentado en varias ocasiones en este trabajo), Snowdon consiguió que 678 monjas de la orden de Nôtre Dame de Kentucky aceptaran y acordaran someterse a revisiones neurológicas longitudinales y donaran sus cerebros para examen neuropatológico tras su muerte. Todas ellas habían escrito una carta autobiográfica cuando tenían alrededor de 20 años, en el momento de postulación de ingreso al convento. La menor densidad de ideas en tal texto se correlacionaba positivamente con la presencia clínica de enfermedad de Alzheimer y con la carga de ovillos neuro-fibrilares en sus cerebros. Se encontró así una asociación recíproca entre nivel cognitivo-educativo bajo en la juventud y padecimiento de esta enfermedad.

Muy elocuente resultó el estudio de la relación entre la capacidad mental de los niños escoceses de Aberdeen nacidos en 1921. Al iniciar la enseñanza secundaria era obligatorio para ellos realizar el Moray House Test. Se estudiaron las correlaciones entre las puntuaciones en esa prueba y la subsiguiente aparición de demencia en la vejez<sup>34</sup>. La demencia de inicio antes de los 65 años, la que teóricamente es “más genética”, no guardaba relación con las puntuaciones del test de capacidad mental realizado a los 11 años. Sin embargo, las puntuaciones bajas correspondían a las personas que padecieron demencia de inicio tardío, después de los 65 años, la forma “menos genética”. La población estudiada tuvo probablemente en su infancia condiciones de vida, alimentación, circunstancias socioeconómicas, oportunidades educativas, nivel de salud etc., bastante semejantes. Estos datos apoyan sólidamente que la capacidad mental en la infancia modifica la propensión a padecer demencia en la edad senil, aun cuando se desconozcan los mecanismos biológicos subyacentes. Quizás una capacidad mental infantil baja configura un estilo de vida en la edad adulta y determina una situación

socioeconómica en la que los factores de riesgo cerebrovascular puedan aparecer más fácilmente.

Mayeux, al comentar este trabajo escocés en el mismo número de la revista en que se publicó, afirma de manera provocadora que, si la etiología del Alzheimer actúa ya en la etapa de la maduración y el desarrollo cerebrales, las puntuaciones bajas en los tests de inteligencia infantil pueden ser reflejo de inicio de la enfermedad en tal momento. Tal eventualidad, a su vez, determinaría un escaso rendimiento escolar, una menor oportunidad de acceder a niveles de enseñanza superior y aun influiría en el estilo de vida adulta. Es decir, un nivel educativo bajo sería la consecuencia de un presunto inicio de enfermedad de Alzheimer en edad infantojuvenil, no su causa en la vejez. Ya se ha comparado la estria lipídica que hay en la pared arterial de algunos niños, origen del desarrollo de la placa de ateroma, con los depósitos preamiloides cerebrales que se ven en adultos jóvenes y que luego van a formar las placas neuríticas<sup>6</sup>.

### **Nivel educativo (escolarización), reserva cerebral y reserva cognitiva**

Hay datos epidemiológicos consistentes a favor de que cuanto mayor sea el nivel educativo que se alcanza en la vida, menor será la probabilidad de sufrir demencia en edades avanzadas, especialmente en las mujeres<sup>35</sup>. Los mecanismos biológicos implicados en esta beneficiosa asociación pueden ser varios, pero entre ellos destaca que a mejor educación y estado socioeconómico corresponde menor riesgo de padecer otras enfermedades, de disfrutar de mejor salud y tener mejor asistencia médica.

La hipótesis de que un mayor nivel educativo puede proteger frente a la demencia y Alzheimer, preconizada por Mortimer en 1988, es sumamente atractiva<sup>36</sup>. Se creía en esa fecha que los factores psicosociales actuaban primariamente reduciendo “la reserva intelectual o cognitiva” de manera que una enfermedad cerebral de poca entidad, en presencia de cierta miseria socioeconómica y cultural, daba lugar ya a una franca demencia, y que una inteligencia premórbida baja hacía más evidente el diagnóstico de Alzheimer. Estas predicciones fueron confirmadas parcialmente por estudios epidemiológicos realizados en Appignano (Italia), sur de Francia (PAQUID), Estocolmo, Finlandia y Ashkelon (Israel). Robert Katzman comprobó en un estudio realizado en la población china de Shanghai que los mayores de 75 años sin escolarización alguna, o con muy bajo nivel educativo, tenían demencia con mas frecuencia; la prevalencia se duplicaba entre los analfabetos frente a los que habían recibido enseñanza elemental o media<sup>37</sup>. Para Katzman, el efecto

protector de la instrucción y educación cumplía los criterios de consistencia, solidez y dosis-respuesta exigidos para tal catalogación, llegando a afirmar que los “hallazgos recientes de que los cambios cognitivos en la enfermedad de Alzheimer son ampliamente dependientes de la densidad sináptica neocortical proporcionan una base específica para el concepto de “reserva cerebral”. “Proponemos –añadía– que la educación en la escuela secundaria aumenta la reserva cognitiva y con ella la reserva cerebral al incrementar la densidad sináptica en la corteza de asociación, lo que conduce a retrasar los síntomas entre 4 y 5 años en los sujetos con Alzheimer (y probablemente otras demencias) y, por consiguiente, a reducir la prevalencia a la mitad”.

Han sido estudiadas más rigurosamente desde entonces las nociones de reserva cerebral y cognitiva premórbida. Del Ser y col., estudiando una serie de 87 enfermos con demencia y confirmación necrópsica del diagnóstico específico, propusieron lo que llamaron hipótesis brain battering como alternativa a la de reserva cerebral<sup>38</sup>. Ellos asumieron que las personas con niveles educativos más altos y posición socioeconómica más elevada están expuestas a menos agresiones repetidas de toda índole contra la salud, gozan de un estilo de vida más saludable y reciben cuidados médicos de mejor calidad. Todo ello consigue que sus cerebros sean más sanos, especialmente con menos lesiones de pequeño vaso que tanto contribuyen a la aparición de demencia<sup>39</sup>.

### **Volumen cerebral, inteligencia y demencia**

Se le ha querido dar nuevo ímpetu recurriendo a los estudios de imagen cerebral a la hipótesis que sostiene la existencia de una relación educación/demencia y Alzheimer. Ya se había dicho que los sujetos con menor perímetro cefálico tenían mayor riesgo de presentar la enfermedad y tendían a iniciar los síntomas más tempranamente<sup>40</sup>. Se quería ver en el tamaño craneal un índice indirecto del desarrollo cerebral hasta la adolescencia y en él un factor de susceptibilidad. Era muy chocante porque todos conocemos personas muy inteligentes que, sin ser microcéfalas, tienen un tamaño craneal pequeño. Ahora se ha matizado que el perímetro cefálico escaso, eso sí en presencia de un alelo e4, adelanta la edad de aparición del Alzheimer, dato a favor de la reserva cerebral<sup>41</sup> y se propone una explicación alternativa al comprobar que el tamaño craneal pequeño puede estar asociado con una menor disponibilidad de insulina o de IGF-1 desde el nacimiento<sup>42</sup>.

Se recurrió al estudio mediante resonancia magnética (RM) cuantitativa y se encontró una relación entre el nivel educativo y el grado de atrofia

cerebral asociado a la edad compatible con la hipótesis de la reserva<sup>43, 44</sup>. Sin embargo, cuando en lugar de tomar en consideración el grado de atrofia cortical se estimó el volumen intracraneal total (que es independiente del grado de atrofia) mediante RM semiautomática, no se apreció diferencia entre los enfermos y los controles<sup>45</sup>. Aunque algunos han encontrado una relación significativa entre capacidad intracraneal, volúmenes cerebrales y estado cognitivo en viejos sanos<sup>46</sup>, otros no pudieron llegar a las mismas conclusiones<sup>47</sup>. Todo ello está en contra de que un mayor volumen cerebral conseguido por una mejor y mayor educación signifique una mayor reserva cerebral protectora de Alzheimer. En definitiva, la hipótesis de la reserva cerebral o cognitiva entendida como condicionada por factores genéticos y ambientales, tal como la explican Cummings y col.<sup>48</sup>, ha de tomarse en consideración en la enfermedades cerebrales, pero no como una mecanismo específico de una enfermedad concreta sino como un umbral que cada uno tiene para que ante una lesión/disfunción cerebral aparezcan o no síntomas o sean más o menos intensos. Los genes gobiernan la densidad sináptica, capacidad intelectual congénita, tamaño y peso cerebrales, eficiencia neuronal, etc. El ambiente, a través de la educación recibida, el medio en el que se vive, las infecciones de la infancia, las condiciones de nutrición, la riqueza o deprivación sensorial y emocional, etc., interactúan decisivamente con los genes. Puede decirse que ni todo es genoma ni nada está fuera de su alcance. Con gracia tituló David Drachman un editorial para *Neurology*<sup>49</sup> para señalar que la volumetría y la morfometría cerebrales informan poco sobre la función cerebral, integridad neuronal o resistencia a una enfermedad. Ciertamente que la atrofia entorrinal-hipocámpica es diagnóstica de Alzheimer pero de aquí a pensar que el tamaño de nuestras cabezas condiciona nuestro riesgo para sufrir Alzheimer hay un abismo. Máxime cuando ya se sabe que tanto el volumen cerebral como la inteligencia y el volumen de la sustancia gris cortical están marcadamente condicionados por factores genéticos como se demostró en estudios con gemelos<sup>50</sup>.

