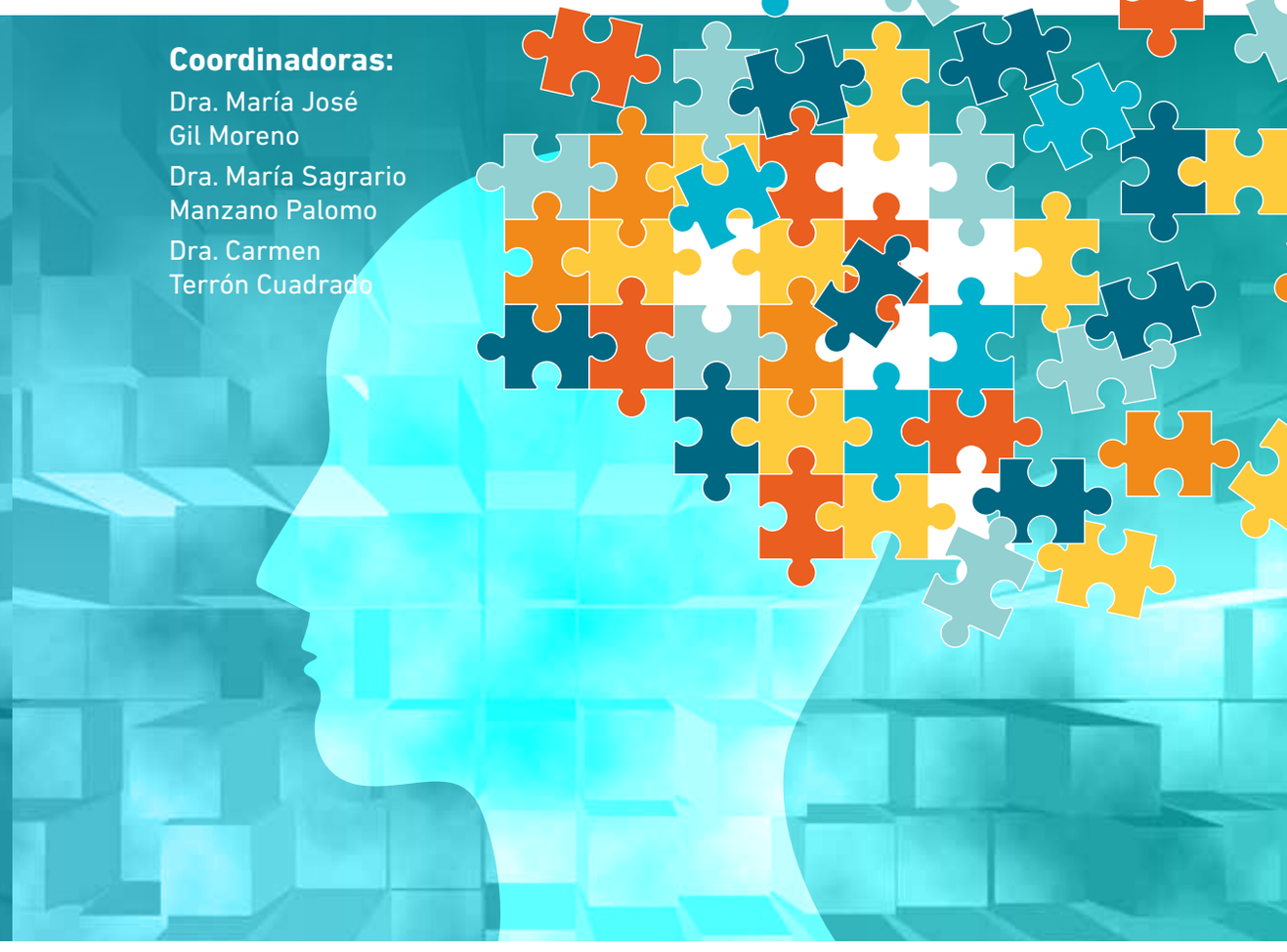


DOCUMENTO DE CONSENSO

Coordinadoras:

Dra. María José Gil Moreno

Dra. María Sagrario Manzano Palomo

Dra. Carmen Terrón Cuadrado

PREVENCIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO Y LA DEMENCIA

Con el Aval Científico de la Sociedad Española de Neurología

SEN Sociedad Española de Neurología

Material destinado a profesional sanitario

Patrocinado por:

ALTER MÉDICA

Consenso SEN Prevencion DC y demencias_Octubre.2023

DOCUMENTO DE CONSENSO

Coordinadoras:

Dra. María José Gil Moreno

Coordinadora del Grupo de Estudio de Neurogeriatría, Sociedad Española de Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid

Dra. María Sagrario Manzano Palomo

Sección de Neurología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. Profesora Asociada de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Secretaria del Grupo de Neurogeriatría de la SEN

Dra. Carmen Terrón Cuadrado

Unidad de Deterioro Cognitivo, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Nuestra Señora del Rosario, Hospital Universitario Sanitas La Zarzuela, Madrid. Vocal del Grupo de Neurogeriatría de la SEN

PREVENCIÓN DEL DETERIORO COGNITIVO Y LA DEMENCIA

Autores:

Dr. Alfonso Delgado Álvarez

Fundación para la Investigación Biomédica del Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid

Dra. Miriam Eimil Ortiz

Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Torrejón, Madrid

Dr. Guillermo García Ribas

Servicio de Neurología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Dra. María José Gil Moreno

Coordinadora del Grupo de Estudio de Neurogeriatría, Sociedad Española de Neurología. Servicio de Neurología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid

Dr. Marcos Llanero Luque

Servicio de Neurología y Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario Ruber Juan Bravo, Madrid

Dra. María Sagrario Manzano Palomo

Sección de Neurología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid. Profesora Asociada de Medicina, Universidad Complutense de Madrid. Secretaria del Grupo de Neurogeriatría de la SEN

Dr. Alberto Marcos Dolado

Servicio de Neurología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid

Dr. Jordi Matías-Guiu Antem

Servicio de Neurología, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid

Dra. Carolina Ochoa López

Unidad de Deterioro Cognitivo, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Nuestra Señora del Rosario, Hospital Universitario Sanitas La Zarzuela, Madrid

Dr. Norberto Rodríguez Espinosa

Unidad de Neurología de la Memoria y Conducta, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. Profesor Asociado en la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna, Tenerife

Dr. Mario Salas Carrillo

Servicio de Geriatría, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid

Dra. Carmen Terrón Cuadrado

Unidad de Deterioro Cognitivo, Servicio de Neurología, Hospital Universitario Nuestra Señora del Rosario. Hospital Universitario Sanitas La Zarzuela, Madrid. Vocal del Grupo de Neurogeriatría de la SEN

Dra. Alba Vieira Campos

Unidad de Memoria, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

© IMC INTERNATIONAL MARKETING & COMMUNICATION, S. A.

Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

ISBN: 978-84-19457-72-1
Depósito Legal: M-28588-2023

Ni el propietario del copyright, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

Índice

Prólogo. Dra. María José Gil Moreno	5
Introducción. Dra. María José Gil Moreno	7
1. Prevención de la demencia. Dra. María José Gil Moreno	9
Mecanismos de prevención de la demencia	9
Factores de riesgo modificables y no modificables	10
2. Factores de riesgo potencialmente modificables	13
Factores de riesgo vascular. Dr. Jordi Matias-Guiu Antem y Dr. Alfonso Delgado Álvarez	13
Actividad física. Dra. Carmen Terrón Cuadrado	16
Nutrición. Dr. Guillermo García Ribas	23
Trastornos de la sensopercepción. Dra. Miriam Eimil Ortiz	28
Trastornos psiquiátricos y del sueño. Dr. Norberto Rodríguez Espinosa	31
Contaminación y tóxicos. Dr. Marcos Llanero Luque	35
Traumatismo craneoencefálico. Dra. Carolina Ochoa López	38
Cognición y actividad social. Dra. Alba Vieira Campos	42
Deprescripción de fármacos y prevención de la demencia. Dr. Mario Salas Carrillo	46
3. Estudios de intervención basados en prevención en demencias. Evidencia proporcionada por los estudios. Dr. Alberto Marcos Dolado	51
4. Guías de prevención en demencia. Dra. María Sagrario Manzano Palomo, Dra. Carmen Terrón Cuadrado y Dr. Alberto Marcos Dolado	57
Metodología	57
Factores de riesgo de demencia	57
Factores de riesgo modificables atribuibles en cada franja de edad para la demencia	64
5. Resumen de recomendaciones específicas	67
Prevención de la demencia	67
Factores de riesgo potencialmente modificables	68
Actividad física	68
Nutrición	69
Trastornos de la sensopercepción	70
Trastornos psiquiátricos y del sueño	71
Contaminación y tóxicos	71
Traumatismo craneoencefálico	71
Cognición y actividad social	72
Deprescripción de fármacos y prevención de la demencia	73
Evidencia proporcionada por los estudios	73
6. Bibliografía recomendada	75

Prólogo

Apreciados colegas:

Tengo el honor de presentaros el primer Documento de Consenso en Deterioro Cognitivo y Demencias del Grupo de Estudio de Neurogeriatría de la Sociedad Española de Neurología. Este es el primer proyecto de este tipo de nuestro grupo en el que hemos contado con la participación de neurólogos con un especial interés científico en el campo de las demencias, centrado en medidas de prevención.

El formato que se ha propuesto es dinámico, actualizado y con recomendaciones específicas, basado en las principales guías de prevención.

Este Documento de Consenso está dirigido a neurólogos, geriatras, psiquiatras, médicos de Atención Primaria y a todos los profesionales de la salud que en su práctica diaria deban proporcionar medidas específicas centradas en prevención del deterioro cognitivo.

Me gustaría manifestar mi más sincera gratitud a todas las personas y entidades que han colaborado en el desarrollo de este Documento: autores colaboradores que han trabajado con ilusión en la redacción de sus capítulos, con magníficos resultados, a laboratorios Alter y a la editorial IM&C, cuya labor en el proceso de elaboración del mismo ha sido extraordinaria. Gracias a la Sociedad Española de Neurología por todas las facilidades y entusiasmo que ha mostrado.

Para mí ha sido un orgullo y un privilegio poder trabajar con mis compañeros, queridos y admirados, en este Documento. Muchas gracias a todos.

Dra. María José Gil Moreno
Coordinadora del Grupo de Estudio de Neurogeriatría,
Sociedad Española de Neurología. Servicio de Neurología,
Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid

Introducción

Dra. María José Gil Moreno

La demencia, un síndrome clínico que se caracteriza por un déficit cognitivo que representa una pérdida respecto a un nivel previo y que interfiere actividades de la vida diaria y el funcionamiento social, supone uno de los mayores desafíos globales para la salud y la atención social en el siglo XXI.

La demencia plantea uno de los mayores retos de salud pública debido al rápido envejecimiento de la población. En todo el mundo, alrededor de 50 millones de personas tienen demencia. A medida que la edad de la población mundial aumenta, lo hace el número de personas que viven con demencia: cada año hay casi 10 millones de casos nuevos, y se prevé que el número total llegue a 82 millones en 2030 y 152 millones en 2050.

La demencia es una causa importante de discapacidad y dependencia y tiene un impacto significativo no solo en los pacientes sino también en los cuidadores, las familias, las comunidades y la sociedad. Conlleva un aumento de los costes para los Gobiernos, las comunidades, las familias y los pacientes y una pérdida de productividad para las economías. Casi el 85 % de los costes están relacionados con la atención familiar y social. Muchos de los sistemas de salud carecen de recursos para responder a las necesidades actuales relacionadas con la demencia. Así pues, el envejecimiento de la sociedad y el consiguiente aumento de la prevalencia de la demencia probablemente tendrán importantes consecuencias para la atención de las personas con demencia y el apoyo a las familias afectadas.

Durante mucho tiempo se ha considerado que la demencia no se puede prevenir ni tratar, pero se han logrado progresos alentadores. Muchas de sus manifestaciones son manejables, y aunque la enfermedad subyacente no es curable, el curso podría modificarse con un manejo adecuado de la misma. Las intervenciones y la atención disponibles pueden mejorar la trayectoria de los síntomas y la capacidad de la familia para hacerles frente y, así, poder modificar parcialmente el curso de la demencia.

Estudios recientes han demostrado una relación entre el desarrollo del deterioro cognitivo y la demencia con factores de riesgo relacionados con el estilo

de vida, como la inactividad física, el consumo de tabaco, las dietas poco saludables y el uso nocivo del alcohol. Ciertas condiciones médicas están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar demencia, incluidas la hipertensión, diabetes, hipercolesterolemia, obesidad y depresión. Otros factores de riesgo potencialmente modificables son el aislamiento social y la escasa estimulación cognitiva. La existencia de estos factores de riesgo potencialmente modificables significa que la prevención de la demencia es posible mediante un enfoque de salud pública, que incluya la implementación de intervenciones clave que retrasan o ralentizan el deterioro cognitivo o la demencia.

Actuar ahora en la prevención e intervención en la demencia mejorará enormemente la atención de las personas afectadas y sus familias, y por lo tanto de la sociedad.

1 Prevención de la demencia

Dra. María José Gil Moreno

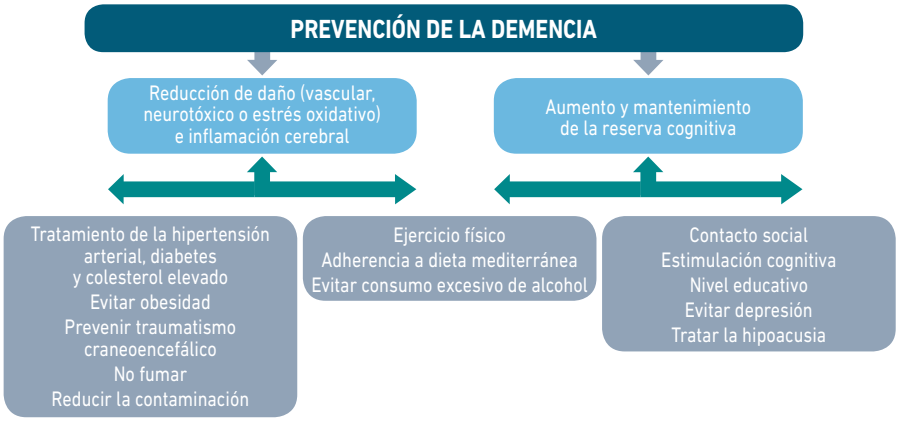
MECANISMOS DE PREVENCIÓN DE LA DEMENCIA

Se han descrito varios posibles mecanismos cerebrales para mejorar o mantener la reserva cognitiva y reducir factores de riesgo potencialmente modificables en la demencia (Livingston, 2017). Por un lado, la prevención de la demencia se basa en reducir el daño neuropatológico mediado por patología β-amiloide o tau, el daño vascular e inflamatorio y el estrés oxidativo. En este grupo se englobarían factores de riesgo vascular y reducir el consumo de tóxicos, entre otros. Por otro, existiría una serie de mecanismos que mejorarían y mantendrían la reserva cognitiva, como tratar la pérdida de audición y la depresión, favorecer el contacto social y una estimulación cognitiva adecuada.

La figura 1 muestra un resumen de los mecanismos sugeridos que vinculan los factores de riesgo potencialmente modificables con la demencia:

- El daño vascular a nivel cerebral aumenta el riesgo no solo de lesiones micro y macrovasculares, sino también de atrofia y neurodegeneración. El estrés oxidativo y la inflamación están asociados con el depósito de β-amiloide (Casserly, 2004).
- La diabetes y el síndrome metabólico están asociados con la aterosclerosis y el infarto cerebral, y la toxicidad mediada por glucosa causa anomalías microvasculares y neurodegeneración (Qiu, 2014).
- La elevación del colesterol HDL podría proteger contra el riesgo vascular y la inflamación que acompaña a la patología β-amiloide en el deterioro cognitivo leve (Parbo, 2017).
- La práctica de ejercicio en la edad media de la vida se asocia con un riesgo reducido de demencia. Se postula que el ejercicio tiene un efecto neuroprotector, podría reducir el peso y el riesgo de diabetes, mejorar la función cardiovascular, disminuir la glutamina o mejorar la neurogénesis hipocampal.
- Fumar aumenta la materia particulada del aire y tiene efectos vasculares y tóxicos. De manera similar, la contaminación del aire podría actuar a través de mecanismos vasculares (Livingston, 2020).

Figura 1. Posibles mecanismos cerebrales para estrategias preventivas en la demencia

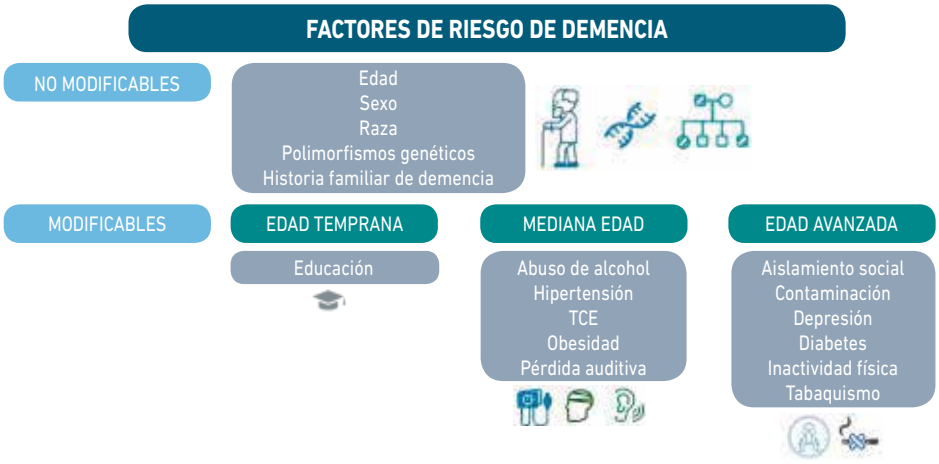


Fuente: adaptada de Livingston G, *et al.*, The Lancet Comissions, 2020.