### Otros factores

La enfermedad de Alzheimer puede estar condicionada por factores ambientales que actúan durante la infancia y aún en el momento de la concepción. Sorprendentemente, el número y el orden de nacimiento en la fratría aumentan el riesgo de Alzheimer en un 8% para cada hijo que va naciendo, mientras que vivir hasta la adolescencia en un lugar suburbano (teóricamente

más sano) protege frente a este proceso patológico<sup>51</sup>. Esta bien documentado el mayor riesgo de demencia y de Alzheimer en el medio rural<sup>52,53</sup>.

Los estudios de cohortes de base poblacional proporcionan datos singulares, por ejemplo, en el estudio PAQUID la condición de soltero, diferenciada de la de casado o cohabitante, aumenta el riesgo de Alzheimer o demencia<sup>54</sup>. Las explicaciones a este hecho pueden ser varias pero, para estos autores franceses, la más verosímil sería la de que los individuos que no se casan tienen menos lazos sociales y estados nutritivos menos satisfactorios. En Suecia se ha comprobado también que entre las personas mayores que, aun viviendo solas, tienen amplias relaciones sociales y frecuentes visitas de o a familiares, la incidencia de demencia es menor que en aquellas otras que, viviendo también en solitario, carecen de relaciones familiares y están socialmente aisladas<sup>55</sup>.

### **Personalidad premórbida, estrés y depresión**

La personalidad premórbida, más que influir sobre el riesgo de Alzheimer, predice el curso sintomático conductual y psicológico de la misma<sup>56</sup>. ¿Cabe admitir que hay factores de riesgo no-biológicos para esta enfermedad? Hay familiares de pacientes que, en una entrevista adecuada y ante un cuestionario pertinente, aseguran fehacientemente que lo que le sucede al enfermo con Alzheimer en su manera de ser ya estaba presente en él muchos años antes del inicio abierto y completo de su afección. Todos apuntaban hacia una cierta fragilidad de la personalidad. Algunos datos sugieren que las personas con menor capacidad para afrontar dificultades en la vida, mayor dependencia de su pareja y menor dotación o interés para las relaciones sociales son más propensas a padecer Alzheimer<sup>57</sup>.

A pesar de la relación entre liberación de glucocorticoides y envejecimiento, no hay pruebas claras en favor de que estrés, acontecimientos vitales adversos, estrés post-traumático, prisión o participación en guerras, etc. predispongan para padecer esta enfermedad<sup>7</sup>.

Se dedicó bastante atención al estudio de la posible asociación depresión/Alzheimer. Aparte de que la depresión puede ser síntoma prodromático del proceso, hay consenso general de que existe asociación positiva entre historia anterior de depresión que requirió tratamiento médico y ulterior desarrollo de Alzheimer<sup>7</sup>. Esto da especial relieve al deterioro cognitivo inducido por trastornos depresivos, incluidos los cuadros bipolares<sup>58</sup>. Lo más probable es que la depresión sea en realidad manifestación inicial de Alzheimer, aún años antes de la aparición de déficit cognitivo, como expresión de una neuropatología con placas inmaduras o preamiloides<sup>7</sup>.

## HISTORIA MÉDICA ANTERIOR

### Traumatismo craneal

En un meta-análisis publicado en 1991 de estudios caso-control se encontró una asociación entre antecedentes de traumatismo craneo-encefálico con pérdida de conciencia y Alzheimer. Nada menos que tal antecedente incrementaba el riesgo en un 80%<sup>7</sup>. El riesgo era tanto mayor cuanto más cercano estaba el traumatismo al inicio de los síntomas de la enfermedad. En la misma época se publicaron trabajos indicando que tras una contusión cerebral se producía depósito de amiloide beta. Sin embargo, las investigaciones más objetivas, revisando historias clínicas y no actuando sobre respuestas retrospectivas de familiares de los enfermos, no han confirmado la asociación trauma craneal/Alzheimer<sup>18,59</sup>. Se descarta además que el genotipo APOE interactúe con este no probado factor de riesgo que se creyó era el antecedente de lesión traumática encefálica.

### Uso de anti-inflamatorios

La hipótesis elaborada en 1990 por el grupo de Patric Edith McGeer aseguraron ya en 1990 que en el Alzheimer hay una intensa reacción inmune-inflamatoria crónica en torno a las placas neuríticas. Los estudios neuropatológicos pertinentes han revelado la importancia de esta "artritis cerebral" en la patogenia de la enfermedad<sup>60</sup>. La activación microglial puede verse in vivo mediante PET usando ligandos apropiados puesto que tal activación aumenta la expresión de ciertos receptores periféricos de unión a benzodiazepinas<sup>61</sup>.

Enseguida se realizaron estudios epidemiológicos para ver si el uso crónico de anti-inflamatorios, por ejemplo en enfermos con artritis reumatoide, retrasaba el inicio y quizá la progresión de la enfermedad. La mayoría de estos trabajos han usado la metodología de tipo corte transversal o de tipo caso-control. En un trabajo prospectivo el riesgo relativo de padecer Alzheimer caía con el uso de AINES especialmente si su toma se había prolongado dos o más años<sup>62</sup>.

No obstante, la eficacia clínica del tratamiento de la afección con agentes anti-inflamatorios o en su prevención no se ha visto demostrada en un ensayo multicéntrico ni con rofecoxib ni con naproseno<sup>63</sup>.

### Hormonas sexuales

Las hormonas ováricas foliculares tienen efectos pleiotrópicas en el cerebro<sup>64</sup>. Participan en todos los procesos que mantienen la fisiología neuronal: aporte

y consumo de oxígeno y glucosa, síntesis y degradación de proteínas y comunicación interneuronal. Los esteroides gonadales son neuroprotectores por su acción estimuladora de supervivencia neuronal, crecimiento dendrítico-axonal y neuroplasticidad. Hay una selectividad regional en la existencia de receptores de estrógeno en las neuronas. Además de estar en las áreas neuroendocrinas, la máxima concentración ocurre en las células colinérgicas del sistema límbico (amígdala, corteza entorrinal y zona CA 1 del hipocampo), así como en todo el manto neocortical que son asientos iniciales de las lesiones de la enfermedad de Alzheimer -. Se ha encontrado asociación entre esta enfermedad y los polimorfismos de longitud de fragmentos de restricción del gen del receptor estrogénico  $\alpha$ , pero este hallazgo no ha sido confirmado posteriormente al estudiar la actividad de transcripción de este gen<sup>65</sup>.

La edad de la menarquia se correlaciona negativamente con la de inicio del Alzheimer. Al contrario la edad de la menopausia se correlaciona en el tiempo con el inicio antes o después de los primeros síntomas de la enfermedad. Había aquí un argumento indirecto de que el momento de producción o privación estrogénica puede influir la expresión clínica del proceso. La edad de la menarquia y sobre todo de la menopausia podrían ser marcadores clínicos de la influencia de los esteroides ováricos sobre la función cerebral. El estudio británico de una cohorte nacida en 1946 reveló que las puntuaciones en los tests cognitivos en edades juveniles eran tanto más altas cuanto más tarde ocurría la menopausia<sup>7</sup>. La menopausia quirúrgica disminuye la función cognitiva<sup>66</sup>.

Desde 1994 se han publicado diversos trabajos que abogan a favor de que la THS reduce el riesgo de padecer Alzheimer al tiempo que insisten en que la mayor incidencia de esta enfermedad en las mujeres puede ser debido a la deficiencia estrogénica posmenopáusica<sup>67-69</sup>. Todos ellos son criticables metodológicamente por su diseño y hay que tener en cautela en la interpretación de estos resultados<sup>70-72</sup>. Se han realizado otros estudios longitudinales que, en gran parte, corrigen los defectos metodológicos de los anteriores al recoger más correctamente los datos concernientes al uso de THS y hacer un seguimiento prospectivo de la muestra antes del desarrollo de la enfermedad y tras la aparición de la misma<sup>73</sup>. En el estudio italiano se defiende la hipótesis de que la THS reduce la prevalencia en mujeres posmenopáusicas<sup>74</sup> lo mismo que en el estudio epidemiológico de Rochester, Minnesota<sup>75</sup>. El estudio holandés defiende el papel neuroprotector de la THS<sup>76</sup>.