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES Y NO MODIFICABLES

Los factores de riesgo son aquellas situaciones o condiciones que aumentan la probabilidad de desarrollar la enfermedad. Clásicamente se consideran marcadores de riesgo aquellos factores de riesgo no modificables, y se reserva la consideración de factores de riesgo propiamente dichos a los que sí son modificables (figura 2).

Figura 2. Factores de riesgo no modificables y modificables en demencia



TCE: traumatismo craneoencefálico.

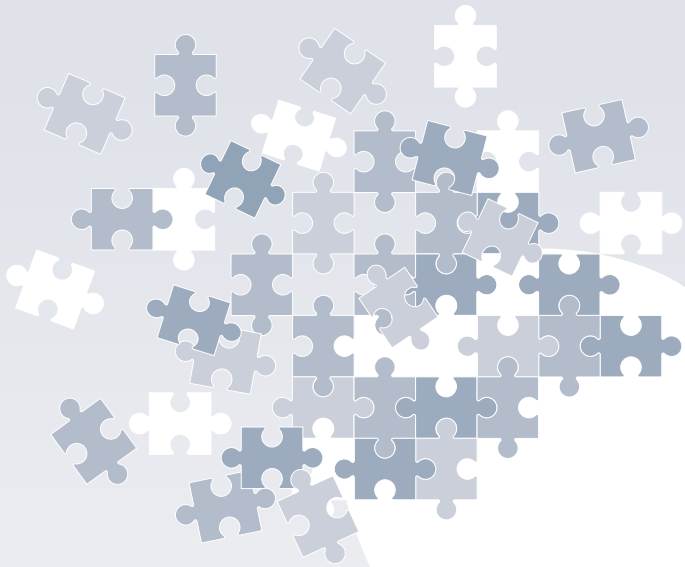
Fuente: Viñuela F. Factores de riesgo en la Enfermedad de Alzheimer. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018. Guía oficial de práctica clínica en demencias.

Los factores de riesgo no modificables para la demencia incluyen edad, género, raza, polimorfismos genéticos e historia familiar:

- La edad constituye el primer y más importante marcador de riesgo. La incidencia y prevalencia de la demencia aumenta progresivamente y de forma directa con el envejecimiento, tal como demuestran los estudios epidemiológicos.
- Otro marcador de riesgo es el sexo: por causas todavía no completamente dilucidadas, la incidencia es ligeramente mayor en mujeres, y la prevalencia, muy dependiente de la mayor mortalidad global en varones, es tres veces mayor.
- En el caso de la enfermedad de Alzheimer (EA) hereditaria (menos del 1 % de todos los casos), el patrón de herencia es autosómico dominante y está relacionada con formas de inicio en edad temprana y vinculadas a tres genes: proteína precursora de amiloide (APP), presenilina 1 (PSEN1) y presenilina 2 (PSEN2). La asociación entre el gen APOE y la EA está también claramente establecida. Hay tres polimorfismos de este gen: el alelo ε3 es el más frecuente en población caucásica. El alelo ε4 aumenta el riesgo, mientras que el alelo ε2 es un factor protector.

Se han descrito 12 factores de riesgo modificables que pueden aparecer en diferentes etapas de la vida (Livingston, 2020): bajo nivel educativo en infancia, presencia de hipertensión, obesidad, pérdida de audición, traumatismo craneoencefálico y abuso de alcohol en edades medias de la vida, y tabaquismo, depresión, inactividad física, aislamiento social, diabetes y contaminación del aire en edades avanzadas. Todos estos factores pueden contribuir a aumentar el riesgo de demencia.

La intervención sobre los factores de riesgo modificables de la demencia constituye en el momento actual una de las alternativas más eficaces para la prevención activa de la misma y la reducción de su incidencia (Livingston, 2020; WHO, 2019). Se estima que la mitad de los casos de demencia se puede atribuir a doce factores de riesgo potencialmente modificables, por lo que una reducción de entre un 10 % y un 25 % en dichos factores de riesgo podría potencialmente prevenir entre 1,1 y 3,0 millones de casos de demencia en el mundo, un esfuerzo que parece que ya está dando resultados en determinados países.



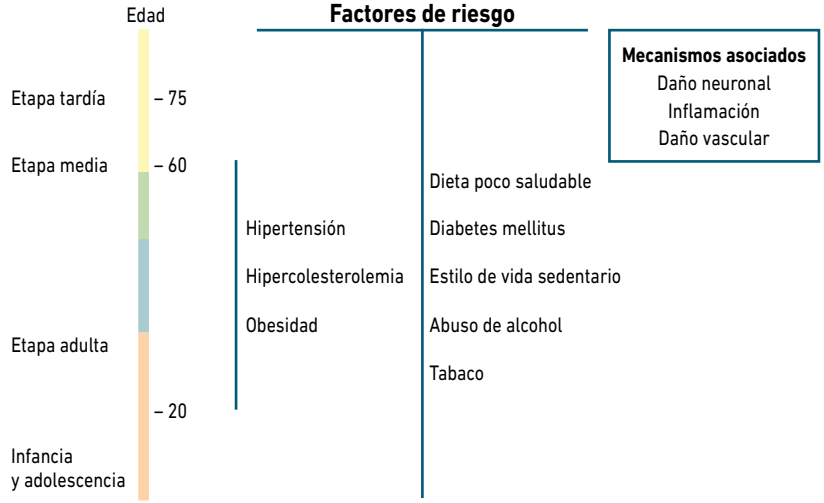
2 Factores de riesgo potencialmente modificables

FACTORES DE RIESGO VASCULAR

Dr. Jordi Matías-Guiu Antem y Dr. Alfonso Delgado Álvarez

La asociación entre factores de riesgo vascular y desarrollo de deterioro cognitivo y demencia es bien conocida desde hace años. En concreto, destacan como factores de riesgo la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus, la hipercolesterolemia y el sobrepeso (figura 3).

Figura 3. Factores de riesgo vascular y desarrollo de deterioro cognitivo y demencia



Fuente: elaboración propia.

Hipertensión arterial

La presencia de HTA se ha relacionado de distintas formas con el desarrollo de deterioro cognitivo y demencia en función de la edad de la persona. Durante los

años correspondientes a la edad media de la vida, la HTA se ha asociado con un mayor riesgo de padecer demencia en etapas más tardías de la vida. El aumento de presión arterial en la edad adulta, seguido de una disminución posterior en la presión arterial en etapas más avanzadas de la vida, ha sido descrito como un patrón de personas en desarrollo de demencia.

Más del 30 % de los pacientes que padecen HTA presentan deterioro cognitivo leve. Si bien los resultados sobre reducción de la HTA en la edad adulta avanzada y la tercera edad en relación con el deterioro cognitivo y la demencia son controvertidos, la HTA es un factor modificable.

Existen distintas formas de disminuir la HTA, siendo las primeras medidas que se deben tomar las relacionadas con el estilo de vida, como son: seguir una dieta saludable, mantener un peso saludable y practicar ejercicio regularmente. A nivel farmacológico, los principales medicamentos para tratar la HTA siguen varios mecanismos de acción, entre los que se encuentran la inhibición de la enzima convertidora de la angiotensina o de los receptores de angiotensina II, bloqueadores de canales de calcio, inhibidores adrenérgicos y diuréticos.

Diabetes

La presencia de diabetes en etapas tardías de la vida se ha asociado también a un aumento del riesgo de padecer demencia. Aunque los mecanismos por los cuales podrían relacionarse ambos eventos son múltiples, el pobre control de la glucosa se ha relacionado con un peor rendimiento cognitivo y un mayor declive cognitivo.

La diabetes puede suponer un factor de riesgo de forma directa o de forma indirecta, a través de complicaciones secundarias como nefropatía, retinopatía, dificultades de audición y enfermedad cardiovascular, siendo todas ellas factores de riesgo para la demencia.

La posible reducción del riesgo de padecer demencia en relación con el tratamiento de la diabetes muestra resultados heterogéneos. Sin embargo, algunos estudios basados en modelos de mediación sugieren que el tratamiento de factores asociados a la diabetes, tales como la hipertensión y altos niveles de colesterol, podrían mediar el riesgo a desarrollar demencia. Asimismo, existen fármacos antidiabéticos con efectos pleiotrópicos actualmente en investigación por un potencial efecto positivo a nivel cognitivo.

Colesterol elevado

Dentro de los factores modificables, el alto nivel de colesterol es uno de los factores de riesgo vasculares clave. Estudios epidemiológicos y metaanálisis parecen confirmar la relación entre dislipemia y el riesgo de demencia. Introducir cambios en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico son las principales formas de abordar los altos niveles de colesterol. La pérdida de peso y la restricción de grasas saturadas (principalmente de origen animal) en la dieta contribuyen a su disminución. A nivel farmacológico, el medicamento de primera elección son las estatinas.

Al igual que en los riesgos anteriormente nombrados, los estudios en la literatura no han podido establecer una relación directa entre el tratamiento del colesterol y la disminución en el desarrollo de demencia, si bien a nivel correlacional algunos fármacos para tratar el colesterol elevado parecen enlentecer el declive cognitivo en algunos casos.

Sobrepeso y obesidad

Son factores de riesgo de un amplio abanico de enfermedades. Al mismo tiempo, su incidencia está creciendo, especialmente en países occidentales. Tanto el sobrepeso como la obesidad suponen un factor de riesgo para la salud de forma directa e indirecta a través de diversas complicaciones médicas asociadas y factores cardiovasculares citados, como la hipertensión, la diabetes y los niveles elevados de colesterol.

Una revisión sistemática con metaanálisis reciente mostró un aumento del riesgo de padecer demencia asociado a la presencia de obesidad en la vida adulta. La pérdida de peso podría contribuir indirectamente a la reducción del riesgo de desarrollar deterioro cognitivo al mejorar diferentes factores metabólicos ligados a la patogénesis del deterioro cognitivo y la demencia. Si bien los beneficios de la pérdida de peso voluntaria están estrechamente relacionados con los beneficios del ejercicio físico, algunos estudios sugieren que, en personas obesas, la pérdida de peso intencionada podría mejorar la ejecución en algunas tareas cognitivas. Asimismo, recientemente se están encontrando asociaciones entre sarcopenia y obesidad sarcopénica con la función cognitiva y el ulterior riesgo de demencia.

ACTIVIDAD FÍSICA

Dra. Carmen Terrón Cuadrado

En los últimos años hemos dado importantes pasos en el conocimiento de la prevención de la demencia, así como en el concepto de reserva cognitiva, recientemente renovado por Hachinski (capacidad acumulada, dinámica, interactiva, desarrollada a lo largo de la vida, para resistir daños físicos, emocionales o sociales). Esta extraordinaria capacidad del cerebro para rechazar el daño se construye a lo largo de la vida de diversas maneras. A día de hoy, sabemos que la actividad física (AF) es una de ellas. Son bien conocidos los beneficios directos para la salud que proporciona la realización de AF, como la disminución del riesgo de numerosas patologías, como la demencia y la patología cerebrovascular. Por otro lado, el sedentarismo se encuentra entre los factores principales de riesgo de demencia: es responsable de un 20 % de casos de demencia en Europa y EE. UU. en algunas series. Debemos mirar más allá de la AF como modulador de factores de riesgo vascular: la evidencia epidemiológica pone de manifiesto que aproximadamente solo la mitad de los efectos protectores de la AF podrían explicarse sobre la base de su efecto sobre los factores de riesgo vascular.

La importancia de la AF para la salud global se tradujo en la elaboración de unas recomendaciones por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) revisadas en 2022 (tabla 1).

Tabla 1. Actividad física para adultos de 18 a 64 años: recomendaciones de la OMS

- Deberían realizar **actividades físicas aeróbicas moderadas durante al menos 150 a 300 minutos**; o bien **actividades físicas aeróbicas intensas durante al menos 75 a 150 minutos**; o una combinación equivalente de actividades moderadas e intensas a lo largo de la semana.
- También deberían realizar **actividades de fortalecimiento muscular** moderadas o más intensas que ejerciten todos los grupos musculares principales **durante dos o más días a la semana**, ya que tales actividades aportan beneficios adicionales para la salud.
- Pueden prolongar la actividad física aeróbica moderada **más allá de 300 minutos**; o realizar actividades físicas aeróbicas intensas durante más de 150 minutos; o una combinación equivalente de actividades moderadas e intensas a lo largo de la semana **para obtener beneficios adicionales para la salud**.
- Deberían **limitar el tiempo dedicado a actividades sedentarias**. La sustitución del tiempo dedicado a actividades sedentarias por actividades físicas de cualquier intensidad (incluidas las de baja intensidad) es beneficiosa para la salud.
- Para ayudar a reducir los efectos perjudiciales de los comportamientos más sedentarios en la salud, todos los adultos y los adultos mayores deberían tratar de incrementar su actividad física moderada a intensa por encima del nivel recomendado.

Fuente: elaboración propia a partir de WHO, 2022.

El sedentarismo como factor de riesgo

El sedentarismo es uno de los principales factores de riesgo de enfermedades no transmisibles y posee un efecto negativo sobre la salud y la calidad de vida. Los datos actuales demuestran que un 27,5 % de la población mundial es sedentaria, porcentaje que ha aumentado un 5 % en los últimos países de rentas más altas, posiblemente en relación con la existencia de empleos más sedentarios y el uso del transporte personal motorizado, con un claro sesgo de género en detrimento de la mujer (la diferencia entre sexos en estos países es mayor del 10 %).

Un metaanálisis publicado en 2020 confirma la asociación entre la conducta sedentaria y el riesgo de demencia: en comparación con los individuos no sedentarios, las personas con hábitos de vida insuficientemente activos presentan un riesgo 30 % mayor. Teniendo esta evidencia en cuenta, se establecen una serie de recomendaciones: evitar el sedentarismo todo lo posible; limitar el tiempo de sedentarismo a menos de dos horas al día; levantarse y moverse tras 30 minutos de sedestación ininterrumpida y aumentar el tiempo diario de AF ligera (caminar, permanecer de pie) a 2 horas cada día, sustituyendo esta actividad por el tiempo de sedentarismo.

Actividad física como factor protector

En general, los estudios observacionales que relacionan la realización de AF con la cognición o el riesgo de desarrollo de demencia o deterioro cognitivo son muy complejos, dadas las características de la AF como variable estadística, por su diversidad, su carácter no dicotómico ni cuantificable. A pesar de ello, la evidencia de beneficio de la AF sobre el riesgo de demencia queda patente en numerosos estudios observacionales, revisiones sistemáticas, metaanálisis y revisiones paraguas.

La abrumadora evidencia únicamente se ve ensombrecida por la duda relacionada con la "causalidad inversa": las alteraciones cognitivas preclínicas presentes en las enfermedades neurodegenerativas podrían afectar a la realización de AF de un individuo. En los últimos años, la mayoría de los estudios observacionales han variado sus diseños y puesto en marcha mecanismos estadísticos para intentar evitar esta posibilidad. Destacamos una reciente publicación con revisión sistemática y metaanálisis cuyo diseño está dirigido a evitar la causalidad inversa

(Iso-Markku P, *et al*., Br J Sports Med. 2022). Los autores seleccionaron estudios con pacientes en la edad media de la vida, con seguimientos más prolongados (de más de 20 años en varios casos), con valoración cognitiva objetiva y con un estudio específico de aquellos estudios de mayor calidad. La evidencia de esta revisión apoya la AF como factor protector modificable de demencia, con una disminución del riesgo entre los grupos de mayor versus menor AF de aproximadamente el 20 % (RR: 0,79-0,82), ajustado según diversos factores de riesgo vascular, socioeconómicos, educativos y de características de los estudios.

Con datos derivados del *English Longitudinal Study of Aging*, en 2022 se analizaron trayectorias vitales de AF durante 6 años y su efecto sobre el desarrollo posterior de demencia en una cohorte de más de 8.800 individuos. En comparación con los individuos que mantienen una baja AF, los que mantienen una actividad moderada o elevada, pero también los que mejoran su nivel de AF (incluso en edades medias de la vida) disminuyen su riesgo de demencia. Los datos analizados procedentes del UK Biobank (casi 400.000 individuos) demostraron una relación entre periodos prolongados de sedentarismo en el tiempo de ocio con un mayor riesgo de demencia, especialmente en pacientes más jóvenes (≤ 60 años), y que, reemplazando 30 minutos cada día de ese tiempo de sedentarismo por el mismo tiempo de realización de AF, disminuía el riesgo entre un 7 % y un 18 % (mayor beneficio con AF de mayor intensidad). Este beneficio era más probable en individuos portadores de ApoE4. El efecto dosis-respuesta queda patente en el estudio longitudinal de Petermann-Rocha realizado en la misma cohorte. Los datos de este no solo mostraron una relación entre la AF, evaluada mediante acelerómetro, y un menor riesgo de demencia, sino también que este efecto era mayor en niveles de AF más altos. En cualquier caso, es asimismo destacable que la disminución de riesgo era evidente en cualquier intensidad y duración de AF, incluso en aquellos que realizaban la mitad de las recomendaciones de la OMS. Los individuos activos podrían retrasar el inicio de la demencia hasta en 12 años frente a los sedentarios.