La investigación futura será la clave para encontrar respuestas inequívocas a la cuestión. El Congreso de los EE.UU había indicado que se iniciara un ensayo clínico a gran escala sobre la prevención primaria de osteoporosis, enfermedad cardiovascular y deficiencias vitamínicas en mujeres posmeno-

páusicas mayores de 64 años. Era la Women's Health Initiative (WHI), auspiciada por los NIH desde 1993, que debería tener una duración de 8 a 12 años y cuyos resultados se esperaban conocer después del 2005. El reclutamiento de 164.500 mujeres procedentes de 40 centros finalizó en octubre de 1998. Se iba acompar el efecto de una dieta baja en grasas, la administración de THS (diferenciando el uso de estrógeno solo o combinado con progestágeno) o de calcio y vitamina D. Un subgrupo de 8000 mujeres de la rama que reciba THS formaba un estudio aparte (WHI-Memory Impairment). El objetivo era conocer la incidencia de demencia de todo tipo tras el uso de esa terapéutica<sup>77</sup>. La hipótesis que se pretendía probar era si la THS prevenía o retrasaba la aparición de demencia en comparación con placebo. Lamentablemente, toda la Women Health Initiative quedó suspendida en 2002 por las autoridades debido a que se comprobó aumento de incidencia de cáncer de mama, útero y ovario en las mujeres que estaban recibiendo estrógenos.

Han comenzado los ensayos con moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMS) para conocer su efecto sobre la cognición y prevención de demencia. El raloxifeno está siendo investigado, dentro de un ensayo diseñado para conocer su efecto sobre la osteoporosis, para ver si además influye o no sobre la aparición de deterioro cognitivo asociado a la edad o sobre la incidencia de demencia<sup>64</sup>.

Los datos a favor de la relación hormonas sexuales/Alzheimer se siguen acumulando. Recientemente se ha encontrado que, las concentraciones séricas de amiloide beta son paralelas a las de 17-beta-estradiol y testosterona como si estas hormonas controlaran los niveles circulantes de tal péptido<sup>78</sup> cuya elevación indica inicio de la enfermedad<sup>79</sup>. La pérdida de memoria asociada a la edad puede explicarse si la menopausia o la andropausia se acompañan de un aumento de amiloide beta en suero y líquido cefalorraquídeo en el sentido de que tal síntoma sería ya pródromo de enfermedad de Alzheimer. Los niveles bajos de estradiol E<sub>2</sub> endógeno en personas mayores se correlacionan con deterioro cognitivo, conductual y funcional<sup>80</sup>.

## **FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

### **Hipertensión arterial**

Aunque algunos recientes trabajos aseguran que la hipertensión después de los 65 años no está asociada con el Alzheimer ni tiene efectos nocivos sobre la memoria, lenguaje o función cognitiva general<sup>81</sup>, la mayoría de los investigadores están convencidos de que en la patogenia del Alzheimer influye

de forma decisiva la patología vascular y la hipertensión arterial en particular<sup>82</sup>. Los argumentos, de índole epidemiológica, experimental, hemodinámica y hemorreológica, neuroimagen e investigaciones clínicas, dan base racional a la coexistencia y posible interacción entre accidente cerebrovascular y enfermedad de Alzheimer<sup>83</sup>. Toda esa documentación puede consultarse en otro lugar<sup>84</sup>.

La hipertensión produce desmielinización isquémica<sup>85</sup> y pérdida neuronal hipocámpica<sup>86</sup>. Sin caer en la exageración de algunos de considerar el Alzheimer como un trastorno vascular<sup>87</sup>, hay que considerar que la conexión entre hipertensión arterial y Alzheimer puede estar en la angiopatía amiloide que éste produce<sup>88, 89</sup>. ¿Significa todo esto que en la mayoría de los casos de Alzheimer coexisten lesiones vasculares y que ambas patologías tienen un efecto sumativo sobre la intensidad de la demencia? Es más que probable. Un paso firme a favor de que la mayoría de los viejos dementes tienen demencia mixta (Alzheimer y vascular, lo que ya comienza a llamarse demencia neurovascular) lo acaba de dar el Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). Este grupo ha publicado sus primeros resultados<sup>39</sup>. Se trata de un estudio prospectivo multicéntrico de prevalencia e incidencia de demencia en personas mayores de 70 años, de tipo poblacional con base comunitaria, en Inglaterra y País de Gales, cuya estrategia fundamental es realizar necropsias de las personas que fallecen con y sin demencia, estimada mediante el MMSE y examen geriátrico automatizado (AGE-CAT). Los cerebros fueron estudiados siguiendo el protocolo CERAD con ligeras modificaciones (consultar página web [www.mrc-bsu.cam.ac.uk/cfas](http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/cfas)), desconociendo los patólogos los datos clínicos. En este artículo se han presentado los datos necrópsicos procedentes de los primeros 209 sujetos (109 controles sin demencia y 100 dementes). Lo primero que resaltan los autores es la alta frecuencia de lesiones cerebrales propias de demencia sin que tal condición existiera clínicamente en vida. Lo segundo a destacar es la importancia y la frecuencia que tienen la enfermedad cerebrovascular y la angiopatía en la expresión clínica de demencia. Lo tercero llamativo de este estudio es la estrecha relación del estado de demencia con la patología propia de Alzheimer sobre todo con los ovillos neurofibrilares neocorticales. El cuarto hallazgo importante es que en el análisis multivariante no se demuestra que haya un dato neuropatológico concreto que tenga valor alguno para diagnosticar un caso individual. No obstante, el modelo que los autores han construido, basado en la interacción de varios tipos de lesiones, permite diagnosticar correctamente la existencia clínica de demencia en tres de cada cuatro casos. Pero, a su vez, uno de cada cuatro sujetos controles no dementes reúne patología suficiente como para pensar que estaba demente antes de

morir. La lesión vascular que más se encontró en el estudio MRC CFAS fue la patología de pequeño vaso. Aparecía en el 69% de todos los casos, en general asociada a otras lesiones vasculares corticales y subcorticales.

También el estudio MRC CFAS ha prestado atención a la importancia de la angiopatía congófila propia del Alzheimer aportando datos a favor de que hay una interacción entre cambios vasculares y patología del alzheimeriana en la patogenia de la demencia. El hallazgo más importante de este trabajo ha sido que, a igualdad de patología vascular, hay un solapamiento grande de patología entre los dementes y los no dementes, lo cual hace reflexionar sobre la validez de hipótesis simples en la patogenia del Alzheimer y reconsiderar la validez de esquemas diagnósticos. En suma, los hallazgos de este trabajo desafían la aplicación y la operatividad de los criterios diagnósticos convencionales y vigentes de demencia.

En el estudio británico que se comenta, la patología cerebrovascular apareció con más frecuencia que la de enfermedad de Alzheimer. Existían infartos corticales y subcorticales más frecuentes en los dementes que en los no dementes aunque la diferencia fue sólo de un 13% (46% en los dementes y 33% en los no dementes).

En el Nun Study<sup>90</sup> la enfermedad cerebrovascular, sobre todo los infartos lacunares en ganglios basales, aumentaba sustancialmente el riesgo de padecer demencia en las personas que cumplían criterios neuropatológicos de Alzheimer.

A efectos de lo que constituye este epígrafe la cuestión es: si se controlan los factores de riesgo vascular ¿se reduce la prevalencia e incidencia de demencia/Alzheimer? En los últimos años son cada vez más los trabajos en los que se muestra cómo el tratamiento de la hipertensión arterial reduce la aparición de deterioro cognitivo y el riesgo de demencia<sup>91</sup>.

El estudio poblacional finlandés (FINMONICA) demostró que la hipertensión arterial sistólica a los 40-50 años predecía deterioro cognitivo 20-30 años más tarde confirmando hallazgos anteriores (Honolulu-Asia Aging Study, Uppsala Study, Framingham Study y National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study)<sup>92</sup>.

## **Colesterol**

Tras un estudio clínico adecuado y la determinación de lípidos séricos en 106 pacientes demenciados, ingresados en Jewish Home and Hospital, en Manhattan, genotipados para APOE, se les realizó necropsia que demostró que 84 de ellos padecían Alzheimer y 22 no. El colesterol total y el LDL-

colesterol estaba francamente elevado en todo el grupo Alzheimer con correlación positiva entre sus cifras y la intensidad de las lesiones<sup>93</sup>. Esta relación no varió tras el ajuste con respecto al status e4. Esto lleva a considerar que puede haber factores asociados con el metabolismo lipídico en la génesis o desarrollo del Alzheimer. Una cifra de colesterol elevado ( $\geq 6,5$  mmol/L) hacia los 50 años es factor de riesgo de leve deterioro cognitivo hacia los 70, asociada o no a hipertensión arterial<sup>94</sup>.

El conocimiento creciente de las cuatro enfermedades monogénicas que elevan las LDL plasmáticas trae consigo un cierto optimismo de encontrar nuevas vías para aumentar la actividad de los LDLR y disminuir las LDL plasmáticas<sup>95</sup>. Entretanto hay que seguir las orientaciones vigentes sobre programas de detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos<sup>96, 97</sup>.

Hay datos no publicados aún (Breteler, comunicación personal), encontrados en el estudio de Rotterdam que no aprecian relación entre ingesta de grasas y riesgo de demencia.