Otros estudios han demostrado la validez y eficacia de la realización de otros tipos de AF como prevención del deterioro cognitivo, incluyendo la relacionada con la actividad laboral, actividad agrícola, tareas domésticas, AF de baja intensidad, actividad deportiva grupal y taichí.

En los estudios de intervención, los problemas metodológicos expuestos en el apartado anterior se ven agravados, con frecuencia, por muestras de pequeño tamaño, seguimientos de corta duración y variables subjetivas de valoración.

A pesar de la heterogeneidad, una revisión sistemática y metaanálisis, que seleccionó estudios de intervención mediante AF en cognición, demostró beneficios de intervenciones como el entrenamiento aeróbico y de resistencia aislados o en combinación (entrenamiento multicomponente) en intervenciones de al menos 45 minutos de duración y de intensidad moderada/vigorosa.

Actividad física: mecanismos de acción

Uno de los hallazgos más novedosos en este campo lo constituye el concepto *interacción músculo-cerebro*. El músculo esquelético (ME) es considerado actualmente como un órgano de señalización endocrina; la contracción muscular desencadena la secreción de sustancias con efecto auto, para y endocrino. Se denominan *mioquinas* las sustancias secretadas por el ME, en función del volumen, intensidad y frecuencia de la AF. El concepto exerquinas es más amplio, y comprende todas las sustancias (péptidos y µRNA) liberadas en respuesta al ejercicio desde el ME y otros órganos en vesículas extracelulares hacia la circulación. Estas últimas ejercen un efecto sistémico (sobre diversos parámetros: temperatura, tensión arterial, pH, hipoxia) y un efecto cerebral (p. ej., sobre la función hipocampal, bien de manera directa o a través del aumento de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, en sus siglas en inglés). La tabla 2 resume los principales factores relacionados con la AF.

Tabla 2. Principales factores relacionados con la actividad física

FACTOR	Lugar de producción	Acción	Mecanismos neurobiológicos
BDNF	Plaquetas Células endoteliales vasculares Cerebro (astrocitos y microglía) Músculo	Promueve el uso de glucosa mediante la regulación de la secreción de insulina Atraviesa la BHE Incrementa la oxidación de ácidos grasos Estimula la biogénesis mitocondrial Disminuye las citoquinas proinflamatorias	Esencial para el desarrollo, mantenimiento y supervivencia neuronal Precisa para la neurogénesis adulta (giro dentado hipocampal) Incrementa la complejidad dendrítica y promueve el crecimiento de espinas dendríticas Facilita la potenciación a largo plazo (LTP)

Continúa

Tabla 2. Principales factores relacionados con la actividad física *(continuación)*

FACTOR	Lugar de producción	Acción	Mecanismos neurobiológicos
IGF-1	Hígado Músculo esquelético	Estimula el metabolismo de carbohidratos y lípidos a través de su acción sobre la insulina y la GH Igual que el VEGF	Promueve la neurogénesis adulta en el giro dental hipocampal (en parte induciendo angiogénesis) Incrementa la complejidad dendrítica y promueve el crecimiento de espinas dendríticas
VEGF	Músculo esquelético Pulmones Cerebro	Estimula el crecimiento vascular y la reparación tisular, contribuyendo al mantenimiento del aporte de oxígeno y mejorando el rendimiento en resistencia	Promueve la neurogénesis adulta en el giro dental hipocampal (en parte induciendo angiogénesis)
Irisina/FNCD5	Músculo esquelético (mioquina)	FNCD5 es un precursor de la irisina FNCD5: proteína transmembrana expresada en el músculo bajo control de PGC1α	Efecto principal sobre la mitocondria La irisina estimula la expresión de BNDF en el hipocampo (atraviesa la BHE) Incrementa la plasticidad sináptica
Catepsina B	Músculo esquelético (mioquina)	Proteína lisosomal relacionada con la expresión de PGC1α	Aumento de la expresión de BDNF Implicada en la señalización de muerte celular mitocondrial mediante la regulación de la liberación de moléculas proapoptóticas
Cetona B-hidroxibutirato	Hígado	El ejercicio aeróbico prolongado produce la liberación de cuerpos cetónicos	Estimula la expresión de BDNF en el hipocampo (atraviesa la BHE) Puede promover la estabilidad de redes neuronales, así como una mayor actividad cerebral

Continúa

Tabla 2. Principales factores relacionados con la actividad física *(continuación)*

FACTOR	Lugar de producción	Acción	Mecanismos neurobiológicos
Lactato	Células musculares	Durante la glicólisis, cuando la demanda de ATP y oxígeno excede el aporte (glicólisis anaerobia) (implicado en el ciclo de Krebs) y ayuda a la generación de energía mitocondrial mediada por carbohidratos desde la glicólisis e incrementa la flexibilidad metabólica	Fuente de energía cerebral, atraviesa la BHE Proporciona precursores para la síntesis de glutamato (implicado en el mantenimiento de LTP) Incrementa los niveles cerebrales de BDNF y VEGF Posible mecanismo epigenético mediante la lactilación de histonas inducida por lactato, estimulando la expresión de genes M2like (fenotipo antiinflamatorio) en macrófagos M1 (fenotipo proinflamatorio)
IL-6	Músculo esquelético	Actúa como un sensor de energía, produciendo un aumento en los índices de oxidación lipídica y contribuyendo a la producción hepática de glucosa durante el ejercicio con una consecuente mejora de la sensibilidad a la insulina	Aumenta la expresión de citoquinas antiinflamatorias (IL10) y disminuye la de factores proinflamatorios (Il1β y TNFα)
Biogénesis mitocondrial y actividad enzimática antioxidante	Tejidos periféricos y cerebro	Mayor eficiencia en la utilización de energía y mejora el rendimiento en resistencia Retrasa el desarrollo de fatiga central	Disminuye las ROS Facilita el aclaramiento de amiloide vía BHE y sistema glinfático Inhibe la activación de la microglía y reduce el estrés oxidativo y la inflamación en hipocampo y córtex
Dopamina/5HT	Cerebro	Liberados durante la actividad física en hipocampo, corteza prefrontal, estriado y mesencéfalo	**Dopamina:** memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva en CPF; esencial para LTP y formación de memoria a largo plazo en hipocampo (promueve la neurogénesis adulta en el giro dentado)

Continúa

Tabla 2. Principales factores relacionados con la actividad física *(continuación)*

FACTOR	Lugar de producción	Acción	Mecanismos neurobiológicos
Dopamina/5HT			**5HT:** papel crucial en la regulación de la neurogénesis adulta en el hipocampo (probablemente relacionado con BDNF). Contribuye al aprendizaje asociativo, el control conductual y la flexibilidad cognitiva Control motor Aprendizaje

BHE: barrera hematoencefálica; BNDF: factor neurotrófico derivado del cerebro; CPF: córtex prefrontal; GH: hormona del crecimiento; ROS: especies reactivas de oxígeno; TNF: factor de necrosis tumoral; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

En BLANCO: factores relacionados con el metabolismo glucídico y lipídico; en GRIS: factores de crecimiento; en VERDE: factores relacionados con estrés oxidativo; en AMARILLO: factores relacionados con la inflamación; en AZUL: neurotransmisores.

Fuente: elaboración propia.

Los mecanismos por los cuales la AF puede ejercer un efecto beneficioso en el cerebro se podrían dividir en:

1. **Efecto indirecto.** Mejora la condición física cardiorrespiratoria, así como factores de riesgo vascular como la HTA, la obesidad, el control lipídico y glucémico. La AF aeróbica produce un incremento en el capacidad vital forzada (FVC) en ancianos sanos. El ejercicio regular y el mejor estado físico cardiorrespiratorio se relacionan con la disminución de marcadores de inflamación general probablemente mediada por citoquinas; además, la AF puede estimular la polarización de la microglía hacia el fenotipo antiinflamatorio. El ejercicio regular aumenta las defensas antioxidativas, la actividad de la superóxido dismutasa y de la glutatión perioxidasa. La AF favorece la plasticidad mitocondrial, su biogénesis y respiración, así como la capacidad antioxidante, la afinidad mitocondrial por el oxígeno y el rendimiento aeróbico.

2. **Efecto directo.** La AF favorece la angiogénesis, sinaptogénesis, el crecimiento y la supervivencia neuronal, incrementando la plasticidad e integridad de la BHE. Existe una relación positiva entre la AF y el volumen hipocampal de manera más consistente en los estudios. Asimismo, la AF regular puede

atenuar la pérdida de volumen hipocampal asociada a la edad. Este efecto protector parece ser mayor en portadores de ApoE4. Estudios realizados en modelos animales han demostrado que la AF puede disminuir los niveles de β-amiloide mediante un mecanismo no aclarado, pudiendo tener relación con el factor neurotrófico derivado del cerebro (BNDF).

NUTRICIÓN

Dr. Guillermo García Ribas

Definiciones

La tradición popular ha considerado, con mayor o menor evidencia científica (por lo general, con ninguna evidencia científica), que determinados alimentos "eran buenos para..." (p. ej.: nueces o pasas –sobre todo con rabo– para la memoria; tomates para la próstata; naranja, papaya o aguacate para el estreñimiento), por lo que alimentación y salud están íntimamente relacionados. Sin embargo, no hay una regulación clara del uso de alimentos o sus derivados en materia de salud. Así mismo, no hay una definición única de estos términos que se recogen en la tabla 3.

Tabla 3. Definiciones de alimentos y suplementos nutricionales

Tipo de alimento	Definición
Alimento	Cualquier sustancia (excepto el tabaco) procesada, semiprocesada o cruda que se utiliza para el consumo humano (Glosario de la Organización Panamericana de la Salud –OMS–).
Alimento funcional	Nutriente consumido como parte de una dieta normal pero que aporta uno o más ingredientes activos que tienen efectos fisiológicos o que mejoran la salud. Los alimentos funcionales que se presentan como alimentos a los que se les añaden determinados nutrientes o sustancias beneficiosas para la salud en general de la población (p. ej.: leche o zumos enriquecidos en vitaminas, minerales, fitosteroles y ácidos grasos esenciales) se denominarían alimentos enriquecidos. Cuando un alimento funcional se dirige específicamente al mantenimiento de la salud o la prevención de enfermedades, se puede denominar nutracéutico.
Alimento de uso médico (AUME)	Formulación equilibrada de macronutrientes (lípidos, glúcidos y proteínas) y micronutrientes (vitaminas, oligoelementos, minerales) diseñada para emplearse en el manejo dietético de enfermedades en las que se haya demostrado un déficit nutricional específico o un cambio significativo en algún aspecto médico. Su uso es, por lo general, complementario a una dieta normal.

Continúa

Tabla 3. Definiciones de alimentos y suplementos nutricionales *(continuación)*

Tipo de alimento	Definicion
Fitoterápicos	Sustancias que se encuentran en plantas y que pueden ser comercializadas enteras (hojas, tallos o raíces preparados de diversas maneras para su ingesta y cuya composición es variable entre cada toma), como extractos no controlados (preparación sin condiciones de control de la concentración de los componentes) o como extractos controlados (la formulación es precisa y la proporción de componentes conocida, por lo que pueden considerarse medicamentos). No todos los fitoterápicos tienen que ser naturales (pueden obtenerse en laboratorio, sintéticos) o crudos (pueden ser procesados).
Probióticos	Microorganismos vivos que proporcionan beneficios para la salud tomados en cantidades adecuadas (medidas por lo general en exponencial de unidades formadoras de colonias –CFU– por unidad de volumen o masa). Son especies que forman parte natural de la flora intestinal humana.

Fuente: elaboración propia.

Cambios en la alimentación

Un metaanálisis de estudios observacionales mostró que la adherencia a un patrón de alimentación saludable se asocia con un riesgo menor de demencia (Yasshine, 2022). Recientemente, se han publicado los resultados de un ensayo clínico de 3 años de duración en individuos obesos mayores de 65 años con antecedentes familiares positivos de demencia. El seguimiento de la dieta MIND (del inglés, *Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay*), que combina aspectos nutricionales de dietas seguidas en el Mediterráneo y dietas para el control de la HTA, no alcanzó diferencias significativas con el grupo dieta libre y recomendaciones generales para el control ponderal (Barnes, 2023).

El cambio en la dieta, generalmente asociado a otras intervenciones dirigidas a mejorar la salud cardiovascular y evitar el aislamiento social, ha sido evaluado en 3 estudios clínicos: PreDIVA (inglés), MAPT (francés) y FINGER (finlandés). Solamente este último obtuvo resultados significativamente positivos.

Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos de intervención multimodal (WW-FINGERS: *world wide*-FINGERS) adaptados a la diversidad en alimentación y cultura de diversos países y entornos. Dentro del proyecto de intervención nutricional español, PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), se investigó el efecto sobre la cognición de la dieta mediterránea suplementada

con aceite crudo de oliva virgen extra (al menos una cucharada sopera diaria) y frutos secos (mezcla diaria de 15 g de frutos secos crudos) en población cognitivamente normal, pero con un elevado índice de riesgo cardiovascular. Tras 4 años de intervención nutricional, se observó una positividad en 2 medidas cognitivas y una tendencia a la mejoría del rendimiento cognitivo global.

Suplementos nutricionales

Diversos estudios han mostrado que en la EA hay una disminución de nutrientes esenciales para la sinaptogénesis a pesar de una alimentación normal. Aunque se haya demostrado experimentalmente que determinados elementos presentes en la alimentación juegan un importante papel en el mantenimiento tisular del sistema nervioso, no parece que suplementando la ingesta diaria con alguno de ellos, de forma aislada, en una persona que realiza una dieta adecuada, se obtenga un impacto sensible en la prevención del deterioro cognitivo. Las guías basadas en la evidencia de la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) resumen las siguientes recomendaciones (Volkert, 2015):

1. No se recomienda el uso de suplementos de ácidos grasos omega-3 poli-insaturados (PUFA) para la prevención de la progresión del deterioro cognitivo. El ensayo clínico OPAL, aleatorizado de 2 años de duración, diseñado específicamente para investigar el efecto sobre la cognición de los ácidos grasos preparados en cápsulas diarias que contenían 200 mg de ácido eicosapentanoico (EPA) y 500 mg de ácido docosahexanoico (DHA), no mostró diferencias significativas en las escalas utilizadas para valorar memoria y función ejecutiva.

2. No se recomienda el uso de suplementos de vitamina B1 (tiamina o su derivado, la benfotiamina), vitamina B_6, vitamina B_{12} (y sus derivados glutationil cobalamina –GSCbl– y N-acetil cisteinil cobalamina –NACCbl– comercializados como Betrinac®) o ácido fólico. Un ensayo clínico demostró que la suplementación con B_6, B_{12} y fólico disminuye los niveles de homocisteína, pero no altera la progresión en pacientes con deterioro leve-moderado tipo Alzheimer.

3. No se recomienda la suplementación con vitamina E (α-tocoferol, 800-2.000 UI/día), por no haber demostrado mejorías cognitivas y por la posibilidad de incremento del riesgo de ictus en los grupos tratados.

4. No se recomienda el uso de suplementos de vitamina D como prevención del deterioro cognitivo.

5. No se recomiendan los suplementos de cobre o selenio en la prevención del deterioro cognitivo. Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico aleatorizado poblacional abierto (ensayo COSMOS-Mind, de *Cocoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study*) que ha mostrado que los participantes voluntarios con mayores factores de riesgo cardiovascular se benefician de un tratamiento multivitamínico (en este estudio se utilizó Centrum Silver™, *Pfizer Consumer Healthcare-Haleon*) (Baker, 2023). Los participantes que recibieron suplementos de ácidos grasos derivados del coco no mostraron beneficios cognitivos.

6. No se recomiendan suplementos de calostro bovino, propuestos por su elevada concentración de polipéptidos ricos en prolina.

7. No se recomiendan otros suplementos con proteínas derivadas de pescados o semillas. En 2019, la agencia norteamericana del medicamento (FDA) envió advertencias y sanciones a 17 compañías por malas prácticas de promoción.

Alimentos de uso médico

En nuestro país solamente hay un alimento de uso médico autorizado para utilizarse en el deterioro cognitivo asociado a la EA inicial (Souvenaid). En Francia no está comercializado debido a que la EA no tiene unas características nutricionales particulares. En EE. UU. ha sido autorizado en 2023.

Souvenaid (Fortasyn Connect®) contiene una combinación de precursores y cofactores nutricionales implicados en la síntesis de los fosfolípidos de las membranas neuronales. Incluye ácidos grasos DHA y EPA, uridina, colina, fosfatidilserina, selenio y vitaminas del grupo B, C y E. Ha sido evaluado en 4 ensayos clínicos aleatorizados comparados con placebo en pacientes con EA en fase de demencia leve a moderada. En los pacientes con demencia moderada, la toma de souvenaid no mostró cambios significativos en los parámetros cognitivos y funcionales evaluados. En los pacientes con EA en fase de demencia leve no se demostró una diferencia significativa en el rendimiento cognitivo o funcional globales, pero sí hubo diferencias positivas en la capacidad de memoria y de atención. También se observaron diferencias significativamente positivas en la

conectividad cerebral global que indican que Souvenaid preservaría las redes sinápticas neuronales.