### **Uso de estatinas**

A lo largo del año 2000 se fueron publicando diversos trabajos que invocaban efectos terapéuticos de las estatinas independientes de su inhibición enzimática crucial de la síntesis de colesterol. Se les adjudicó, entre otros, un efecto inmunomodulador,<sup>98</sup> y anti-inflamatorio<sup>99</sup>, etc. Era lógico que, conociendo el papel tan cualificado que tiene la respuesta inmuno-inflamatorio en la patogenia en el Alzheimer, se estudiara la relación de su prevalencia con el uso de estatinas. Se encontró una menor prevalencia en sujetos que recibían lovastatina y pravastatina<sup>100</sup>. Igualmente se comprobó que las personas de 50 años o más que tomaban estatinas tenían un riesgo considerablemente menor de desarrollar demencia independientemente de la presencia o ausencia de hiperlipemia no tratada o de la administración de agentes hipolipemiantes distintos de las estatinas<sup>10</sup>. Esto ha dado lugar a réplicas<sup>101</sup> pero el uso de las estatinas en neurología ha cobrado nuevos impulsos<sup>102, 103</sup>.

### **Obesidad**

Típicamente se asocia la obesidad con enfermedad cardiovascular e ictus. Pero comienza a demostrarse su relación también con deterioro cognitivo y demencia<sup>104</sup>. La reducción de la ingesta calórica puede prevenir la aparición

de Alzheimer<sup>105</sup>. Se sabe bien que esta disminución en la ingesta es la medida más demostrada para retrasar el envejecimiento cerebral causado por genes que codifican respuestas de estrés inflamatorio y generación de radicales libres. La longevidad genéticamente determinada depende de un receptor de insulina lo que une fenotipo (restricción calórica), con genotipo<sup>106,107</sup>. Las altas dosis de salicilatos corrigen la hiperglucemia, hiperinsulinemia y dislipemia en roedores obesos lo que puede implicar un proceso inflamatorio en la patogenia de la resistencia a la insulina en la obesidad y en la diabetes mellitus tipo 2<sup>108</sup>.

### **Cirugía coronaria**

Ya en 1997 se dijo que las personas que se sometían a cirugía aortocoronaria presentaban un año después deterioro cognitivo<sup>109</sup>. Esta observación se hizo más firme en estudios a cinco años en los que se vió que el deterioro progresaba con el tiempo<sup>110</sup>. Más recientemente se ha observado que tal evolución no varía en relación a que se haya utilizado o no con circulación extracorpórea<sup>111</sup>. Esto contradice las pretendidas ventajas de intervenir sin bomba extracorpórea para prevenir complicaciones cognitivas posteriores<sup>112</sup>.

### **HOMOCISTEINA, FOLATO Y VITAMINAS B**

El interés por los problemas clínicos asociados a niveles altos del aminoácido sulfurado homocisteína y su posible tratamiento mediante terapéutica vitamínica ha crecido enormemente tras las investigaciones de la pasada década y ha llegado a la opinión pública interesada en cuidar su alimentación con regímenes multivitamínicos. La homocisteína es hoy un aminoácido bastante famoso, como dicen Carmel y Jacobsen en el prefacio del documentado libro que han publicado sobre las implicaciones médicas, nutritivas y metodológicas de la homocisteína para la salud y en diversas enfermedades<sup>113</sup>. La determinación de homocisteína sanguínea es una medida de la deficiencia funcional de folato<sup>114</sup>. Está ya bien documentado que una ligera hiperhomocisteinemia se asocia a enfermedad vascular coronaria, cerebral y periférica, enfermedad renal, demencia y Alzheimer, defectos del tubo neural y a otros procesos. Tal es el entusiasmo en los Estados Unidos por el papel preventivo del ácido fólico de defectos de cierre del tubo neural y de enfermedad vascular que la FDA autorizó en 1998 el enriquecimiento de los cereales de la alimentación con 140 microgramos de ácido fólico por 100 gra-

mos junto con 0,5 mg de cianocobalamina. La misma tendencia existe en el Reino Unido. Estos suplementos alimenticios pueden ser coste-efectivos si se demuestra que previenen la enfermedad coronaria y no se diga el Alzheimer<sup>115</sup>.

Teddy Reynolds, neurólogo que ha dedicado más de 30 años al estudio de las relaciones del ácido fólico y el sistema nervioso, ha revisado la cuestión en relación con el envejecimiento<sup>116</sup>. Aparece claro que con la edad va disminuyendo la concentración de folato en suero y en líquido cefalorraquídeo y va aumentando el nivel de la homocisteína plasmática. Todo esto contribuye a la aparente alta incidencia de deficiencia vitamínica en la población geriátrica. Las bajas concentraciones de folato en suero, eritrocitos y líquido cefalorraquídeo y el aumento de la cifra de homocisteinemia está unido a la aparición de depresión y demencia entre los viejos. Pijoán et al. han dado a conocer la influencia del sexo y la edad en la distribución de valores plasmáticos de homocisteína en sujetos sanos encontrando que la función renal y las cifras plasmáticas de folato son determinantes de tal distribución<sup>117</sup>. El incremento de edad, género masculino y defecto de función renal producen hiperhomocisteína<sup>118</sup>.

### *Metabolismo*

La homocisteína, descubierta en 1932, tiene un papel crucial en el metabolismo intermediario de la metionina, uno de los aminoácidos esenciales. Actúa tanto en el proceso de trans-sulfuración, que forma cisteína y extrae sulfuro, como en el de remetilación de homocisteína a metionina que conserva el esqueleto carbónico<sup>113</sup>. Al aclararse el metabolismo de la metionina y de los diversos cofactores que intervienen en el mismo, se comprobó que la elevación de homocisteína podía ser reflejo de deficiencias de diversas vitaminas importantes en esta vía metabólica como la B<sub>6</sub>, cobalamina y ácido fólico. La función renal es esencial en la homeostasis de homocisteína.

Recuerda muy bien Ciriaco Aguirre<sup>119</sup> la necesidad de medir, al mismo tiempo que la B<sub>12</sub>, sus metabolitos (ácido metilmalónico y homocisteína total). Si tales metabolitos son normales, se puede descartar casi con un 100% de certeza el déficit de B<sub>12</sub>. El aumento de metilmalónico, en personas con función renal normal, es altamente específico de carencia de cobalamina especialmente si se normaliza el cabo de 7-15 días de tratamiento vitamínico.

La hiperhomocisteinemia es multicausal: deficiencia de folatos, genotipo, función renal o tiroidea, etc. Si es secundaria al déficit de B<sub>12</sub>, también se normaliza pronto tras tratamiento. La hiperhomocisteinemia es neurotóxica<sup>113</sup>.

### *Homocisteína y Alzheimer*

En 1990 se observó por primera vez una relación directa entre hiperhomocisteinemia y demencia degenerativa primaria<sup>120</sup>. El nivel de homocisteína sérica está elevado en enfermos de Alzheimer tanto con diagnóstico clínico de esta afección<sup>121</sup> como verificado neuropatológicamente, lo que se hizo en el estudio OPTIMA de Oxford<sup>122</sup>.

Sin embargo, son necesarios más estudios longitudinales para determinar la relevancia de la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo de Alzheimer, inicio de los síntomas y progresión de la enfermedad. Lo mismo que para aclarar si hay diferencias entre géneros puesto que hay datos a favor de que la concentración de homocisteína aumenta en las mujeres postmenopáusicas<sup>123</sup>.

Por otra parte, hay mucha bibliografía que afirma que los enfermos de Alzheimer tienen con frecuencia deficiencia de B<sub>12</sub> y bajos niveles de folato, que son altamente interdependientes. Los resultados en general son contradictorios tanto en la estimación de estas deficiencias como en la valoración del beneficio que puede traer corregirlas con suplementos.

En un estudio realizado en Suecia se encontró que, efectivamente, los niveles séricos bajos de B<sub>12</sub> y folato constituyen un factor de riesgo de demencia en general y de Alzheimer en particular por lo que se recomienda vigilar estos parámetros (siempre ambos a la vez) en las personas mayores y corregirlos si es necesario para prevenir la aparición de esta enfermedad<sup>124</sup>.

En 2002 se han publicado los resultados del sempiterno y fecundísimo estudio de Framingham que son muy convincentes para demostrar que la hiperhomocisteína plasmática es un marcado factor de riesgo independiente de demencia y Alzheimer<sup>8</sup>. La cohorte fue estudiada durante ocho años. Un incremento de 5 micromol/L aumentaba el riesgo en un 40%. Este efecto de notable magnitud fue independiente de los niveles de vitamina B. El dato es importante porque está a favor de que el efecto se debe a una acción directa del exceso de homocisteína. En una nota que acompaña a este trabajo<sup>125</sup> se hacen cábalas sobre el mecanismo de este efecto. La homocisteína produce microangiopatía cerebral, disfunción endotelial y estrés oxidativo así como, y esto es lo importante, aumenta la producción de amiloide beta e induce apoptosis. El ácido homocisteico puede originar excitotoxicidad por estimulación de los receptores NMDA. Se repite la recomendación de añadir a la dieta grandes dosis de folato, cobalamina y piridoxina para reducir la homocisteína plasmática y de poner en marcha los debidos ensayos clínicos. Como siempre, hay voces discrepantes que indican que la homocisteína no tiene una acción directa y que su influencia sobre el Alzheimer es a través de enfermedad vascular concomitante<sup>126, 127</sup>.

En una discusión en directo en la web [www.alzforum.com](http://www.alzforum.com) en marzo-abril de 2002 se concluyó que la homocisteína aumenta la vulnerabilidad de las neuronas hipocámpicas al daño excitotóxico, oxidativo y a la toxicidad del amiloide

### *Vitaminas B para los enfermos con Alzheimer*

Parece de sentido común que, si se detectan deficiencias de vitaminas B, debe procederse a su normalización. Lo mismo puede repetirse para normalizar las cifras de homocisteína administrando tales vitaminas. En cuanto a prescribirlas preventivamente siendo normales los datos analíticos, dentro de la medicina basada en la evidencia, hay que esperar resultados de ensayos clínicos pertinentes.

El problema de diagnosticar Alzheimer en personas con deficiencia de cobalamina y folatos es espinoso<sup>121</sup> y está más allá del contenido de este trabajo.

La administración de folatos ha de hacerse durante meses. Su penetración a través de la barrera hematoencefálica es limitada por lo que los tratamientos breves pueden no ser efectivos<sup>116</sup>. Reynolds prefiere las dosis bajas porque las altas no están exentas de riesgo (si hay deficiencia de B<sub>12</sub> o crisis epilépticas). No está aclarado qué formulación de folato es la mejor, si ácido fólico, ácido folínico o metilfolato que es el transportador para que llegue al cerebro. En cuanto a la B<sub>12</sub>, se ha sugerido que las formulaciones farmacéuticas actuales no son las mejores para que pueda ser utilizada por las neuronas y que es mejor administrar glutationilcobalamina<sup>128</sup>.

## **HÁBITOS DE VIDA**

### **Tabaco**

Un meta-análisis realizado en 1991 concluyó que los fumadores de tabaco tenían un riesgo reducido en un 20% de tener Alzheimer<sup>7</sup>. Este dato alborozó a la masa de fumadores. Tal asociación inversa era biológicamente pausable porque la nicotina aumenta la densidad de los receptores nicotínicos cerebrales lo que podría ser beneficioso ante esta enfermedad. Se ha de distinguir entre nicotina y tabaco. Quizá la primera llegue a tener valor terapéutico usada fuera del humo del tabaco. Sin embargo, los estudios de casos incidentes de EURODEM han demostrado sólidamente que el ser fumador en el

momento de inicio de los síntomas de Alzheimer o el haberlo sido con anterioridad multiplica por cinco el riesgo de padecer esta afección<sup>18</sup>. Este riesgo puede estar modulado por el alelo e4<sup>129</sup>. El consumo de tabaco es un factor de riesgo de deterioro cognitivo lo cual es una motivación más para promover el abandono del mismo<sup>130</sup>.

## Alcohol

Un estudio francés, concretamente en la región de la Dordoña y Garona, encontró que el vino tinto de Burdeos protegía frente a la enfermedad de Alzheimer<sup>131</sup>. El riesgo se reducía un 80% entre los bebedores moderados frente a los abstinentes. Se achacó este efecto protector a las propiedades antioxidantes del vino tinto y no al alcohol. En otro estudio londinense se comparó la influencia entre consumidores moderados de alcohol (1-3 cañas de cerveza, 1-3 vasos de vino o una pequeña copa de licor al día) frente a los abstemios y bebedores fuertes. En los moderados no se asociaba la costumbre con deterioro cognitivo aunque tampoco era claro su papel protector<sup>130</sup>.

Dentro de los datos del Framingham Heart Study se apreció que las mujeres que bebían moderadamente (2-4 bebidas al día) tenían mejor rendimiento cognitivo que los abstemios<sup>132</sup>. En los hombres este rendimiento cognitivo superior ocurría entre los que ingerían 4-8 bebidas/día<sup>136</sup>. Estos datos se confirmaron en análisis prospectivo de una historia de consumo de alcohol de 24 años. Esta misma asociación positiva entre consumo moderado de alcohol y superior rendimiento cognitivo en edades mayores se comprobó en el Honolulu-Asia Aging Study<sup>133</sup> y en el estudio de Rotterdam<sup>134</sup>. Así puede afirmarse que el consumo moderado de alcohol cuando menos no es un factor de riesgo de Alzheimer y que su uso social puede ser beneficioso para el enfermo y su cuidador en las fases iniciales de la enfermedad<sup>135</sup>.

## Alimentación, dieta y antioxidantes

Hace años se prestó mucha atención al papel del aluminio en el origen del Alzheimer. Al día de hoy solo cabe afirmar que es prudente mantener el agua potable tan baja en aluminio como sea posible<sup>7</sup>.

La influencia de la dieta alimenticia sobre la incidencia de Alzheimer ha sido muy poco estudiada. Lo más popular es conceder a la combinación de vitamina E, vitamina C, ácido lipoico, coenzima Q10 y glutatión- ingeridas apropiada y conjuntamente – acciones protectoras contra el Alzheimer por

su acción antioxidante<sup>136</sup>. El papel beneficioso de la vitamina E de los alimentos o de los suplementos sigue en auge<sup>137</sup>. Igualmente la prensa divulgadora recomienda el consumo frecuente de manzanas, fresas, zanahorias, frutos cítricos, brocoli, coliflor, berza, frutas secas, ajo, cebolla, verduras, uvas, tomates, calabazas, etc como poderosos agentes antioxidantes. En tiempos se habló del papel protector del consumo del pescado<sup>7</sup>. Ahora se bromea con tomar espinacas, como Popeye, para reparar el DNA envejecido<sup>138</sup>.

Está bien asentada la base racional biológica del uso de multioxidantes en la prevención y tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas<sup>139</sup>. La terapéutica con antioxidantes se recomienda en varias enfermedades neurológicas. MJ Engelhart y col del Erasmus Medical Center en Rotterdam comunicaron en el Congreso Mundial de Alzheimer 2000, celebrado en Washington D.C., que los vegetales ricos en antioxidantes ingeridos en grandes cantidades junto con vitaminas E y C reducían sensiblemente el riesgo de padecer Alzheimer.

No obstante, también aquí hay necesidad de realizar estudios epidemiológicos prospectivos adecuados, para aclarar el papel de la alimentación en el riesgo o protección de Alzheimer. Otro tanto cabe decir de la llamada dieta mediterránea en la prevención de Alzheimer.

### **Actitud existencial**

Como ya se dijo, desde hace 15 años discurre el Nun Study de la mano de David Snowdon, epidemiólogo de la Universidad de Kentucky. Tras estudiar las 678 religiosas en siete conventos, Snowdon y su equipo han comprobado que: el ácido fólico previene el Alzheimer; que, cuando se asocia a infartos lacunares en ganglios basales, tiene mayor intensidad de síntomas; y que la capacidad lingüística juvenil se asocia con menor riesgo de Alzheimer<sup>140,141</sup>. Ahora ha publicado que las monjas que mostraban más emociones positivas en sus autobiografías y en su vida mantienen mejor su lenguaje, movilidad y memoria en edades nonagenarias y centenarias<sup>142</sup>. Snowdon cree que la espiritualidad de estas monjas, la que ellas le enseñaron a él cuando era niño, ayuda a conseguir un envejecimiento saludable sin Alzheimer.

### **Actividades intelectuales, sociales y físicas**

Se había estudiado mucho la influencia de la educación o nivel de estudios sobre la aparición o no de Alzheimer en la vejez pero, entre los factores de

estilo y hábitos de vida, no se había prestado atención hasta hace un año a la participación de cada sujeto en actividades pasivas, intelectuales y físicas durante su vida adulta. Al investigar estas actividades en términos de variedad e intensidad, pudo comprobarse que a mayor actividad correspondía menos riesgo de padecer Alzheimer<sup>143</sup>. Más específicamente, el participar en tareas recreativas reduce el riesgo de padecer esta enfermedad<sup>144</sup> lo que, en parte, ya había comprobado el estudio PAQUID<sup>145</sup>. El mecanismo de esta influencia beneficioso ha de estar en relación con las nociones de reserva cerebral y cognitiva<sup>146</sup>. Otros autores valoraron la actividad cognitiva de las personas en siete aspectos: ver la televisión, leer periódicos, revistas y libros, jugar a naipes o con fichas, hacer crucigramas u otros puzzles y visitar museos. La frecuente participación en estas actividades cognitivamente estimulantes reduce el riesgo de Alzheimer<sup>147</sup>.