El ensayo clínico independiente en EA prodrómica LipidiDiet no mostró diferencias significativas en el rendimiento cognitivo global ni en la progresión a demencia con Souvenaid. Sin embargo, el grupo de tratamiento activo tuvo una mejoría significativa en las valoraciones de memoria. Además, se observó una menor atrofia del hipocampo en los tratados continuadamente durante 3 años. Este ha sido el primer ensayo clínico con un producto nutricional que ha mostrado datos positivos de mejora en un parámetro cognitivo relevante, como memoria episódica, y menor alteración estructural cerebral en pacientes con EA (Cummings, 2019). La revisión Cochrane concluye que probablemente no reduce el riesgo de demencia en personas con Alzheimer prodrómico y que las evidencias son todavía controvertidas en los resultados obtenidos en las áreas cognitivo-funcionales, por lo que recomiendan una continuidad de las investigaciones (Burckhardt, 2020).

Fitoterápicos

Se han ensayado distintos fitoterápicos, como polifenoles, flavonoides o carotenoides. No hay evidencias (por ensayos clínicos negativos o por ausencia de ensayos controlados) de que se obtenga una prevención del deterioro cognitivo con alimentos o extractos (naturales o sintéticos) de cúrcuma, ácido α-lipoico, n-acetilcisteína, fosfatidilserina, acetilcarnitina, epigalocatectina, taurina (y sus derivados homotaurina, Alzhemed™, Vivimind™ y tramiprosato), flavonoides o ácidos grasos derivados del coco, huperzina A, resveratrol o azul de metileno (o su derivado, el metiltioninio reducido).

Extractos del hongo *Hericium erinaceus* (conocido como melena de león o yamabushitake) han mostrado efectos positivos en un ensayo de 30 pacientes y 16 semanas de duración publicado en 2009. El extracto 761 de las hojas del árbol *Ginkgo biloba* (EGb761) está comercializado como medicamento por tener una composición fija de flavonoides, terpenos y ácidos orgánicos. En Europa tiene indicaciones en enfermedades en algunos países (insuficiencia cerebrovascular, demencia vascular, demencia senil, demencia tipo Alzheimer, vértigos y acúfenos). En España su indicación es en la mejoría del deterioro cognitivo asociado a la edad y puede adquirirse sin receta médica. Actualmente, se está realizando un ensayo clínico en pacientes con deterioro cognitivo leve con una

duración de 12 meses y otros 12 meses de extensión (Morató, 2023). El oligomanano (GV971) es un medicamento a base de polisacáridos obtenidos de un alga parda (géneros *Ochrophyta* y *Phaeophyceae*) con varios mecanismos de acción propuestos entre 2003 y 2013 por el mismo grupo propietario de los derechos de patente. Está comercializado en la República Popular China desde 2020 como tratamiento de la EA y se está desarrollando un ensayo clínico multinacional.

Probióticos

De las diferentes especies de microorganismos presentes en el tubo digestivo (en su mayoría de los géneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* y *Clostridium*), se ha estudiado la administración de *Bifidobacterium breve* cepa A1 (comercializado por Morinaga Milk Industry Co., Ltd. Japón) en 2 ensayos clínicos con un número reducido tanto de participantes como de duración, con resultados positivos en uno y negativos en otro. No está aclarado el mecanismo por el que los probióticos afectan a la función cerebral. En un estudio, se observaron los mismos resultados en animales de experimentación con la administración de *Bifidobacterium breve* no viables o con homogeneizados extraídos de estas bacterias.

TRASTORNOS DE LA SENSOPERCEPCIÓN

Dra. Miriam Eimil Ortiz

Ahora que las teorías sobre la formación de la mente y la conciencia prestan atención a nuestra relación con el entorno por medio del cuerpo (frente a un exclusivo cerebrocentrismo arcaico, el cuerpo empieza a ser importante para la elaboración de la identidad), parece pertinente prestar atención al impacto de los sentidos en la cognición (hay lecturas muy amenas y divulgativas de Damasio o Anil Seth que introducen en estas corrientes de pensamiento).

Que durante el envejecimiento se produce un deterioro tanto de la cognición como de la percepción no permite discusión. Lo que no está tan clara es la relación entre ambos, cognición y sistemas perceptivos: ¿el deterioro de los sentidos es un factor de riesgo del declive cognitivo?, ¿son ambos deterioros un efecto de una

noxa subyacente y no mantienen una relación de causalidad?, ¿intervenir en el deterioro de la sensopercepción influye en la evolución del deterioro cognitivo?

Efecto de la edad en la visión, el oído, el olfato y el tacto

Oído. Alrededor de un tercio de las personas entre 60 y 70 años ya tiene una alteración medida en la audiometría, porcentaje que aumenta a dos tercios para mayores de 70 años (Roberts, 2016).

Vista. Con el envejecimiento se afectan la percepción del color, la resolución temporal, la agudeza visual, la percepción del movimiento y la capacidad para percibir el detalle fino de las imágenes (Roberts, 2016). Según la Alzheimer´s Association, las principales causas de deterioro visual en las personas mayores son la degeneración macular, el glaucoma, la catarata, la retinopatía diabética y los problemas de refracción.

Olfato. El olfato empeora con la edad, de modo que en la década de los 60 hay una prevalencia de disfunción olfativa en un 10 % y a partir de los 90 esta cifra supera el 60 %. Este deterioro se debe en parte al envejecimiento del epitelio olfatorio, de las neuronas del bulbo olfatorio, a una alteración de los circuitos centrales y a procesos inflamatorios crónicos relacionados con la edad (Dan, 2021).

Tacto. El tacto es, posiblemente, el sentido menos estudiado y valorado desde el punto de vista de la cognición, aunque tiene gran importancia emocional y social. Su deterioro se puede ver vinculado a enfermedades de alta prevalencia en edades avanzadas, como las polineuropatías o la patología raquídea. Se ha visto que su disfunción puede ser un marcador de demencia (Brenowtiz, 2022).

Hipótesis para vincular percepción y cognición

Roberts *et al.* (2016) presentan en su artículo una revisión sobre las teorías que se pueden aplicar, de modo no excluyente, para analizar el nexo entre la percepción y la cognición:

- **El efecto del envejecimiento influye en la percepción y en la cognición.** El efecto de la edad afecta a ambos por separado, en efecto. Pero cuando se ajusta la relación entre pérdida sensorial y reducción cognitiva teniendo en

cuenta la edad, sigue existiendo efecto. Por tanto, el deterioro de la percepción y la cognición tienen una relación que NO solo se debe al envejecimiento.

- **El deterioro cognitivo afecta las capacidades perceptivas.** Si se habla de habilidades perceptivas "superiores", la afirmación carece de toda novedad, porque lo perceptivo complejo sería un dominio cognitivo. La afirmación se refiere a tareas completamente sensoriales, como una audiometría: el resultado de audiometrías varía según el estado cognitivo del paciente. Es posible que la dirección de causalidad en esta hipótesis sea que el empobrecimiento perceptivo impacta en la función cognitiva, en el momento de la prueba y a largo plazo.
- **Una mala señal perceptiva afecta los recursos cognitivos.** Descifrar señales confusas, bien porque estas lo sean o bien porque nuestro sistema perceptivo no funcione, aumenta la carga cognitiva y deriva recursos de otras funciones superiores. Esto está más estudiado en la audición que en la vista.
- **Un deterioro sensorial lleva a una pérdida cognitiva.** Aunque no es un hallazgo unánime, los estudios longitudinales permiten afirmar que las personas con disfunciones visuales o auditivas tienen una mayor y más rápida tasa de conversión y empeoramiento cognitivo. Una explicación podría ser que el aislamiento social que ocasionan las alteraciones perceptivas facilita el deterioro cognitivo, pero hay alguna evidencia de que la mejoría que podía permitir un audífono no estaba relacionada con una mayor socialización. Otra hipótesis es que el esfuerzo que necesitan las personas con carencias sensoriales estresa la reserva cognitiva y rompe el equilibrio, anticipando la aparición del deterioro cognitivo.
- **La cognición puede compensar los efectos de una pérdida sensorial.** Se ha encontrado que las personas mayores pueden sostener procesos cognitivos que les llevan a una ejecución similar a la de personas más jóvenes, pero esto se ve lastrado cuando hay problemas perceptivos (Roberts, 2016), pues estos obligan al empleo de estrategias compensadoras que pueden propiciar el colapso cognitivo en un momento determinado de la tarea.

Suplir las carencias: ¿prevención del deterioro cognitivo o ayuda para la calidad de vida, sin más?

Siendo unánime la impresión de que la gente con déficit sensoriales tiene más deterioro cognitivo (Rong, 2020; Brenowitz, 2020), y que cuanto más déficit, peor (Brenowtiz, 2020), el tipo de relación entre ambos no está resuelto.

No hay una clara evidencia de que el uso de audífonos o gafas proteja del deterioro (Roberts, 2016). Los audífonos mejoran en algunas personas su capacidad de comunicación, favoreciendo su inclusión social y factores emocionales (Rong, 2020), sin impactar en el rendimiento cognitivo claramente en todos los estudios. Puede ser que las diferencias en los resultados cognitivos tengan que ver con los perfiles de los usuarios. Hay también evidencia controvertida sobre si la cirugía de cataratas en demencia mejora el deterioro cognitivo (Roberts, 2016; Rong, 2020). En cuanto a la olfacción, algunos resultados de las terapias de entrenamiento olfatorio arrojan resultados positivos en algunos estudios, con mejorías en parámetros cognitivos y de neuroimagen (Vence, 2023).

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Y DEL SUEÑO

Dr. Norberto Rodríguez Espinosa

Los desórdenes psiquiátricos, como la depresión, la ansiedad, el trastorno por estrés postraumático y las alteraciones del sueño se han asociado con riesgo de demencia. También se ha comunicado una asociación positiva entre otros trastornos psiquiátricos, como el trastorno bipolar y el trastorno psicótico de inicio muy tardío y la demencia. La depresión cuenta con la evidencia más sólida de asociación con el riesgo de demencia, mientras que los estudios disponibles sobre los trastornos psiquiátricos restantes son menos numerosos (Stafford, 2022). En muchos casos sigue siendo controvertida la interpretación de estas asociaciones, dado el prolongado lapso temporal que precede al debut de los síntomas cognitivos en los procesos neurodegenerativos que conducen a la demencia. Particularmente, en los estudios con seguimientos inferiores a los 10 años podrían darse situaciones de causalidad inversa en la que los síntomas psiquiátricos fueran marcadores tempranos de neurodegeneración, más que factores modificables asociados al riesgo de demencia.

Depresión

La depresión se ha asociado con el riesgo de demencia de cualquier causa, la demencia vascular y la EA. También se ha comunicado que el riesgo de depresión es mayor en la población migrante y entre los refugiados, y que en este grupo la asociación con el riesgo de demencia puede ser superior al de las po-

blaciones nativas. El metaanálisis de 8 cohortes longitudinales mostró una asociación significativa entre depresión y riesgo de demencia de cualquier causa RR 1,63 (IC 95 %: 1,30-2,04); también el metaanálisis de otros 6 estudios prospectivos comunicó la asociación con el riesgo de demencia vascular RR 2,71 (IC 95 %: 2,48-2,97); y un meta-metaanálisis que incluyó 6 grandes revisiones sistemáticas de estudios longitudinales confirmó la asociación entre depresión y el riesgo de EA [OR: 1,54 (1,02-2,31); p = 0,038]. La fuerza de la asociación es mayor en los estudios con tiempos de seguimiento más cortos y decae a partir de los 15 años de duración.

La demencia se ha asociado particularmente con la depresión grave y de inicio tardío y no parece que este riesgo esté influido por el sexo. Los estresores sociales y las situaciones de maltrato son factores de riesgo no biológicos para la depresión y esto podría abrir una ventana para la intervención precoz sobre el riesgo de depresión y de demencia. Aunque los estudios disponibles son aún muy escasos, se han publicado asociaciones positivas entre aspectos del bienestar psicosocial, como el optimismo, o el sentido de un propósito en la vida (RR 0,77, IC 95 %: 0,73-0,81, p < 0,001) y el riesgo reducido de deterioro cognitivo y demencia.

La relación entre el consumo de antidepresivos y demencia es controvertida. Un metaanálisis que incluyó 5 estudios observacionales (n = 53.955 participantes) comunicó que el consumo de antidepresivos se asociaba al exceso del riesgo de demencia en comparación con la ausencia de los mismos, siendo superior para los tricíclicos y los IMAO en comparación con los ISRS. Otro estudio longitudinal de cohortes que incluyó a 17.424 participantes, con un seguimiento medio de 15 años, no pudo encontrar una asociación entre el uso de antidepresivos y el riesgo de demencia, aunque un estudio posterior que analizó la asociación entre el tratamiento para la depresión –farmacológico, con psicoterapia, o combinado– y el riesgo de demencia en una gran cohorte poblacional con 354.313 participantes, comunicó que cualquiera de las tres formas de tratamiento se asociaba a la reducción del riesgo de demencia: OR: 0,77 (IC 95 %: 0,65-0,91); OR: 0,74 (IC 95 %: 0,58-0,94) y OR: 0,62; (IC 95 %: 0,53-0,73) p < 0,05, respectivamente (Yang, 2022).

Otros estudios en muestras más reducidas habían comunicado una asociación particularmente beneficiosa entre los tricíclicos y el escitalopram y la reducción del riesgo de demencia. Aun así, debe tenerse en cuenta que los tricíclicos poseen marcados efectos anticolinérgicos y un margen de seguridad estrecho en compa-

ración con los ISRS, y que el uso de fármacos con efectos anticolinérgicos en la tercera edad se ha comunicado como factor de riesgo independiente para demencia.

Ansiedad

La ansiedad es un síntoma que afecta al 5-21 % de la población mayor de 65 años y que se asocia a peor rendimiento cognitivo, aun después de ajustar por depresión como factor de confusión. Se ha comunicado que la ansiedad se asocia a la progresión a demencia en individuos con deterioro cognitivo leve, y el metaanálisis de 6 cohortes longitudinales prospectivas halló una asociación positiva entre ansiedad y demencia con RR de 1,29 (IC 95 %: 1,01-1,66). La fuerza de esta asociación entre ansiedad y demencia es mayor para la demencia vascular, con OR 1,88 (IC 95 %: 1,05-3,36), que para la EA, con OR 1,53 (IC 95 %: 1,16-2,01). Aunque se dispone de estudios longitudinales con seguimientos superiores a los 15 años, aún son escasos y sus conclusiones no son homogéneas, por lo que no ha sido posible dilucidar el papel de la ansiedad como factor de riesgo o como síntoma prodrómico. No hay evidencias que sustenten el efecto de ninguna intervención sobre la ansiedad para reducir el riesgo de demencia.

Estrés crónico y trastorno por estrés postraumático

Desde el punto de vista fisiológico, las situaciones de estrés activan el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y conducen a la liberación de glucocorticoides. Los niveles crónicamente elevados de glucocorticoides se asocian a la atrofia de estructuras prefrontales y del hipocampo. A nivel epidemiológico, la revisión sistemática de 30 estudios ha confirmado la asociación positiva del neuroticismo, como rasgo de personalidad, del estrés percibido y de los acontecimientos vitales estresantes con el deterioro cognitivo, particularmente mnésico. También se ha comunicado que la asociación sería más intensa con situaciones estresantes muy intensas en las primeras décadas de la vida y con el estrés crónico en las edades medias (Luo, 2022).

El trastorno por estrés postraumático (TEPT), secundario a la experiencia de acontecimientos vitales emocionalmente trágicos o de riesgo vital, también se ha asociado al riesgo de demencia. Un único metaanálisis disponible que incluyó 10 estudios longitudinales y 1.693.678 sujetos ha podido confirmar esta

asociación –OR 1,61 (IC 95 % 1,43–1,81) p = 0,001–. Mucho menos consistente es la evidencia disponible sobre la eficacia de las técnicas de control del estrés o la modificación del entorno para reducir el riesgo de demencia. Aun así, se propone que el control de los entornos estresantes y la implantación de estrategias psicoconductuales con el fin de ayudar al manejo y afrontamiento de las situaciones de estrés podría ser útil para reducir el riesgo de deterioro cognitivo y demencia. Sin embargo, se precisan nuevos estudios antes de poder establecer recomendaciones basadas en la evidencia en este sentido.

Sueño

El sueño es un proceso esencial implicado tanto en el mantenimiento, la reparación y la eliminación de residuos del cerebro, como en procesos cognitivos clave, como la consolidación de la memoria o el aprendizaje. Los trastornos del sueño pueden formar parte de la fase prodrómica de la enfermedad con cuerpos de Lewy difusos o de la EA, y también ser un factor asociado al riesgo de demencia.

Se ha comunicado que el tiempo de sueño presenta una asociación no lineal, en "U", con la demencia, de forma que tanto la falta como el exceso de horas de sueño se asociarían con un mayor riesgo: 1,68 (IC 95 %: 1,51-1,87) (Bubu, 2017). Aunque los estudios disponibles no son homogéneos, el tiempo óptimo se situaría en las 7 horas de sueño nocturno diario. Se ha sugerido también que el trabajo nocturno o con variabilidad en los turnos también podría asociarse al riesgo de demencia; sin embargo, la heterogeneidad de los estudios disponibles impide alcanzar una conclusión al respecto.

La apnea del sueño obstructiva es otro trastorno consistentemente asociado a deterioro cognitivo y demencia –OR: 1,43 (IC 95 %: 1,26-1,62)–. Los ensayos disponibles comunican que la terapia con presión de aire positiva es eficaz para prolongar la edad hasta el inicio de deterioro cognitivo leve y reducir la incidencia y la prevalencia de este y de demencia tipo EA (Shieu, 2022).

Otros trastornos psiquiátricos

Aunque con menos estudios disponibles, se ha comunicado que tanto el trastorno bipolar como el trastorno psicótico de inicio muy tardío se asocian con riesgo

de demencia. En el caso del trastorno bipolar, se ha comunicado que el riesgo asociado para demencia de cualquier causa puede situarse entre el 1,7 y el 4,0 y que puede ser mayor en los casos con depresión comórbida o con más de un ingreso por descompensación, por lo que parece que la gravedad del trastorno bipolar también es un factor añadido para el riesgo de demencia.

Un metaanálisis que incluyó 10 estudios longitudinales prospectivos también comunicó que el tratamiento con litio se asociaba a la reducción del riesgo de demencia (Velosa, 2020). Hasta el momento, 9 estudios han comunicado que el trastorno psicótico similar a la esquizofrenia de inicio muy tardío se asocia al riesgo de demencia: RR: 2,19 (IC 95 %: 1,44-3,31). Se ha comunicado también que este riesgo es mayor durante el primer año después del diagnóstico y particularmente en los pacientes más ancianos (Stafford, 2022).

CONTAMINACIÓN Y TÓXICOS

Dr. Marcos Llanero Luque

La exposición a contaminantes y tóxicos ambientales ha sido objeto de creciente preocupación debido a su impacto potencial en la salud humana. Numerosos estudios han investigado los efectos de estos compuestos en el deterioro cognitivo, y se ha observado una asociación significativa entre la exposición a contaminantes y tóxicos y la aparición de problemas cognitivos. Con abismal diferencia respecto al resto, los tóxicos más estudiados son el alcohol y el tabaco, que son los que reúnen un número mayor de evidencias al respecto.

Alcohol

El consumo excesivo de alcohol se ha asociado clásicamente con cambios cerebrales, deterioro cognitivo y demencia (Livingston, 2020). No existen, por razones obvias, ensayos clínicos o revisiones sistemáticas de intervenciones sobre el efecto del consumo de alcohol sobre el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo y/o demencia. Sin embargo, sí hay una gran cantidad de evidencia observacional disponible sobre el alcohol como factor de riesgo para el deterioro cognitivo y la demencia (WHO, 2019). En general, los estudios individuales no siempre mostraron resultados similares (principalmente debido a diferencias en el diseño del es-

tudio), pero el patrón más consistente es el que muestra que el consumo excesivo del alcohol se asoció con cambios en las estructuras cerebrales, deterioro cognitivo y un mayor riesgo de todos los tipos de demencia, especialmente la demencia de inicio temprano (Rehm, 2019; Kilian, 2023). Sin embargo, los hallazgos parecen invertirse cuando hablamos de consumo ligero o moderado (WHO, 2019).

En una revisión sistemática reciente por géneros, se encontró un menor riesgo de demencia cuando se consume alcohol con poca frecuencia o en niveles moderados tanto en varones (tres estudios) como en mujeres (cuatro estudios). También se encontró, como se comentó previamente, que el consumo elevado y los trastornos por consumo de alcohol aumentaron el riesgo de deterioro cognitivo leve y demencia. Se estimó que la proporción atribuible al alcohol de los casos de demencia incidentes, para el consumo de alto riesgo (al menos 24 g de alcohol puro al día), fue de 3,2 % para mujeres y 7,8 % para varones (entre 45 a 64 años) (Kilian, 2023). La reducción de la tasa de demencias en personas con consumo ligero (< 11 g/día) o moderado parece confirmarse en otros estudios. Sin embargo, estos hallazgos deben ser interpretados con precaución debido a las diferentes metodologías utilizadas y la falta de una definición estándar, lo que dificulta su aplicación en la práctica preventiva.

A pesar de ello, reducir el consumo excesivo de alcohol podría ser una estrategia efectiva para la prevención de la demencia, sobre todo en los casos de consumo excesivo o en personas con trastorno por consumo de alcohol (Rehm, 2019).

Tabaco

En cuanto al tabaco, tampoco existen ensayos clínicos ni revisiones sistemáticas que comparen grupos que dejen de fumar con un grupo control. Sin embargo, sí hay una gran cantidad de evidencia observacional sobre el consumo de tabaco como factor de riesgo para el deterioro cognitivo y la demencia. La mayoría de los estudios muestran una asociación entre el consumo de tabaco y la aparición de demencia o deterioro cognitivo en la vida posterior. No obstante, el tabaco también se asocia a un mayor riesgo de muerte prematura antes de la edad en la que se podría haber desarrollado demencia, lo cual introduciría cierto sesgo en la asociación entre fumar y el riesgo de demencia (Livingston, 2020). Dejar de fumar, incluso en edades avanzadas, reduce este riesgo. En 50.000 hombres mayores de 60 años, dejar de fumar durante más de 4 años, en comparación

con continuar fumando, redujo sustancialmente el riesgo de demencia en los siguientes 8 años (HR 0,9, IC 95 %: 0,7-1,0) (Chang, 2012).

Por lo tanto, cualquier tipo de intervención dirigida a dejar de fumar tabaco es probable que sea beneficiosa para reducir el riesgo de demencia, además de aportar otros beneficios para la salud (Livingston, 2020).

Contaminantes del aire

La calidad del aire y algunas partículas contaminantes se han asociado con problemas de salud y se está prestando atención a su posible efecto sobre la cognición y el cerebro. Los modelos animales sugieren que los contaminantes particulados transportados por el aire podrían acelerar los procesos neurodegenerativos, favoreciendo el depósito de Aβ-amiloide o alterando el procesamiento de la proteína precursora del amiloide (Livingston, 2020).

La concentración alta de dióxido de nitrógeno (NO_2) (> 41,5 µg/m^3; HR ajustado 1,2, IC 95 %: 1,0-1,3), las partículas finas (PM) 2,5 provenientes del escape del tráfico (1,1, 1,0-1,2) y las PM 2,5 provenientes de la quema residencial de madera (HR 1,6, IC 95 %: 1,0-2,4 por un aumento de 1 µg/m^3) se han asociado con un mayor riesgo de incidencia de demencia (Oudin, 2016). A pesar de los resultados de estos estudios observacionales poblacionales, poder realizar recomendaciones basadas en la evidencia es complejo, puesto que muchos de estos contaminantes aparecen combinados al ser sus fuentes de emisión las mismas; por otro lado, los altos niveles de polución del aire se observan en zonas y países con mayor expansión automovilística o industrial que se asocian a otros factores sociales, laborales o incluso alimentarios que, a su vez, se podrían relacionar con la incidencia de demencia.

Aunque las evidencias acerca de la influencia de la contaminación ambiental en la incidencia de demencias son cuestionables, la mejora de la calidad del aire tiene claramente beneficios en la salud global de las personas.

Metales pesados y pesticidas

Por último, se ha intentado relacionar algunas enfermedades degenerativas, entre ellas la EA, con la concentración de metales pesados u otros tóxicos, como los pesticidas.

La exposición a pesticidas parece aumentar el riesgo de desarrollar esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y enfermedad de Parkinson, pero no hay diferencias significativas para la EA. Con respecto a los metales, los únicos estudios solo relacionan las concentraciones de estos elementos en pacientes que presenta EA, y no se ha estudiado su efecto como factor de riesgo previo, por lo que no se pueden realizar inferencias sobre ello. Un reciente metaanálisis revisó las evidencias de 73 estudios sobre 39 elementos (incluidos cobre, hierro, zinc, selenio, manganeso, plomo, aluminio, cadmio, cromo, arsénico, mercurio, cobalto y manganeso). Se identificaron cuatro elementos traza: cobre (suero), hierro (plasma), zinc (cabello) y selenio (plasma), alterados en pacientes con EA (Li, 2023).

TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

Dra. Carolina Ochoa López

Introducción

En 2020, la Comisión de Lancet publicó una serie de recomendaciones para la prevención, intervención y cuidado de la demencia, añadiendo a los ya conocidos factores de riesgo modificables propuestos en 2017, otros tres: el consumo excesivo de alcohol, la contaminación ambiental y la lesión cerebral traumática. En conjunto, estiman que hasta el 40 % de los casos de demencia podrían guardar relación con estos 12 factores (Livingston, 2020).

En 1928, Martland *et al*. describieron por primera vez lo que denominaron demencia pugilística, que consistía en una disfunción cognitiva, neuropsiquiátrica y motora consecuencia del traumatismo craneal de repetición. Años más tarde, en 1973, Corsellis *et al*. pudieron reportar las características neuropatológicas de esta entidad a partir del análisis *post mortem* de cerebros de antiguos boxeadores. Finalmente, en los 2000, Omalu *et al*. identificaron hallazgos como estos en cerebros de jugadores de fútbol americano de mediana edad, lo que despertó interés y preocupación a nivel mundial.

Definición

La lesión traumática cerebral leve o conmoción se define como un síndrome neurológico de aparición abrupta, transitorio, secundario a un daño biomecánico craneal (directo o indirecto, contusivo y sin traducción en el escáner craneal), que puede asociar alteración del nivel de consciencia o no, y puede presentarse con síntomas como la cefalea, la alteración visual, conductual o cognitiva, entre otros. Suele resolverse en cuestión de días o semanas, y, si persiste más allá, pasa a denominarse síndrome posconmoción cerebral (Terrón Cuadrado, 2021).

Estos términos han de diferenciarse de la encefalopatía traumática crónica (ETC), que es una enfermedad neurodegenerativa definida por determinados hallazgos neuropatológicos, que agrupa síntomas cognitivos, neuropsiquiátricos y motores, descrita en sujetos expuestos a traumatismos cerebrales repetidos, como son los jugadores profesionales de deportes de contacto y los veteranos de guerra, o incluso en sujetos que han presentado un único traumatismo craneoencefálico moderado o severo (Pierre, 2021).

Factores de riesgo

No todos los sujetos expuestos a traumatismos craneales de repetición desarrollarán una ETC. Se han descrito diferentes factores de riesgo, tanto relacionados con el mismo traumatismo como otros independientes, si bien todavía hay algunos, como el género, la raza o el estilo de vida basal, cuya posible influencia se desconoce (Pierre, 2021; Phelps, 2020).

El principal factor de riesgo es la exposición repetida a traumatismos craneales, tanto aquellos que se traducen en conmoción como los asintomáticos. La duración, la intensidad, la fuente del traumatismo, así como la edad en la que se comienza la exposición, son otras de las características para tener en cuenta.

Especial importancia tiene la frecuencia y el intervalo entre los diferentes traumatismos: a menor tiempo de recuperación, mayor riesgo de ETC; esto explica por qué se postula que los traumatismos asintomáticos pueden suponer un mayor riesgo que las conmociones (Pierre, 2021).

Por otra parte, la posible influencia de la genética sobre la evolución de la ETC ha ganado importancia en los últimos años. Los genes más estudiados son

APOE, MAPT y *TMEM106B*; sin embargo, por el momento, la evidencia disponible no permite considerarlos factores de riesgo.

Fisiopatología

Si bien la ETC es considerada una taupatía, su fisiopatología es más compleja. La morfología y la fisiología de los axones los hace especialmente vulnerables a los traumatismos. Estos sufren estiramientos que alteran el flujo iónico, con liberación de neurotransmisores excitatorios y estrés oxidativo, que finalmente se traduce en lo que se conoce como daño axonal traumático, y esto podría favorecer el depósito anómalo de tau fosforilada. Por otro lado, se altera la unidad neurovascular, encargada de mantener la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE), al perderse la localización perivascular de aquaporina-4, que es crítica para la tarea astroglial de drenaje glinfático. Otra característica importante de esta patología es la neuroinflamación, cuyo grado se va a correlacionar con la severidad de la enfermedad. La función de la microglía se ve alterada a consecuencia del daño o muerte neuronal, lo que desencadena cascadas proinflamatorias, que, a su vez, se ven potenciadas por el daño de la BHE. Finalmente, esto se traduce en la formación y depósito de tau hiperfosforilada (Cherry, 2020).

Diagnóstico

Los criterios neuropatológicos se publicaron tras el primer panel de consenso NINDS/NIBIB reunido en 2015. Estos evaluaron diferentes tipos de taupatía, definiendo la ETC como una entidad propia, cuya lesión patognomónica es el acúmulo de tau hiperfosforilada en neuronas y astroglía distribuida en torno a los pequeños vasos de la profundidad de los surcos corticales, con un patrón irregular. En 2021, este panel publicó un segundo consenso con la intención de diferenciarla de otras enfermedades neurodegenerativas, redefiniendo ciertos conceptos, como que los agregados de tau fosforilada (p-tau) deben incluir los contornos de las neuronas, con o sin p-tau en astrocitos, y que los focos no han de ubicarse en regiones superficiales o subpiales, sino en regiones profundas de la corteza.

También revisaron los estadios propuestos por McKee. De acuerdo con estos, el estadio 1 se caracteriza por depósito perivascular de p-tau aislado y ovillos neurofibrilares depositados en la profundidad de los surcos. En el estadio 2 hay un

depósito parcheado más extenso en la profundidad de los surcos y los ovillos se dispersan a capas corticales más superficiales. En el estadio 3 comienza la atrofia cerebral, con adelgazamiento del cuerpo calloso, tálamo, cuerpos mamilares, hipotálamo y córtex cerebral, con despigmentación de la sustancia negra y el *locus coeruleus*, que, finalmente, progresa en el estadio 4 con atrofia cortical global, que incluye afectación de los lóbulos temporales mediales y una despigmentación completa de la sustancia negra. El panel concluyó que daba lugar a menos error clasificar la ETC en "baja ETC" (estadios 1 y 2) o "alta ETC" (estadios 3 y 4), de acuerdo con el grado de extensión neuropatológica (Bieniek, 2021).

Las características clínicas cardinales se encuentran en más del 70 % de los casos confirmados de ETC, pudiendo dividirse en diferentes dominios: cognitivo, conductual, anímico y motor. Se han propuesto criterios diagnósticos de investigación clínica para la ETC, conocidos como síndrome de encefalopatía traumática (SET), que todavía están pendientes de validación y actualmente no se recomienda su uso en práctica clínica habitual (Phelps, 2020).

Dado que el diagnóstico únicamente puede establecerse por hallazgos anatomopatológicos, se están estudiando diversos potenciales biomarcadores (tabla 4) teniendo en cuenta la fisiopatología, con el fin de poder llegar en un futuro a diagnóstico *in vivo* (Shahim, 2020).

Tabla 4. Potenciales biomarcadores

Daño axonal	Tau en LCR o plasma/suero
Patología AB	AB 42 en plasma o LCR y ratio AB42/40 en LCR
Patología astroglial	CFAP en LCR o plasma/suero. sTREM2 en LCR
Compromiso microvascular	Ratio albumina LCR/suero
Patología tau	T-tau en LCR o plasma/suero. NfL LCR o plasma/suero
Patología TDP-43	TDP 43 en LCR o fragmentos

LCR: líquido cefalorraquídeo; AB: *amyloid B protein*; GFAP: *glial fibrillary acidic protein*; sTREM2: *soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2*; t-Tau: *total tau*; NfL: *neurofilament light*; TDP-43: *transactive response DNA-binding protein.*

Fuente: adaptada de Shahim, 2020.

En cuanto a la imagen, los hallazgos en resonancia magnética, como el *cavum septum pellucidum*, la atrofia cortical o la ventriculomegalia, son inespecíficos. Es por esta razón que se plantea la posible utilidad de la imagen con tensor de difusión-anisotropía fraccional, la resonancia magnética funcional o nuevos tra-

zadores para la tomografía por emisión de positrones PET más específicos de la patología de la ETC, como el FDDNP o flortaucipir (Pierre, 2021).

Tratamiento

La prevención de los traumatismos craneales de repetición y de la lesión traumática cerebral será clave, dado que el tratamiento disponible en la actualidad es únicamente de soporte: rehabilitación cognitiva y motora, psicoterapia, dieta equilibrada, ejercicio físico no traumático, fármacos (como los inhibidores de la acetilcolinesterasa, estimulantes, dopaminérgicos, etc.). No obstante, diferentes líneas de investigación están trabajando en el desarrollo de fármacos modificadores de la enfermedad, como los dirigidos a la neuroinflamación, a la fosforilación o a la acetilación tau (Pierre, 2021).

COGNICIÓN Y ACTIVIDAD SOCIAL

Dra. Alba Vieira Campos

El ser humano es eminentemente social. Muchas necesidades humanas implican hacer transacciones con otras personas de manera regular, por lo que la interacción social permite maximizar nuestras posibilidades de supervivencia y vivir una vida saludable y próspera.

Creciente evidencia apunta a una asociación significativa entre la desvinculación ininterrumpida de las actividades sociales (retraimiento social) y el aislamiento social con angustia emocional y el desarrollo de numerosas enfermedades físicas y trastornos psiquiátricos, así como un mayor riesgo de mortalidad.

La cognición social se define como el conjunto de habilidades mentales que permiten a un individuo percibir, procesar, interpretar y responder a estímulos sociales de una manera competente y adaptativa. En general, incluye los procesos cognitivos utilizados para comprender la información sobre otras personas, incluido el yo, y sobre las normas interpersonales y los guiones (o procedimientos) para navegar eficientemente en el mundo social (Van Overwalle, 2009).