### **Neurogénesis: nuevas neuronas también en el cerebro añoso**

Durante toda nuestra vida hay formación de nuevas neuronas (neurogénesis) en el giro dentado del hipocampo, a partir de astrocitos como células madres propias. Esta providencial neurogénesis disminuye muy considerablemente con el envejecimiento. Se ha comprobado en animales que el enriquecimiento ambiental a corto plazo en estímulos físicos y conductuales incrementa el proceso de neurogénesis, y el rendimiento en tests de aprendizaje. Esta respuesta plástica puede ser la explicación del efecto beneficioso de llevar una "vida activa" a que se hacía referencia en el apartado anterior. En ratones viejos de 10 a 20 meses se ha comprobado que la neurogénesis aumenta en hipocampo cinco veces con respecto a controles si viven a largo plazo en tal ambiente enriquecido y que los animales mejoran sensiblemente su aprendizaje, conducta exploratoria y actividad locomotora<sup>148</sup>. Estos sensoriales hallazgos son base para promover entre los adultos-mayores vidas activas física y mentalmente y para cuidar la autoestima<sup>149</sup>. Quizá este mecanismo reparativo de neurogénesis sea la explicación de la asociación reiteradamente comprobada de que a mayor educación, menos Alzheimer.

### **Riesgos laborales**

No se ha encontrado relación entre un oficio o trabajo determinado y la prevalencia de Alzheimer<sup>7</sup>. Una excepción puede estar en la exposición a campos electromagnéticos: motores eléctricos cerca del cuerpo en el caso de

carpinteros, electricistas, maquinistas y costureras. Los campos electromagnéticos pueden alterar la homeostasis cálcica, que favorece la producción de amiloide beta. Probablemente se estudiará también la influencia de las antenas y aparatos de telefonía móvil.

## CONCLUSION

Se puede hacer un intento de síntesis de cuáles son actualmente los factores de riesgo y de protección de enfermedad de Alzheimer. Es lo que se pretende exponer en las tablas 3 y 4, inspiradas en Förstl<sup>150</sup>.

**Tabla 3**

Factores de riesgo de enfermedad de Alzheimer

GENÉTICOS	DEMOGRÁFICOS	MÉDICOS	EPIFENÓMENOS
APOE e4 Trisomía 21 Otros poliformismos (cromosomas 6,9,10 y12) Historia familiar Sexo femenino Etnia	Edad avanzada Nacionalidad Latitud geográfica Cociente intelectual Nivel educativo Reserva cereral Medio rural Dieta sin antioxidantes Actitud existencial	Depresión Menopausia, andropausia Hipertensión arterial Hipercolesterolemia Hiperhomocisteina Deficiencia vitaminas B Obesidad Tabaquismo	Deterioro cognitivo ligero Imagen cerebral preclínica Marcadores biológicos

**Tabla 4**

Factores protectores de enfermedad de Alzheimer

GENÉTICOS	DEMOGRÁFICOS	MÉDICOS	EPIFENÓMENOS
APOE e2, e3 Otros polimorfismos Factores de riesgo cardiovascular genéticos y ambientales Gerontogenes	Nacionalidad Latitud geográfica Cociente intelectual Nivel educativo Reserva cerebral Medio urbano Dieta con antioxidantes Actitud existencial Alcohol	Menarquía Hormonas sexuales Normalidad de: tensión arterial, colesterolemia, homocisteinemia, B12 y folatos.	Normalidad de memoria en edad avanzada Id. de imagen cerebral Id. de marcadores biológicos.

¿Cabe hacer recomendaciones prácticas, breves y concretas para eliminar factores de riesgo y promover factores de protección? Garry Small, de la Universidad de California, hacía indicaciones de este tipo a los oyentes de la BBC Radio Four's el 7 de agosto de 2002. Las presento aquí a mi manera:

Haga una alimentación baja en grasas, coma frutas y vegetales antioxidantes y cereales enriquecidos en vitaminas B. Tome un vaso de vino al día.

Participe en actividades recreativas y educativas intelectualmente estimulantes, haga vida social y realice ejercicio físico todos los días.

Aprenda a estimular sus neuronas con técnicas específicas.

Evite el estrés que es enemigo de la memoria.

Controle su tensión arterial, colesterol, homocisteína, ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> y azúcar.

Cuando se haga sexagenario y tenga fallos de memoria no lo achaque a su edad. Consulte a su médico.

## Bibliografía

1. Mayeux R, Small S. Finding the beginning or predicting the future? *Arch Neurol* 2000; 57: 783-784.
2. Thompson PM, Cannon TD, Narr KL, van Erp T, Poutanen VP, Huttunen M et al. Genetic influences on brain structure. *Nature Neurosciences* 2001;4: 1253-1258.
3. Daffner RK, Scinto LFM. Early diagnosis of Alzheimer's disease. An introduction. En: *Early diagnosis of Alzheimer's disease*. LFM Scinto, KR Daffner (eds) Humana, Totowa 2000, pp 1-27.
4. Martínez Lage JM, Moya M. Factores de riesgo de enfermedad de Alzheimer. En *Alzheimer 2001: teoría y práctica*. JM Martínez Lage, M Moya (eds). Aula Médica, Madrid 2001, pp. 33-58.
5. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological Review* 2001;81:741-766.
6. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002;297:353-356.
7. Jorm A. Risk factors for Alzheimer's disease. En *Dementia*, second edition. J O'Brien, D Ames, A Burns (editores). London, Arnold 2000, pp 383-390.
8. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002;346:476-483.
9. Simons M, Keller P, Dichgans J, Schulz JB. Cholesterol and Alzheimer's disease. Is there a link. *Neurology* 2001;57:1089-1093.
10. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356: 1627-1631.
11. Martínez Lage P, Hachinski V, Martínez Lage JM. Senilidad cerebral evitable: la importancia de eludir las enfermedades cerebrovasculares demenciante. En *Envejecimiento cerebral y Enfermedad*. JM Martínez Lage, V Hachinski (editores). Madrid, Triacastela 2001, pp 351-373.

12. Harman D. Alzheimer's disease: role of aging in pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;959:384-395.
13. Newell KL, Silver MH, Perls TT, Hedley-Whyte ET. What centenarians teach us about clinical neuropathology. En *Envejecimiento cerebral y Enfermedad*. JM Martínez Lage, V Hachinski (editores). Madrid, Triacastela 2001, pp 32-46.
14. Launer L, Hofman A. Frequency and impact of neurologic diseases in the elderly of Europe. *Neurology* 2000; 54 (Suppl 5):S1-S40.
15. Miech RA, Breitner JCS, Zandi PP, Khachaturian AS, Anthony JC et al. Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women. The Cache County study. *Neurology* 2002;58:209-218).
16. Rocca WA. Dementia, Parkinson's disease and stroke in Europe: a commentary. *Neurology* 2000; 54 (Suppl 5):538-540.
17. Martínez Lage JM. Memoria, vejez y la controvertida etiqueta diagnóstica de leve deterioro cognitivo. En *Alzheimer 2002: teoría y práctica*. JM Martínez Lage, M Berthier (eds). Aula Médica, Madrid 2002, pp. 43-74.
18. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Lettenneur L, Ott A, Amaducci LA et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology* 1999;52:78-84.
19. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Lettenneur L, Ott A, Amaducci LA et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology* 1999;52:78-84.
20. Evans D., Ganguli M, Harris, Kawas C, Larson EB. Women and Alzheimer. *Alzheimer Disease and Related Disorders* 1999;13:187-189.
21. Esler WP, Wolfe MS. Review. A portrait of Alzheimer secretases-new features and familiar faces. *Science* 2001;293:1449-1454.
22. Farrer LA. Intercontinental epidemiology of Alzheimer disease. A global approach to bad gene hunting. *JAMA* 2001; 285:796-798.
23. Hendrie HC, Ogunniyi A, Hall KS, Baiyewu O, Unverzagt FW Gureje O et al Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities, Yoruba residing in Ibadan, Nigeria and African American residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA* 2001; 285:739-747.
24. Myers AJ, Goate AM. The genetics of late-onset Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol* 2001;14:433-440
25. Different letters. Incidence of dementia and Alzheimer disease in Nigeria and the United States. *JAMA* 2001;285:2448-2449.
26. Stephenson J. Racial barriers may hamper diagnosis, care of patients with Alzheimer disease. *JAMA* 2001; 286:779-780.
27. Launer LJ, Fraiglioni L, Anderson K, Breteler MMB, Copeland RJM, Dartigues JF et al. Regional differences in the incidence of dementia: EURODEM collaborative analysis. En *Alzheimer's disease and related disorders. Etiology, pathogenesis and therapeutics*. K Iqbal, DF Swaab, B Winblad, HM Wisniewski (editores). Chischester, Jhon Wiley 1999, pp 353-355.
28. Roses A. Sense and susceptibility. *Odyssey* 1999;5:35-39.
29. Martínez Lage JM. Significado de la variación genética apolipoproteína E en la enfermedad de Alzheimer. *Med Clin (Barc)* 1999; 113:449-451
30. Artiga MJ, Bullido MJ, Frank A. Risk for Alzheimer's disease correlates with trascrptcional activity of the APOE gen. *Hum Mol Genet* 1998;7:1887-1889.
31. Li Y-J, Scott WK, Hedges DJ, Zhang F, Gaskell PC et al. Age at onset in two common degenerative diseases is genetically controlled. *Am J Hum Genet* 2002;70:985-993.