La evidencia general sugiere que la interacción social podría prevenir o retrasar la demencia. Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios longitudinales

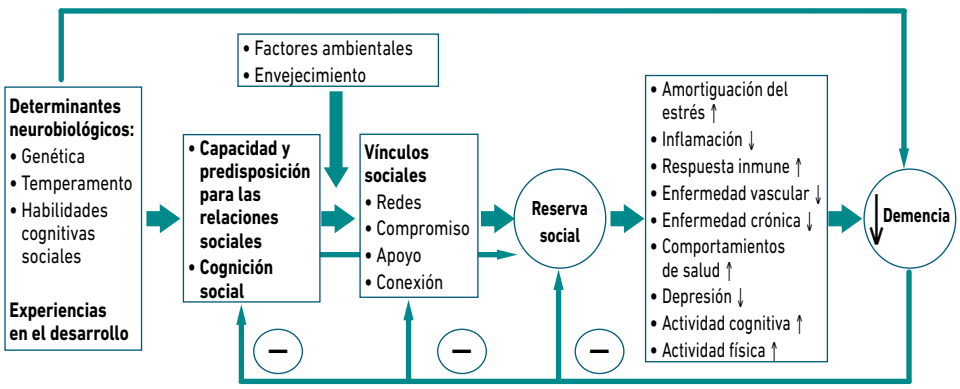
de cohortes indicaron que el riesgo de incidencia de demencia aumentó en personas con baja participación social (riesgo relativo –RR–: 1,41; IC 95 %: 1,13-1,75), contacto social menos frecuente (RR: 1,57; IC 95 %: 1,32-1,85), y mayor soledad (RR: 1,58; IC 95 %: 1,19-2,09) (Kuiper, 2015). Cabe destacar que esta evidencia proviene de estudios observacionales y hay pocos estudios de intervención de actividad social disponibles para prevenir el deterioro cognitivo. No obstante, algunos de estos estudios observacionales han sido a largo plazo (≥ 10 años) y mostraron que un buen compromiso social, definido de varias maneras diferentes, protegía moderadamente contra la demencia (RR: 0,88; IC 95 %: 0,80-0,96). En este sentido, la Comisión de Lancet de prevención, intervención y atención de la demencia estimó que el RR general de demencia debido al aislamiento social era de 1,6 (IC 95 %: 1,32-1,85), lo que equivalía a una fracción ponderada atribuible a la población de riesgo de demencia modificable del 2,3 %, algo similar a la hipertensión y la inactividad física (Livingston, 2017).

Los posibles mecanismos por los cuales el compromiso social podría afectar al riesgo de demencia siguen siendo poco claros, aunque ya se han propuesto varias hipótesis para explicar su relación. En primer lugar, la hipótesis de la reserva cognitiva sugiere que la actividad mental, el aprendizaje y la interacción social previenen o reducen los déficits cognitivos al activar la plasticidad cerebral y mejorar la sinaptogénesis y quizás la neurogénesis. De esta forma, niveles más altos de educación, junto con la actividad cognitiva y social, producen una reserva cognitiva que disminuye el impacto de la neurodegeneración y previene o retrasa los pródromos de demencia. En segundo lugar, la actividad social previene o reduce la demencia mediante la reducción de las enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis, hipertensión, niveles más altos de inflamación, deterioro de la función inmunológica y limitaciones de movilidad. Dado que la enfermedad vascular, la inflamación y la inmunidad son factores de riesgo para la demencia, es probable que los lazos y las redes sociales deficientes puedan aumentar el riesgo. Por último, la hipótesis del estrés sugiere que las personas activas socialmente tienen estados emocionales más positivos y menos estrés crónico, que es un factor de riesgo bien conocido para el desarrollo de la EA, por provocar cambios funcionales en las células inmunitarias de la microglía (corresponsables de la eliminación de materiales tóxicos del cerebro). Además, las personas con un buen compromiso social tienen mejores comportamientos de salud y son mucho menos vulnerables a

otros factores de riesgo, como el tabaquismo, el abuso del alcohol, la obesidad o el estado de ánimo depresivo.

No obstante, si bien las relaciones sociales pueden ser protectoras, tanto el envejecimiento como la aparición de deterioro cognitivo tienen un impacto en estas redes, por lo que la relación entre ambas es recíproca. Los factores ambientales, como el matrimonio o la viudedad, el tamaño de la familia, los factores socioeconómicos, la ubicación geográfica, la religión y la ocupación tienen una gran influencia en los lazos sociales, y estos también se ven afectados por el envejecimiento. De ahí la importancia del concepto de reserva social, que se entiende tanto como un proceso cerebral como un recurso ambiental que protege la salud, en general, y la demencia, en particular. Como proceso cerebral, se forma a lo largo del curso de la vida como una habilidad y una predisposición para formar y mantener lazos sociales significativos. Como recurso ambiental es la ejemplificación de esta capacidad y predisposición para formar redes sociales de alta calidad, participar y sentirse socialmente conectado y bien apoyado. Podría decirse que aquellas personas con redes grandes y sólidas, es decir, con una alta conexión social, es probable que no solo tengan cierta protección contra la demencia, sino que también es más probable que mantengan estas redes después de la demencia, con un beneficio adicional en la desaceleración de su progresión. En la figura 4 se representa un hipotético modelo de los determinantes y consecuencias de la reserva social y su relación con la demencia, con esa relación bidireccional que ya hemos comentado.

Figura 4. Modelo hipotético de los determinantes y consecuencias de la reserva social y su relación con la demencia



Fuente: adaptada de Sachdev PS. Social health, social reserve and dementia. Curr Opin Psychiatry. 2022;35(2):111-7.

Si bien los estudios longitudinales sugieren que la interacción social podría prevenir o retrasar la demencia, falta evidencia mediante estudios clínicos dirigidos. Se han realizado muchas intervenciones para aumentar la conexión y reducir la soledad en las personas mayores, pero el enfoque más común ha sido aumentar el contacto social, ya sea en grupo o individualmente. Aunque las intervenciones estaban destinadas a reducir el aislamiento social, no está claro si redujeron la soledad o aumentaron la conexión social. Por tanto, se necesitan intervenciones que mejoren la reserva social y no simplemente proporcionen más contactos a las personas. Un estudio piloto para adultos mayores, con actividad social como componente de intervención, encontró que los adultos con funciones ejecutivas deterioradas mostraron mejoras significativas (Carlson, 2008). Otro estudio controlado aleatorizado comprobó que la intervención social en adultos sanos se asociaba significativamente con mejoras en la función cognitiva (Pitkala, 2011), pero no encontró evidencia para incidencia de deterioro cognitivo leve ni demencia.

Parte de la dificultad al realizar este tipo de investigaciones es que la actividad social es difícil de definir y cuantificar, y es también difícil diferenciarla de las actividades físicas o cognitivas, que suelen ser un componente de este tipo de intervenciones. Además, la mayoría de estudios controlados aleatorizados tienen periodos de seguimiento relativamente breves, por lo que es necesario recoger más evidencia con periodos de seguimiento más prolongados para estimar con mayor precisión las repercusiones de estas intervenciones en la reducción del riesgo de deterioro cognitivo y de demencia a largo plazo.

Sin embargo, dada la etiología multifactorial de la demencia y la interacción entre los factores de riesgo en el estilo de vida de cada persona, se están investigando cada vez más enfoques multidominio, y estos parecen ser más eficaces que las estrategias dirigidas a un único factor. En la actualidad, las nuevas tecnologías podrían ofrecer herramientas útiles para la reducción del riesgo gracias a una ampliación del alcance de dichas intervenciones y se están llevando a cabo iniciativas mundiales, como la red World Wide FINGERS, con la finalidad de poner a prueba intervenciones multidominio adaptadas a contextos geográficos y culturales específicos en los grupos poblacionales de mayor riesgo. Por tanto, pese a la evidencia insuficiente respecto a la actividad social y el deterioro cognitivo, dado que la participación y el apoyo social están altamente vinculados a una buena salud y al bienestar a lo largo de la vida, la OMS establece que se debe apoyar la inclusión social durante todo el curso de la misma.

DEPRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS Y PREVENCIÓN DE LA DEMENCIA

Dr. Mario Salas Carrillo

El paciente con deterioro cognitivo, sobre todo en estadio de demencia, tiene mayor prevalencia de comorbilidad con respecto al paciente sin deterioro cognitivo, siendo las enfermedades más prevalentes: la enfermedad cerebrovascular, la hipertensión, la diabetes, la enfermedad vascular periférica, la depresión y la epilepsia. Estas comorbilidades constituyen por sí mismas un aumento del riesgo de evolución a demencia.

La comorbilidad es uno de los factores de riesgo para la polifarmacia y prescripción potencialmente inadecuada. Los grupos farmacológicos más utilizados en pacientes con deterioro cognitivo son de perfil antipsicótico, pero se reduce la prescripción de los grupos farmacológicos para el tratamiento de otras condiciones somáticas que serían de mayor prevalencia en el paciente con demencia (Wurm, 2023). El paciente con demencia, a pesar de la alta carga de comorbilidad, tiene peor acceso al seguimiento adecuado de sus patologías crónicas. Estas afirmaciones nos llevan a identificar no solamente la polifarmacia, sino prescripciones potencialmente inadecuadas.

La polifarmacia se encuentra asociada con la evolución del estadio del deterioro cognitivo a demencia, con una correlación positiva con respecto al número de fármacos. La definición de polifarmacia es compleja, ya que hay múltiples criterios y no siempre coinciden. Tomando los criterios de la OMS, es el tratamiento crónico con más de tres grupos farmacológicos, lo que nos deja claro que, en la gran mayoría de las ocasiones, el paciente con deterioro cognitivo es un paciente con polifarmacia (Growdon, 2021). El uso de algunos grupos farmacológicos conlleva el deterioro de las capacidades cognitivas y, por lo tanto, modifica la evolución natural de las enfermedades neurodegenerativas, acelerando la evolución a demencia.

Es de gran importancia conocer esta evidencia, identificar los grupos farmacológicos implicados en la polifarmacia fútil y/o de mayor riesgo y realizar acciones que ayuden a reducir la velocidad en la evolución. Debido a las interacciones farmacológicas, el paciente con demencia experimenta un aumento en: el número de ingresos (el 20 % de los ingresos son por eventos adversos medi-

camentosos), la estancia media en dichos ingresos, la dependencia posterior y los episodios confesionales. El aumento de ingresos conlleva progresión en el deterioro cognitivo (Hilmer, 2021). Evitar ingresos se traduce en el retraso de la evolución a demencia.

El tratamiento del paciente con demencia debe ser el resultado de la toma de decisiones individualizada tras una valoración completa y tratando de establecer un plan terapéutico realista. Para este fin existen unos criterios para la identificación de prescripciones potencialmente inadecuadas. La Sociedad Americana de Geriatría (AGS) ha sido la última en actualizar sus criterios para la prescripción potencialmente inadecuada en el adulto mayor, los criterios de Beers (American Geriatrics Society Beers Criteria®, 2023). Se comentarán a continuación los grupos farmacológicos que tienen relación con la disminución de capacidades cognitivas:

Fármacos altamente anticolinérgicos

El aclaramiento del fármaco se reduce con el tiempo y se desarrolla tolerancia. La exposición acumulativa a anticolinérgicos se asocia con un mayor riesgo de caídas, *delirium* y demencia, incluso en adultos jóvenes. También generan confusión, xerostomía, estreñimiento, entre otros efectos. El consumo de anticolinérgicos en pacientes con deterioro cognitivo incrementa la hospitalización, la mortalidad y la evolución a deterioro cognitivo. El consumo de tratamiento anticolinérgico en dosis elevadas y durante elevados periodos de tiempo es factor de riesgo para la incidencia de deterioro cognitivo y, además, es un factor de riesgo en la modificación de la evolución natural de la enfermedad, acelerando la progresión a demencia (Bishara, 2020).

Se debe considerar la carga anticolinérgica total y realizar revisiones regulares de medicamentos.

- **Antihistamínicos de primera generación*:** bromfeniramina, clorfeniramina, ciproheptadina, dimenhidrinato, difenhidramina, doxilamina, hidroxizina, meclozina, prometazina, triprolidina. Algunos se encuentran en combinación en anticongestivos.

*Para más información, consultar https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html.

- **Antidepresivos con fuerte actividad anticolinérgica*:** amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, paroxetina. A parte de los efectos anticolinérgicos, ocasionan sedación e hipotensión ortostática.
- **Agentes antiparkinsonianos con fuerte actividad anticolinérgica*:** sobre todo trihexifenidilo.

Fármacos implicados en el tratamiento de los síntomas psicoconductuales

Relacionados con mayor riesgo de accidente cerebrovascular y mayor tasa de deterioro cognitivo y mortalidad en personas con demencia e independientemente de la demencia. Se aconseja evitarlos a menos que esté documentado el fracaso de opciones no farmacológicas y/o que las alteraciones ocasionan para el paciente un daño hacia sí mismo o a otros. Manejar siempre las dosis más bajas efectivas y en el menor tiempo posible (American Geriatrics Society Beers Criteria®, 2023).

- **Antipsicóticos de primera y segunda generación*:** aripiprazol, haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona.
- **Barbitúricos*:** fenobarbital, primidona.
- **Benzodiazepinas*:** alprazolam, clobazam, clonazepam, clorazepato, diazepam, lorazepam, midazolam, triazolam. El uso de benzodiazepinas expone a los usuarios a riesgos de abuso y adicción. Las benzodiazepinas aumentan el riesgo de deterioro cognitivo y *delirium*, caídas, sobre todo si se usan con opioides.
- **"Fármacos Z"*:** zolpidem, zopiclona, tienen efectos adversos similares a las benzodiazepinas; su uso crónico genera resistencia a los efectos de mejora del sueño.

*Para más información, consultar https://cima.aemps.es/cima/publico/buscadoravanzado.html.

Fármacos para el control de los factores de riesgo cardiovascular

- **Antihipertensivos:** es indiscutible el efecto protector del control tensional en el adulto joven hacia la mitad de la vida; posteriormente, el tratamiento agresivo no tiene beneficios y sí que puede incurrir en efectos adversos. No hay diferencias entre el objetivo para tensión arterial (TA) entre 140 y 120 mmHg con respecto a la progresión a demencia, por lo que debemos ajustar los objetivos terapéuticos para evitar efectos adversos de hipotensión.

  La hipotensión ortostática, tanto clínica como no clínicamente significativa, tiene relación con la incidencia y evolución del deterioro cognitivo a demencia (Peters, 2018). Se debe identificar a los pacientes y ajustar el tratamiento para no generar hipotensión.

  Entre los fármacos hipotensores, se elegiría la terapia con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), por su menor progresión a demencia en comparación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (Marcum, 2022).

- **Antidiabéticos:** los pacientes en tratamiento con antidiabéticos tienen repercusión en la evolución del deterioro cognitivo más allá del propio peso que genera la diabetes como comorbilidad *per se*. Existe una relación bidireccional que se retroalimenta en pacientes diabéticos con hipoglucemias y evolución del deterioro cognitivo a demencia. Existen varios factores a tener en cuenta: tanto el riesgo nutricional derivado de las modificaciones en la alimentación en el paciente con deterioro cognitivo como la sobredosificación y/o la falta de control sobre las dosis adecuadas.

  Se deben ajustar los objetivos terapéuticos: en personas con deterioro cognitivo con buena capacidad funcional y expectativa de vida mayor de 5 años, objetivos de hemoglobina glicada (HbA1c) en torno al 7-7,5 % y en pacientes con demencia avanzada del 7,6 al 8 %.

El deterioro cognitivo es una enfermedad neurodegenerativa que no tiene tratamiento curativo y que conlleva terminalidad. La capacidad para adecuar el tratamiento, no solo en demencia, sino en el resto de enfermedades terminales, es de gran importancia en la buena práctica clínica. Debemos revisar también el resto de tratamientos del paciente y retirar la medicación fútil, como aquella indicada para la prevención primaria o incluso secundaria en situaciones de últimos días.

3 Estudios de intervención basados en prevención en demencias. Evidencia proporcionada por los estudios

Dr. Alberto Marcos Dolado

El número de personas mayores, incluidas las que viven con demencia, está aumentando según disminuye la mortalidad en edades más jóvenes. Sin embargo, la incidencia de demencia por edad ha disminuido en muchos países, probablemente debido a cambios en el estilo de vida por manejo de múltiples factores de riesgo modificables: menor educación, dieta insana, obesidad, contaminación del aire, traumatismos craneales, abuso de alcohol, hábito tabáquico, enfermedad cardiovascular (y sus causas: síndrome metabólico, hipertensión, diabetes y dislipemia), discapacidad auditiva, depresión, inactividad física y bajo contacto social. Estos factores representan la causa de alrededor del 40 % de las demencias en todo el mundo, que teóricamente podrían prevenirse o retrasarse.

El inicio del estudio del control de factores de riesgo en el desarrollo de demencia se inicia a finales de la primera década del siglo actual, momento en que surgen diferentes iniciativas centradas en el ejercicio físico y el control de los factores de riesgo cardiovascular, destacando la base de datos internacional IDAD (*International Database on Aging and Dementia*) y las estrategias EDPI (*European Dementia Prevention Initiative*), AIBL (*The Australian Imaging, Biomarker & Lifestyle Flagship Study of Aging*), PREVENT-AD (Douglas Institute, Montreal, Canadá) y PROMoTE (*Promotion of the Mind Through Exercise*, University of British Columbia, Canadá).

Se gestan entonces los grandes ensayos multicéntricos controlados y aleatorizados, entre los que el estudio FINGER es el más trascendente. Aunque sus resultados fueron alentadores, otros dos grandes ensayos clínicos multidominio, el francés Ensayo Preventivo de Alzheimer Multidominio (MAPT) y el holandés de Prevención de Demencia por Cuidados Vasculares Intensivos

(PreDIVA) no consiguieron efecto positivo sobre sus resultados primarios, achacado a la baja incidencia de factores de riesgo cardiovascular basales y el buen control de estos en la evolución. Sin embargo, análisis exploratorios mostraron que las intervenciones produjeron beneficios cognitivos en subpoblaciones con mayor riesgo de demencia, lo que enfatizó la importancia de cuestiones metodológicas, como la selección de individuos en riesgo, el momento y la intensidad adecuados de las intervenciones y la selección de herramientas sensibles para detectar cambios en la cognición. Los estudios HATICE (*Healthy Aging Through Internet Counseling in the Elderly*), primero de gran muestra en evaluar mediante una intervención guiada interactiva basada en internet, y PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea), el más extenso nacional sobre dieta mediterránea y suplementos de aceite de oliva y nueces, han intentado añadir información al tema. Junto con los anteriores, se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Principales estudios de intervención multidominio para prevención de demencia

Estudio	FINGER	MAPT	preDIVA	HATICE	PREDIMED
Tamaño muestral	1.260 habitantes provenientes de cohorte poblacional previa	1.680 habitantes de la comunidad	3.526 habitantes de la comunidad	2.398 habitantes de la comunidad con riesgo vascular	1.224 habitantes comunitarios
Criterio de inclusión principal	Riesgo de demencia > 6 y deterioro cognitivo leve	Ancianos frágiles con QSM, marcha lenta y limitación en AVD	Ancianos remitidos de AP, no dementes (MMSE > 23)	≥ 2 factores de riesgo CV o historia de enfermedad CV y/o diabetes	Alto riesgo CV
Edad en años al inicio	60-77	≥ 70	70-78	≥ 65	> 65
Ámbito/ Diseño	Multinacional, aleatorizado, simple ciego, grupos paralelos	Multinacional, aleatorizado, doble ciego	Multinacional, aleatorizado, abierto, grupos paralelos	Multinacional, abierto, aleatorizado, grupos paralelos	Nacional, España, multicéntrico, tres grupos, aleatorizado

Continúa

Tabla 5. Principales estudios de intervención multidominio para prevención de demencia *(continuación)*

Estudio	FINGER	MAPT	preDIVA	HATICE	PREDIMED
Intervención	Multidominio: guía nutricional, actividad física, entrenamiento cognitivo, aumento de actividad social, monitorización intensiva y manejo de factores metabólicos o CV	Multidominio: cuidado CV, consejo nutricional, fomento de actividad física, entrenamiento cognitivo, con o sin DHA (800 mg/día) y EPA (225 mg/día)	Multidominio: seguimiento por Enfermería de cuidado CV, tratamiento médico o factores CV, consejo nutricional y fomento de actividad física	Seguimiento por Enfermería de intervención interactiva en internet de autogestión de factores CV y estilo de vida	Dieta mediterránea con suplementos de 1 litro/semana de aceite de oliva, dieta mediterránea con 30 g/día de nueces frente a dieta baja en grasas
Duración	2 años con seguimiento posterior	3 años con seguimiento posterior	6 años	18 meses	1 año
Objetivo	Primario: cambio en función cognitiva (batería cognitiva NTB, TMT, *Stroop test*). Secundarios: demencia, eventos CV, depresión, discapacidad, calidad de vida, uso de recursos sanitarios, cambio en biomarcadores de EA	Primario: cambios en función cognitiva (test de memoria de Grober y Buschke). Secundarios: MMSE, CDR, estado funcional, depresión, uso de recursos sanitarios, cambio en biomarcadores de EA	Primario: demencia, discapacidad. Secundarios: declinar cognitivo (MMSE, VAT), depresión, eventos CV	Primario: TA, LDL, IMC. Secundarios: factores de riesgo relacionados con estilo de vida, eventos CV, mortalidad	Prevención de enfermedad CV, MMSE, test del reloj

Continúa

Tabla 5. Principales estudios de intervención multidominio para prevención de demencia *(continuación)*

Estudio	FINGER	MAPT	preDIVA	HATICE	PREDIMED
Resultados	Mejoría en el grupo de intervención multidominio: cognitiva global (25 % en NTB), función ejecutiva (835) y velocidad de procesamiento (150 %)	Falta de efecto de intervención multidominio en objetivo primario, con beneficio en subpoblaciones de mayor riesgo y biomarcador metabólico cerebral	Falta de efecto de intervención multidominio en objetivo primario, con beneficio en subpoblaciones de mayor riesgo	Mejoría modesta en objetivo primario en el grupo de intervención	Dieta mediterránea enriquecida con nueces y en menor grado con aceite de oliva disminuye la prevalencia de enfermedad CV. Ambas dietas enriquecidas mejoran la cognición
Estado	Completado, en seguimiento posterior	Completado en 2014	Completado en 2015	Completado	Completado, actualmente en extensión PREDIMED-Plus

FINGER: *Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability*; preDIVA: *Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care*; MAPT: *Multidomain Alzheimer Preventive Trial*; HATICE: *Healthy Aging Through Internet Counseling in the Elderly*; PREDIMED: Prevención con Dieta Mediterránea; NTB: *Neuropsychological Test Battery*; QSM: Queja Subjetiva de Memoria; AVD: actividades de la vida diaria; AP: Atención Primaria; MMSE: *Mini-Mental State Examination*; DHA: ácido docosahexaenoico; EPA: ácido eicosapentaenoico; TMT: *Trial Making Test*; EA: enfermedad de Alzheimer; CDR: *Clinical Dementia Rating*; VAT: *Visual Association Test*; TA: tensión arterial; LDL: lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal; CV: cardiovascular.

Fuente: elaboración propia.

Dada la necesidad de que las intervenciones multidominio para la prevención y reducción del riesgo de demencia se validaran y adaptaran en su enfoque a los diversos contextos geográficos, económicos y culturales, en 2017, el National Institute of Aging (NIA) de Estados Unidos convocó un comité para explorar su nivel de evidencia. Inicialmente no encontraron suficiente solidez para justificar una campaña de salud pública que alentara a las personas a adoptar intervenciones en su estilo de vida. Paralelamente, la OMS puso en marcha el plan de acción mundial sobre la respuesta de salud pública a la demencia 2017-2025, cuyas directrices brindan recomendaciones que apoyan a los países a desarrollar enfoques que retrasen o prevengan la demencia, destacando la importancia de realizar investigaciones adicionales sobre la eficacia de las intervenciones

multidominio. Esto dio pie a que se iniciara en 25 países el World-Wide FINGERS (WW-FINGERS), red mundial que patrocina el primer ensayo global de intervención multidominio para reducir el riesgo de demencia, adaptando test y optimizando el modelo previo en diferentes entornos geográficos, económicos y culturales. Incluye subproyectos de América del Norte y del Sur, Europa, Asia y Oceanía, incluido España, con el estudio PENSA, gran parte de los cuales están todavía en curso. La red ha comenzado a involucrar a países de ingresos bajos y medios (en Oriente Medio, Israel e Irán; en África, Camerún y Sudáfrica; en Europa, Rusia y Hungría). Probablemente, en los próximos años aportarán niveles de evidencia mayores que los actualmente disponibles sobre la capacidad de las intervenciones multidominio en prevenir o retrasar el inicio del deterioro cognitivo y la demencia.

Como vemos, en todo el mundo se están generalizando las recomendaciones para que la población adecúe sus hábitos de vida a la mejoría de los factores de riesgo y medidas de prevención de la demencia, aun sin haber demostrado eficacia en evitarla y ni siquiera en retrasarla.

4 Guías de prevención en demencia

Dra. María Sagrario Manzano Palomo,
Dra. Carmen Terrón Cuadrado y Dr. Alberto Marcos Dolado

METODOLOGÍA

Se incluyen en el presente texto los siguientes artículos revisados que se ajustan a las directrices planteadas: las guías de la OMS (Chowdhary, 2022), estudios de investigación en la Comisión del *Lancet* (Gill Livingston, 2020), documentos de consenso de expertos como el 5th Canadian Consensus Conference (5CCC) (Colaboración AGREE II) (Ismail, 2020), el de la American Heart Association (AHA) (Lazar, 2021) y el de UsAgainstAlzheimer's (USA-AA) (Sabbagh, 2022). Los dos primeros establecen grados de calidad de la evidencia, y el resto son de carácter descriptivo, con recomendaciones asociadas, más o menos específicas. Hemos de destacar algunos aspectos de la evaluación de los diferentes factores de riesgo: únicamente la nutrición y la AF son valorados de manera unánime en todos los documentos revisados; en el extremo opuesto, solamente la Comisión del *Lancet* evalúa la contaminación y los traumatismos craneoencefálicos, y el 5CCC los fármacos.

FACTORES DE RIESGO DE DEMENCIA (tabla 6)

Nutrición

Este factor es valorado por todos los documentos revisados. En la mayoría destacan la dieta mediterránea como recomendación para disminuir el riesgo de deterioro cognitivo (5CCC: 1B). La ingesta de frutas y verduras (5CCC: 1B), especialmente de hoja verde, así como los alimentos integrales, ricos en fibra, y el aporte de ácidos grasos omega 3 de origen animal son otras recomendaciones mayoritarias. Se aconseja reducir el consumo de ácidos grasos saturados para disminuir el riesgo de deterioro cognitivo (5CCC: 1B). En el documento de USA-AA resaltan la importancia de valorar las barreras potenciales/motivaciones subyacentes y el acceso a los alimentos saludables.

Actividad física

El segundo factor que los documentos revisados tienen en cuenta es la AF. Todos establecen como recomendación la realización de AF para reducir el riesgo de demencia (5CCC: 2B). De manera general, 5CCC recomienda, en adultos mayores, intervenciones de intensidad, al menos, moderada (1B), siendo los documentos de la AHA y USA-AA más específicos, al aconsejar seguir las recomendaciones de la OMS sobre la AF en el adulto (≥ 150 minutos semanales de actividad de moderada intensidad, ≥ 75 minutos semanales de intensidad vigorosa, o una combinación de ambas).

Respecto al tipo de AF, 5CCC recomienda entrenamiento mediante ejercicio aeróbico/resistencia para mejorar los resultados cognitivos (1B), considerando además que existe una evidencia prometedora respecto a las intervenciones mediante danza y *mind-body exercise* en dosis moderada, aunque se precisa de estudios mayores y de mejor calidad (2B). El documento de USA-AA proporciona consejos para la aplicación práctica y el mantenimiento de estas recomendaciones en los pacientes, teniendo en cuenta, además, consideraciones individuales, económicas y sociales.

Depresión

En este apartado las recomendaciones son escasas, a pesar de poner de manifiesto la evidencia que relaciona la depresión con la incidencia de demencia. La guía de la OMS destaca que actualmente existe una evidencia insuficiente para recomendar el uso de medicamentos antidepresivos a fin de reducir el riesgo de deterioro cognitivo o de demencia, y aconseja tratar la depresión en los adultos mediante medicación antidepresiva o intervenciones psicológicas, de acuerdo con las directrices vigentes del mhGAP de la OMS. Según describe el documento de la AHA, desde 2016 el US Preventive Services Task Force recomienda el cribado de depresión.

Hipoacusia

Las guías de la OMS y 5CCC recomiendan evaluar la presencia de síntomas de hipoacusia en personas con deterioro cognitivo leve/quejas cognitivas preguntando si presentan dificultades auditivas en su vida cotidiana (1B). En caso

de informar síntomas de pérdida auditiva, recomiendan la realización de un examen audiológico/otoscópico y revisión de fármacos con potencial ototóxico (1A). A pesar de ello, según indica el documento de la OMS, no existe suficiente evidencia para recomendar el uso de audífono con el fin de reducir el riesgo de deterioro cognitivo o demencia.

Lancet expone un posicionamiento más claro sobre la evidencia del uso de audífonos: estudios prospectivos amplios han determinado que el uso de audífonos es protector, pues los que no los portan tienen un riesgo relativo más alto de desarrollar demencia; su recomendación es fomentar el uso de audífonos para la hipoacusia y reducir la pérdida de audición mediante la protección de los oídos frente a la exposición a ruidos excesivos.

Sueño

Aunque la mayoría de los documentos avalan la relación entre demencia y sueño, únicamente 5CCC y USA-AA recomiendan específicamente la realización de una historia de sueño en pacientes con riesgo de demencia: tiempo de sueño y síntomas de síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS), remitiendo a un especialista de sueño y/o polisomnografía si se sospechara esta última (1C).

En el documento USA-AA aconsejan el uso de escalas validadas, e interrogar asimismo por los tratamientos y si estos pueden afectar al descanso nocturno o contribuir a la somnolencia diurna, considerar cambios en los horarios de los medicamentos pautados para minimizar su impacto en la calidad del sueño, así como compartir medidas de higiene del sueño.

Actividad social/educación

Aunque la guía de la OMS vincula la participación y el apoyo social con una buena salud y bienestar a lo largo de la vida, no encuentra suficiente evidencia con respecto a la actividad social en relación con la reducción del riesgo de deterioro cognitivo o de demencia. Por el contrario, tanto el documento de *Lancet* como 5CCC coinciden en recomendar la educación en etapas tempranas de la vida (1B), así como experiencias continuadas en edades medias/

avanzadas (1C). El documento canadiense resalta la importancia de atender las circunstancias sociales y del apoyo a lo largo de la vida, incluyendo estrategias para la reducción de la pobreza y oportunidades para la participación social (1B).

Fragilidad

El documento 5CCC valora este factor con la recomendación de utilizar intervenciones para manejar la fragilidad, con el fin de reducir la carga global de demencia en adultos mayores (1B).

Medicación

El documento canadiense recomienda, en adultos mayores, minimizar la exposición a fármacos con importante capacidad anticolinérgica y utilizar otros alternativos para indicaciones específicas (1B), así como realizar una valoración multidimensional en salud, incluyendo el uso de medicamentos, con el objetivo de identificar patologías modificables o reversibles y racionalizar el uso de fármacos (1B).

Tensión arterial

Todos los documentos que evalúan este factor coinciden en la importancia del manejo de la HTA en adultos siguiendo las guías existentes. Categóricamente, el documento de *Lancet* afirma que el tratamiento antihipertensivo es la única medicación conocida eficaz para la prevención de la demencia, y recomienda mantener una presión arterial sistólica (PAS) de 130 mmHg o menos desde alrededor de los 40 años, cifra que disminuyen las guías de la AHA a 120 mmHg para la PAS junto con 80 mmHg para la presión arterial diastólica (PAD). La guía de la OMS afirma que el manejo de la HTA debe ofrecerse a adultos con HTA para reducir el riesgo de declinar cognitivo y/o la demencia.

Glucemia

El documento de *Lancet* concluye que la diabetes incrementa el riesgo de cualquier demencia, y es mayor con el incremento de la duración y gravedad de la

misma. Según esta misma fuente, no está claro que el tratamiento mediante fármacos disminuya el riesgo; no coincide en esto con la guía de la OMS, que recomienda el manejo de la diabetes en adultos mediante medicación y/o intervenciones en los estilos de vida, de acuerdo con las Guías de la OMS existentes. Específicamente, el documento de la AHA aconseja mantener los siguientes niveles de glucemia en ayunas en adultos > 20 años por debajo de 100 mg/dl (basal, sin tratamiento).

Colesterolemia

La guía de la OMS indica que el manejo de la dislipemia en la edad media debe ofrecerse para reducir el riesgo de declinar cognitivo y demencia. La AHA establece el nivel recomendado de colesterolemia total en adultos > 20 años por debajo de 200 mg/dl (basal, sin tratamiento).

Tabaquismo

La recomendación unánime es evitar o cesar el tabaquismo para reducir el riesgo de declinar cognitivo y demencia, así como para obtener otros beneficios para la salud, incluso en edades avanzadas, dado que los fumadores tienen un mayor riesgo de demencia que los no fumadores.

Consumo de alcohol

Tanto la guía de la OMS como *Lancet* recomiendan limitar el uso de alcohol, así como intervenciones para el trastorno de abuso de alcohol centradas en reducir o cesar el peligroso y perjudicial alcoholismo, dirigidas a adultos con cognición normal y deterioro cognitivo leve para reducir el declinar cognitivo y/o demencia y obtener otros beneficios para la salud.

Obesidad

Dado que estudios longitudinales y metaanálisis relacionan el incremento del índice de masa corporal (IMC) con la demencia, tanto el documento de *Lancet* como la OMS recomiendan ofrecer intervenciones para evitar el sobrepeso y/o la obesidad con el fin de reducir el riesgo de declinar cognitivo y/o demencia en

la edad media de la vida. La AHA establece un IMC recomendado de < 25 kg/m^2 en adultos > 20 años).