32. Barber M, Whitehouse PJ. Susceptibility testing for Alzheimer's disease: race for the future. *The Lancet Neurology* 2002;1: 36-37.
33. WR. Snowden DA, Kemper SJ, Mortimer JA, Greiner LH, Wekstein DR, Markesbery L. Linguistic activity in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life: findings from the Nun Study. *JAMA* 1996;275:528-532.
34. Whalley LJ, Starr JM, Athawes R, Hunter D, Pattle A, Deary IJ. Childhood mental ability and dementia. *Neurology* 2000;55:1455-1459.
35. Letteneur L, Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Ott A, Copeland JRM et al. Education and the risk for Alzheimer's disease: sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. *Am J Epidemiol* 2000;151:1064-1071.
36. Martínez Lage JM, Martínez-Lage P. Educación, reserva cerebral y factores de riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer. *Med Clin (Barc)* 2001; 116:418-421.
37. Katzman R. Education and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:13-20.
38. Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, Muñoz DG. An autopsy-verified study of the effect of education on degenerative dementia. *Brain* 1999;122:2309-2319.
39. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community based population in England and Wales. *Lancet* 2001;357:169-175.
40. Schofield PW, Logrosino G, Andrew HF, Albert S, Stern Y. An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia. *Neurology* 1997;49:30-37.
41. Borestein Graves A, AB, Mortimer JA, Bowen JD, McCormick WC, McCurry SM et al. Head circumference and incident Alzheimer's disease. Modification by apolipoprotein E. *Neurology* 2001;57:1453-1460.
42. Gurwitz et al. Gurwitz D, Chapman J, Weizman A. Head circumference and incident Alzheimer's disease: Modification by apolipoprotein E. *Letter. Neurology* 2002;58:1440.
43. Schofield P, Mosesson RE, Stern Y, Mayeux R. The age at onset of Alzheimer's disease and an intracranial area measurement. A relationship. *Arch. Neurol.* 1995;52:189-195.
44. Coffey CE, Saxton JA, Ratcliff G, Bryan RN, Lucke JF. Relation of education to brain size in normal aging. Implications for the reserve hypothesis. *Neurology* 1999;53:189-196.
45. Jenkins R, Fox NC, Rossor AM, Harvey RJ, Rossor MN. Intracranial volume and Alzheimer disease. Evidence against the cerebral reserve hypothesis. *Arch Neurol* 2000;57:220-224.
46. MacLulich AMJ, Fergusson KJ, Deary IJ, Seckl JR, Starr JM, Wardlaw JM. Intracranial capacity and brain volumes are associated with cognition in healthy elderly people men. *Neurology* 2002;58:169-174.
47. Edland SD, Xu Y, Plevak M, O'Brien PO, Tangalos EG et al. Total intracranial volume: normative values and lack of association with Alzheimer's disease. *Neurology* 2002;58:272-274.
48. Cummings JL, Vinters HV, Cole GM, Khachaturian ZS. Alzheimer's disease. Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve and treatment opportunities. *Neurology* 1998;51 (Sup 1):2-17.
49. Drachman D. Hat size, brain size, intelligence, and dementia. *Neurology* 2002;58:156-157.
50. Thompson PM, Cannon TD, Narr KL, van Erp T, Poutanen V-P et al. Genetic influences on brain structures. *Nature Neurosciences* 2001;4:1253-1258.
51. Moceri VM, Kukull WA, Emanuel I, Van Belle G, Larson EB. Early life risks factors and the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2000;54:415-420.
52. Hall KS, Gao S, Unverzagt FW, Hendrie HC. Low education and childhood rural residence. Risk for Alzheimer's disease in African Americans. *Neurology* 2000;54:95-99.

53. Ganguli M, Dodge HH, Chen P, Belle S, DeKosky ST. Ten year incidence of dementia in a rural elderly US community population. The MOVIES Project. *Neurology* 2000;54:1109-1116.
54. Helmer C, Damon D, Letenneur L, Fabrigoule C, Barberger-Gateau P, Lafont S et al. Marital status and risk of Alzheimer's disease. A French population-based cohort study. *Neurology* 1999;53:1953-1958.
55. Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, Maytan M, Winblad B. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000;355:1315-1319.
56. Dawson DV, Welsh-Bohmer KA, Siegler IC. Premorbid personality predicts level of rated personality change in patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2000;14:11-19.
57. Conde JL. Factores de riesgo y personalidad premórbida en la enfermedad de Alzheimer: un estudio preliminar. *Rev. Mult Gerontol* 1999;9:200-207.
58. Rabins P, Pearlson G. Depression-induced cognitive impairment. En *Dementia* (second edition) J O'Brien, D Ames, A Burns. London, Arnold 2000, pp 789-798
59. Mehta KM, Ott A, Kalmijn S, Slooter AJC, Van Duijn CM, Hofman A et al. Head trauma and risk of dementia and Alzheimer's disease. The Rotterdam Study. *Neurology* 1999;53:1959-1962.
60. Muñoz D. Neuroinflamación en la enfermedad de Alzheimer. En *Alzheimer XXI: Ciencia y Sociedad*. JM Martínez Lage, ZS Khachaturian (editores). Barcelona, Masson 2001, pp 175-186.
61. Jones RW. Inflammation and Alzheimer's disease. *Lancet* 2001;358:436-437 (ver también páginas 455 y 461).
62. Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997;48:626-632.
63. Aisen P, Schafer K, Grundman M, Farlow J, Sano M. Results of a multicenter trial of rofecoxib and naproxen in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging* 2002;23 1S: S429,1569.
64. Martínez Lage JM, Oliveros-Cid A, Martínez-Lage P. Estrógenos y enfermedad de Alzheimer: bases, promesas y realidades. *Med Clin (Barc)* 2000;114:747-755.
65. Maruyama H, Toji H, Harrington CR, Sasaki K, Izumi Y, Ohuma T et al. Lack of an association of estrogen receptor a gene polymorphism and transcriptional activity with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000;57:236-240.
66. Farrat A-K, Khedr EM, Abdel-Aleem H. Effect of surgical menopause on cognitive functions. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13:193-198.
67. Paganini Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer disease in women. *Am J Epidemiol* 1994;3:256-261.
68. Brenner DE, Kukull WA, Stergachis A, Van Belle G, Bowen JD, Mc Cormick WC et al. Postmenopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1994;3 262-267.
69. Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK, Dunn ME, Buckwalter J. Estrogen replacement therapy in older women. *Arch Neurol* 1994;51:896-900.
70. Mortel K, Mayor J. Lack of postmenopausal estrogen therapy and the risk of dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995;7:334-337.
71. Paganini Hill A, Henderson VW. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer's disease. *Arch Intern Med* 1996;19:2213-2217.
72. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B et al. Effect of estrogen during menopause on risk and age of onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;9025:429-432.

73. Kawas C, Resnick S, Morrison A, Brookmeyer R, Corrada M, Zonderman A et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997;6:1517-1521.
74. Baldereschi M, Di Carlo A, Lepore V, Braco L, Maggi S, Grigoletto F et al. Estrogen-replacement therapy and Alzheimer's disease in the Italian Longitudinal Study on Aging. *Neurology* 1998;4:996-1002.
75. 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;53:965-970.
76. Slooter AJ, Bronzoba J, Witterman JCM, Van Broeckhoven C, Hofman A, Van Duijn CM. Estrogen use and early onset Alzheimer's disease: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:779-781.
77. Shumaker SA, Rebousin BA, Espeland MA, Rapp SR, McBee WL, Dailey M et al. The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *Control Clin Trials* 1998;6:640-621.
78. Gandy S, Almeida OP, Fonte J. Chemical andropause and amyloid- $\beta$  peptide. *JAMA* 2001;295:2195-2196.
79. Mayeux R, Tang MX, Jacobs DM. Plasma amyloid- $\beta$  peptide and incipient Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999;46:412-416.
80. Senanarong V, Vannasaeng S, Pongvarin N, Ploybutr U, Udompuntharak S et al. Endogenous estradiol in elderly individuals. *Arch Neurol* 2002;59:385-389.
81. Posner HB, Tang M-X, Luchsinger J, Lantigua R, Stern Y, Mayeux R. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology* 2002;58:1175-1181.
82. De la Torre J, Hachinski V, editores. Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1997;826.
83. De la Torre J, Hachinski V, editores. Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1997;826.
84. Martínez Lage JM, Martínez -Lage P, Moya M. Hacia la prevención de la enfermedad de Alzheimer. En *Envejecimiento cerebral y Enfermedad*. JM Martínez Lage, V Hachinski (editores) Madrid, Triacastela 2001, pp 157-173.
85. Tuhim S, Levine SR. Hypertension + MRI changes = impaired cognition. *Editorial. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:690-691.
86. Kril JJ, Harding AJ, Halliday GM. Patients with vascular dementia due to microvascular pathology have significant hippocampal neuronal loss. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:747-751.
87. De la Torre J. Alzheimer disease as a vascular disorder. Nosological evidence. *Stroke* 2002;33:1152-1162.
88. Vinters HV. Cerebral amyloid angiopathy: a microvascular link between parenchymal and vascular dementia. *Ann Neurol* 2001;49:691-692.
89. Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy and dementia. Two amyloids are worse than one. *Neurology* 2002;58:1587-1588.
90. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. *JAMA* 1997;277:813-7.
91. Forette F, Seux ML, Staedden JA. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-51.
92. Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, Laasko MP, Hallikainen M, Alhainen K et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment. A population-based study. *Neurology* 2001;56:1683-1689.

93. Lesser G, Kandiah K, Linbow LS, Likourezos A, Breuner B, Marin D et al. Elevated serum total and LDL cholesterol in very old patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:138-145.
94. Kipiveltto M, Helkala EL, Laakso MO, Hanninen T, Hallikainen M, Alhainen K, Soininen H, Tuomilehto J, Nissinen A. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *British Medical Journal*, 2001;322(7300):1447-51.
95. Goldstein JL, Brown MS. The cholesterol quartet. *Science* 2001;292:1310-1312.
96. Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
97. Lauer MS, Fontanarosa PB. Updated Guidelines for cholesterol management. *JAMA* 2001;285:2508-2509.
98. Kwar B, Mulhaupt F, Myit S, Macht F. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nature Medicine* 2000;6:1399-1402.
99. Chawla A, Barak Y, Nagy L, Liao D, Tontonoz P, Evans RM. PPAR-gamma dependent and independent affects macrophage-gene expression in lipid metabolism and inflammation. *Nature Medicine* 2001;7:48-52.
100. Wolozin B, Kellman W, Rousseau P, celesia GG, Siegel G. Decrease prevalence of alzheimer disease associated with 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000;57:1439-1443.
101. Muldoon MF. Report on statins and dementia disputed. *Arch. Neurol* 2001;58:1166-1167.
102. Cucchiara B, Kasner SE. Use od statins in CNS disorders. *J. Neurol Sci* 2001;187:87.
103. Golomb BA. Statins and dementia. *Arch Neurol* 2001;58:1169-1170.
104. Trakas K. Oh PI, Singh S, Risebrough N, Shear NH. The health status of obese individuals in Canada. *Internat J Obes Realt Metab Disord*. 2001 May;25(5):662-668.
105. Lee CK, Weindruch R, Prolla TA. Gene expression profile of the ageing brain in mice. *Nature Genetic*. 2000 Jul;25(3):294-297.
106. Gems D. Ageing. Yeast longevity gene goes public. *Nature* 2001 mar 8;410:154-155.
107. Tissenbaum HA, Guarente L. Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *Nature* 2001;410:227.
108. Young M, Kostantopoulos N, Lee J, Hansen L, Li Z-W, Kain M, Shoelson SE. Reversal obesity and diet induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of IKKbeta. *Science* 2001;293:1673-1677.
109. McKhann GM, Goldsborough MA, Borowicz et al. Cognitive outcome after coronary artery by-pass: one-year prospective study. *Ann Thorac Surg* 1997;63:510-515.
110. Selnes OA, Royall RM, Grega Ma, Borowicz LM, Quaskey S, McKhann GM. Cognitive changes 5 years after coronary by-pass grafting: is there evidence of late decline? *Arch Neurol* 2001;58:598-604.
111. Van Dijk D, Jansen EWL, Hijman R, Nierich AP, Diephuis JC et al. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery. A randomized trial. *JAMA* 2002;287:1405-1412.
112. Kark DB, Newman MF. Protecting the brain in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2002;287:1448-1450.
113. Carmel R, Jacobsen DW. Homocysteine in health and disease. Cambridge, Cambridge 2001, pp.510.
114. Reynolds EH. Benefits and risks of folic acid to the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:567-571.

115. Tice JA, Ross E, Coxson PG, Rosenberg I, Weistein MG, Hunink MGM et al. Cost-effectiveness of vitamin therapy to lower plasma homocysteine levels for the prevention of coronary heart disease. Effect of grain fortification and beyond. *JAMA* 2001;286:936-943.
116. Reynolds EH. Folic acid, ageing, and dementia. *BMJ* 2002;324:1512-1515.
117. Pijoán JI, Irigoien I, Aguirre C.). Intervalos de referencia poblacional y determinantes de la homocisteína plasmática. *Med Clin (Barc)* 2001;117:487-491.
118. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999;345:407-413.
119. Aguirre C. Reflexiones acerca del diagnóstico de la carencia de vitamina B12. *Med Clin (Barc)* 2001;116:457-458.
121. McCaddon A, Davies G, Hudson P, Tandy S, Cattell H. Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychol* 1998;13:235-239.
122. McCaddon A, Hudson P, Davies G, Hughes A, Williams JHH, Wilkinson C. Homocysteine and cognitive decline in healthy elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001;12:309-313.
123. Clarke R, Smith AD, Jost K, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12 and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:1449-1455.
124. Fernández-Miranda C, de la Calle M, Bris JM, Muelas M, Gómez P, Díaz-Rubio P. Influencia de la menopausia en la concentración plasmática de homocisteína. *Med Clin (Barc)* 2001;116:206-208.
125. Wang H-X, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Vitamin B<sub>12</sub> and folate in relation to development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;56:1188-1194.
126. Loscalzo J. Homocysteine and dementia. *N Engl J Med* 2002;346:466-468.
127. Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Relation between plasma homocysteine and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;14:7-12.
128. Miller JW, Green R, Mungas DM, Reed BR, Jagust WJ. Homocysteine, vitamin B<sub>6</sub>, and vascular disease in AD patients. *Neurology* 2002;58:1471-1475.
129. McCaddon A, Regland B, Hudson P, Davies G. Functional vitamin B<sub>12</sub> deficiency and Alzheimer disease. *Neurology* 2002;58:1395-1399.
130. Caermelli D, Swan GE, Reed T, Schellenger GD, Christian JC. The effect of Apolipoprotein e4 in the relationships of smoking and drinking to cognitive function. *Neuroepidemiology* 1999;18:125-133.
131. Cervilla JA, Prince M, Man A. Smoking, drinking and incident cognitive impairment: a cohort community based study included in the Gospel Oak project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:622-626.
132. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in Bordeaux area. *Rev Neurologique* 1997;153:185-192.
133. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, Silbershatz H, Wolf PA. Alcohol consumption and cognitive performance in the Framingham Heart Study. *American J. Epidemiol* 1999;150:580-589.
134. Galanis DJ, Joseph C, Masaki KH, Petrovich H. A longitudinal study of drinking and cognitive performance in elderly Japanese American men: The Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Public Health* 2000;90:1254-1259.
135. Ruitenberg A, van Swieten JC, Witterman JCM, Metha KM, van Duijn C et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam Study. *Lancet* 2002;359:281-286.
136. Wiscott R, Kopera-Frye K, Seifert L. Possible consequences of social drinking in the early stages of Alzheimer disease. *Geriatric Nurs* 2001;22:100-105.

137. Prasad KW, Cole WC, Hovland AR, Prasad KC, Nahremi P, Kumar B et al. Multiple antioxidants in the prevention and treatment of neurodegenerative disease analysis of biologic rationale. *Curr Op Neurol* 1999;12:761-770.
138. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Wilson RS. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol* 2002;59:1125-1132.
139. Packer L, Colman C. *The antioxidant miracle*. New York John Wiley 1999.
140. Delanty N, Dichter MA. Antioxidant therapy in neurologic disease. *Arch Neurol* 2000;57:1265-1270.
141. Snowdon D. *Aging with grace*. Kentucky, Bantam, 2001
142. Snowdon D. *678 monjas y un científico*. Planeta, Barcelona, 2001
143. Danner DD, Snowdon DA, Friesen WV. Positive emotions in early life and longevity: findings from the nun study. *The Journal of Personality and Social Psychology*, may 2001.
144. Friedland RP, Fritsch T, Smyth KA, Koss E, Lerner AJ et al. Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:3440-3445.
145. Scarmeas N, Levy G, Tang M-X, Manly J, Stern Y. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001;57:2236-2242
146. Fabrigoule C, Letenneur L, Dartigues JF, Zarrouk M, Commenges D et al. Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. *J AM Geriatr Soc* 1995;43:485-490.
147. Mortimer, JA. Brain reserve and the clinical expression of Alzheimer's disease. *Geriatrics* 1997;52:550-553.
148. Wilson, RS, Mendes CF, Barnes LL, Schneider JA, Evans DA, Bennett DA.. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA* 2002;287:742-747.
149. Kempermann G, Gast D, Gage FH. Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. *Ann Neurol* 2002;52:135-143.
150. McKhann GM. New neurons for aging brains. *Ann Neurol* 2002;52:133-134.
151. Förstl H. What is Alzheimer's disease? En *Dementia*, second edition. J. O'Brien, D Ames, A Burns (editores). London, Arnold 2000, pp 371-382.