Intervención cognitiva

Tanto las guías de la OMS como 5CCC y USA-AA coinciden en recomendar el entrenamiento cognitivo a adultos mayores o en riesgo de declinar cognitivo y/o demencia para reducir el riesgo. 5CCC recomienda, cuando sea accesible, proponer entrenamiento cognitivo mediante ordenador, con apoyo en estudios empíricos, individual o en grupo (1B) en individuos en riesgo; asimismo, de manera general, aconseja incrementar o mantener la participación en actividades cognitivamente estimulantes (pasatiempos, voluntariado y aprendizaje a lo largo de la vida) (1C).

TCE/contaminación

Estos dos factores son valorados únicamente en el documento de *Lancet*, donde se establece la recomendación de prevenir los traumatismos craneales (reduciendo el riesgo de los mismos en entornos laborales y de transporte) y disminuir la exposición a la contaminación y al humo del tabaco.

Tabla 6. Factores de riesgo modificables de deterioro cognitivo y demencia. Niveles de evidencia disponibles

Factor de riesgo modificable	Grupos/Tipos	Calidad de la evidencia	Fuerza de recomendación	Conclusiones
Actividad física	Adultos sanos	Moderada	Fuerte	Acción a través de factores cardiovasculares
	DCL	Baja	Condicional	
Entrenamiento cognitivo	Global	Muy baja a baja	Condicionada	Efecto leve y a corto plazo en el dominio ejercitado en individuos sanos y con DCL. No se ha demostrado efecto en la EA
	Razonamiento		Moderada	
	Velocidad de procesamiento		Moderada	
	Memoria		Moderada a baja	

Continúa

Tabla 6. Factores de riesgo modificables de deterioro cognitivo y demencia. Niveles de evidencia disponibles *(continuación)*

Factor de riesgo modificable	Grupos/Tipos	Calidad de la evidencia	Fuerza de recomendación	Conclusiones
Retirada del hábito tabáquico		Baja	Fuerte	Los beneficios multiorgánicos sobrepasan a los cognitivos
Dieta mediterránea	Adultos con cognición normal	Moderada	Condicional	Los beneficios multiorgánicos sobrepasan a los cognitivos
	DCL	Moderada	Condicional	
Suplementos alimentarios	Vitamínicos	Moderada	Fuerte	No indicados en prevención de deterioro o demencia
	Proteicos	No disponible	No disponible	Evidencia insuficiente
	Nutricionales (omega 3, ginkgo, resveratrol...)	Moderada	Fuerte	No indicados en prevención de deterioro o demencia
Abandono del hábito enólico		Moderada	Condicional	Los beneficios multiorgánicos son muy potentes
Fomento de la actividad social		No disponible	No disponible	Evidencia insuficiente
Lucha contra sobrepeso/ obesidad		Baja a moderada	Condicional	El síndrome metabólico repercute muy potentemente en la salud cardiovascular
Control de la HTA	Adultos sanos	De baja a alta	Fuerte	Los beneficios multiorgánicos sobrepasan a los cognitivos
	Riesgo de DCL y demencia	Muy baja	Condicional	
Control de la diabetes	Adultos diabéticos	Muy baja a moderada	Fuerte	Se han demostrado beneficios multiorgánicos más que cognitivos
	Reducción del riesgo de DCL o demencia	Muy baja	Condicional	

Continúa

Tabla 6. Factores de riesgo modificables de deterioro cognitivo y demencia. Niveles de evidencia disponibles *(continuación)*

Factor de riesgo modificable	Grupos/Tipos	Calidad de la evidencia	Fuerza de recomendación	Conclusiones
Tratamiento hipolipemiante	Reducción del riesgo de DCL o demencia	Baja	Condicional	Beneficios multiorgánicos más demostrados que cognitivos
Tratamientos antidepresivos	Reducción del riesgo de DCL o demencia	No evidencia		Se deben tratar casos sintomáticos según indicaciones
Mejora de la sordera	Reducción del riesgo de DCL o demencia	No evidencia		Se deben ofrecer audífonos en casos oportunos
Terapia hormonal	Aumento del riesgo de DCL y EA	Baja		Son mayores los riesgos que los beneficios
Intervenciones multimodales	Dieta, actividad física y entrenamiento cognitivo en ancianos sanos	Insuficiente	Baja	Muestra beneficios en función ejecutiva, atención y velocidad de procesamiento
	Consejos sobre estilo de vida y tratamiento farmacológico		Baja	No ha mostrado eficacia a la hora de reducir la incidencia de EA

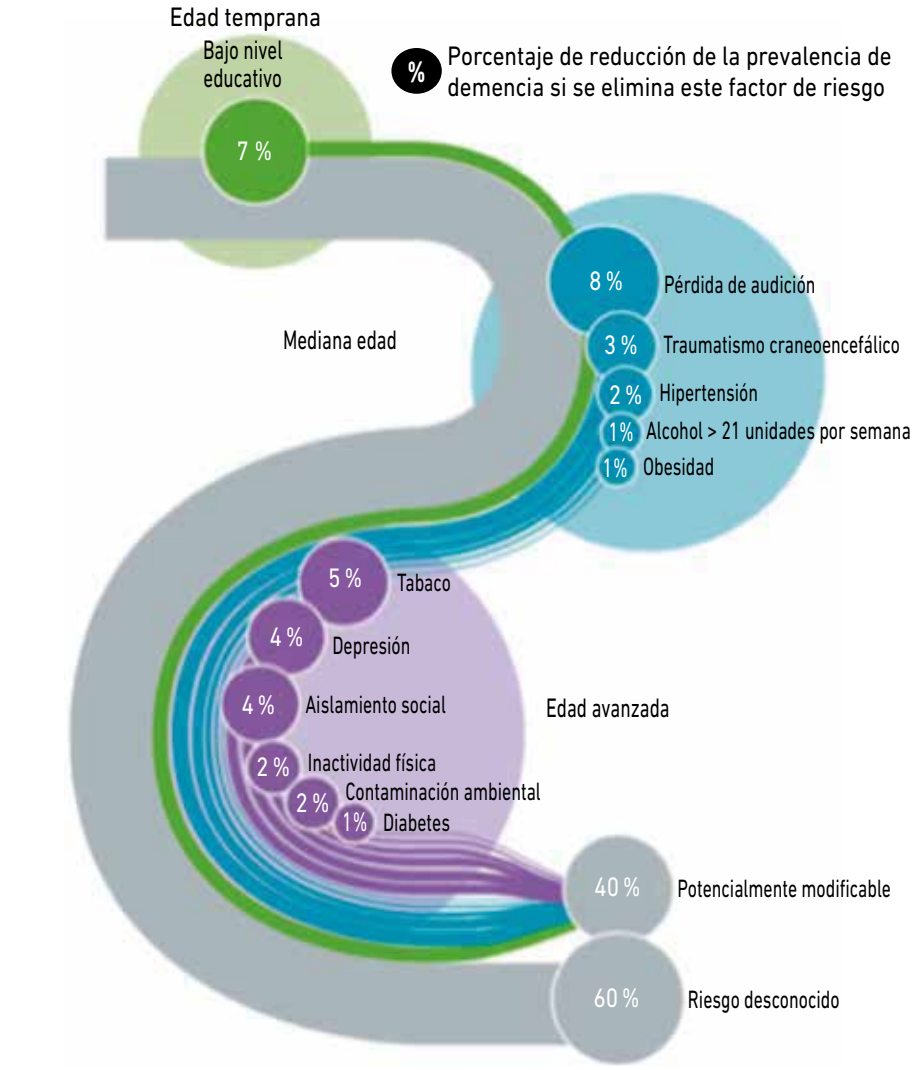
DCL: deterioro cognitivo leve; EA: enfermedad de Alzheimer; HTA: hipertensión arterial.

Fuente: elaboración propia.

FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES ATRIBUIBLES EN CADA FRANJA DE EDAD PARA LA DEMENCIA

Tal y como se contempla en la figura 5 y según la Comisión del *Lancet*, cada factor de riesgo impacta porcentualmente de manera diferente a lo largo de la vida de una persona y con un peso específico diferente.

Figura 5. Factores de riesgo modificables atribuibles en cada franja de edad para la demencia



Fuente: adaptada de Livingston, 2020.

Limitaciones: se ha revisado sistemáticamente toda la literatura y se han identificado y comunicado los datos existentes: se estima que un 40 % de todos los casos de demencia son atribuibles a 17 potenciales factores de riesgo modificables. Dichos datos emanan de estudios con limitaciones metodológicas de múltiples índoles.

5 Resumen de recomendaciones específicas

PREVENCIÓN DE LA DEMENCIA

- El **número de personas con demencia está aumentando** a nivel mundial.
- Los **mecanismos de prevención de la demencia** se basan en la reducción del daño neuropatológico (vascular, neurótoxico o estrés oxidativo) e inflamación cerebral, y en el aumento y mantenimiento de la reserva cognitiva.
- Los **factores de riesgo no modificables** claramente establecidos para la demencia son la edad, el sexo, la raza, los polimorfismos genéticos y la historia familiar de demencia.
- Se han descrito **12 factores de riesgo modificables** que pueden contribuir a aumentar el riesgo de demencia: bajo nivel educativo, hipertensión, obesidad, pérdida de audición, traumatismo craneoencefálico, abuso de alcohol, tabaquismo, depresión, inactividad física, aislamiento social, diabetes y contaminación ambiental.
- **Debemos ser ambiciosos en la prevención.** Se recomienda el tratamiento activo de la hipertensión en personas de mediana edad (45-65 años) y personas mayores (mayores de 65 años) sin demencia para reducir la incidencia de la demencia. Las intervenciones para otros factores de riesgo, como educación infantil, ejercicio, mantener el compromiso social, reducir el tabaquismo y controlar la pérdida de audición, la depresión, la diabetes y la obesidad, podrían prevenir o retrasar hasta el 40 % de las demencias.
- **La prevención tiene que ver con las políticas y las personas.** Las contribuciones al riesgo y la prevención de la demencia comienzan temprano y continúan durante toda la vida, por lo que nunca es demasiado temprano o demasiado tarde. Estas acciones requieren programas de salud pública e intervenciones personalizadas. Además de las estrategias de población, las políticas deben abordar los grupos de alto riesgo para aumentar la actividad social, cognitiva y física, y la salud vascular.

FACTORES DE RIESGO POTENCIALMENTE MODIFICABLES

- Existen factores de riesgo vasculares que se relacionan con el riesgo de deterioro cognitivo.
- Dentro de los factores de riesgo vasculares modificables destacan la hipertensión, la diabetes, la hipercolesterolemia y la obesidad.
- El aumento de la presión arterial en la edad adulta, seguido de una disminución posterior en la presión arterial en etapas más avanzadas de la vida, ha sido descrito como un patrón de personas en desarrollo de demencia.
- La presencia de diabetes en etapas tardías de la vida se ha asociado a un aumento del riesgo de padecer demencia.
- Diversos estudios epidemiológicos han señalado la estrecha relación entre dislipemia con la EA y el riesgo de demencia.
- El riesgo a padecer demencia se asocia con la presencia de obesidad en la vida adulta.

ACTIVIDAD FÍSICA

- La AF ha demostrado efectos beneficiosos sobre la salud cerebral, contribuyendo a la creación de la reserva cognitiva.
- Existe un mecanismo cerebral directo de la AF mediado por las denominadas exerquinas, sustancias liberadas en respuesta al ejercicio desde múltiples órganos.
- El sedentarismo es un factor de riesgo de demencia: las personas con hábitos de vida insuficientemente activos presentan un riesgo un 30 % mayor de demencia.
- Evitar el sedentarismo todo lo posible, limitar el tiempo de sedentarismo a menos de 2 horas al día, levantarse y moverse tras 30 minutos de sedestación ininterrumpida y aumentar el tiempo diario de AF ligera (caminar, permanecer de pie) a 2 horas cada día.

- La evidencia proporcionada por los estudios apoya la AF como factor protector de la demencia, disminuyendo el riesgo de demencia en, aproximadamente, un 20 % en los estudios más rigurosos o un retraso de hasta 12 años en el desarrollo de demencia.
- Cualquier tipo de actividad, intensidad y frecuencia es significativa, pero existe un efecto dosis-respuesta: cuanta más AF, mayor disminución del riesgo de demencia. "Cada paso, cuenta".
- Reemplazar 30 minutos de inactividad cada día por el mismo tiempo de AF disminuye el riesgo de demencia.
- Es importante el mantenimiento de una AF regular a lo largo de la vida. "Nunca es tarde"; comenzar a realizar AF de manera tardía también ejerce un efecto beneficioso en la prevención de la demencia.
- Se aconseja tomar como pauta de recomendación las guías de la OMS de AF para adultos, que plantean especificaciones para adultos mayores de 65 años.

NUTRICIÓN

- Se recomienda la adherencia a una dieta saludable tipo mediterránea, MIND o DASH.
- No se recomienda el uso sistemático de alimentos vegetales, como hongos o algas, ni sus extractos derivados para la prevención del deterioro cognitivo.
- Las evidencias actuales son insuficientes para recomendar desde un punto de vista médico el consumo de suplementos nutricionales con mono u oligocomponentes con el objetivo de realizar una prevención primaria de la EA o prevención secundaria de la EA en la fase de deterioro cognitivo leve. Las prevenciones secundaria y terciaria en la fase de demencia de la EA no es objeto de este consenso y están consensuadas por grupos de estudio en nutrición. En concreto, una suplementación puntual con ácidos grasos poliinsaturados o vitaminas liposolubles (A, D, E) o del grupo B no han mostrado evidencias suficientes para su recomendación en la prevención del deterioro cognitivo.

- En un ensayo clínico, la suplementación multivitamínica/multimineral mejoró el rendimiento cognitivo global tras 3 años de tratamiento continuado, sobre todo en los participantes con factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, la incidencia de casos de deterioro cognitivo o demencia leves no disminuyó significativamente en los 3 años de duración del ensayo.

- Se puede recomendar el uso de alimentos de uso médico en pacientes con EA biológicamente confirmada en fase de deterioro cognitivo inicial. El objetivo de su prescripción es la mejora de la memoria durante esta fase. No hay una evidencia de disminución de la incidencia de demencia, aunque hay datos de modificaciones estructurales encefálicas con usos prolongados durante 3 años.

- El extracto EGb761 de las hojas del *Gingko biloba* es un medicamento comercializado en algunos países para diversas enfermedades neurodegenerativas, incluida la EA. En nuestro país su venta es sin receta médica y está indicado en el tratamiento sintomático de alteraciones en la microcirculación cerebral (como vértigo y tinnitus), los síntomas asociados a insuficiencia circulatoria en las extremidades (tales como calambres y sensación de frío en las piernas) (120 o 240 mg/día) o en la mejoría del deterioro cognitivo asociado a la edad (240 mg/día).

TRASTORNOS DE LA SENSOPERCEPCIÓN

- Déficit sensorial y déficit cognitivo concurren en la población.

- No hay unanimidad en que el déficit sensorial sea factor de riesgo para el deterioro cognitivo porque no se ha establecido una relación de causalidad clara entre ambos.

- Aunque no se ha logrado demostrar que la corrección de los déficits sensoriales mejore el pronóstico del deterioro cognitivo, parece justificado el cribado de los déficits sensoriales en la consulta de Neurología, por el impacto que tienen en la vida diaria del paciente y en su estado emocional.

TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Y DEL SUEÑO

- El debut de síntomas psiquiátricos en la edad senil, particularmente en pacientes sin antecedentes previos, puede ser la primera manifestación de un proceso neurodegenerativo subclínico y debe vigilarse más estrechamente la aparición de síntomas cognitivos o de deterioro funcional en estos casos.
- Debe iniciarse el tratamiento de los pacientes con criterios de depresión, siendo preferible la opción combinada con fármacos y psicoterapia. Tanto los tricíclicos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), particularmente el escitalopram, pueden ser buenas opciones en los pacientes jóvenes, atendiendo a su perfil sobre la cognición. En los pacientes en edad senil es mejor evitar los tricíclicos y el inicio de ISRS debería acompañarse de evaluación cognitiva durante el seguimiento.
- Debe iniciarse el procedimiento diagnóstico y el tratamiento con presión aérea positiva de los pacientes con apnea obstructiva del sueño.

CONTAMINACIÓN Y TÓXICOS

- Reducir el consumo excesivo de alcohol podría ser una estrategia efectiva para la prevención de la demencia, sobre todo en los casos de consumo excesivo o en personas con trastorno por consumo de alcohol.
- Cualquier tipo de intervención dirigida a dejar de fumar tabaco es probable que sea beneficiosa para reducir el riesgo de demencia, además de aportar otros beneficios para la salud.
- Aunque las evidencias acerca de la contaminación ambiental sobre la incidencia de demencias son cuestionables, la mejora de la calidad del aire tiene claramente beneficios en la salud global de las personas.

TRAUMATISMO CRANEOENCEFÁLICO

- Uno de los factores de riesgo modificables para el desarrollo de la demencia es la lesión traumática cerebral.

- Gracias a los estudios realizados sobre jugadores profesionales de deportes de contacto, se pudo establecer la ETC como una entidad propia.
- Se han descrito múltiples factores de riesgo para su desarrollo, si bien el más importante es la repetición de los traumatismos y el intervalo de tiempo que existe entre ellos.
- Se trata de una enfermedad neurodegenerativa de tipo taupatía, si bien otros procesos, como el daño de la unidad neurovascular, la activación microglial o el daño axonal, son esenciales para su desarrollo.
- El 70 % de los casos presentan los síntomas cardinales, que son cognitivos, neuropsiquiátricos y motores; no obstante, actualmente, el diagnóstico de la ETC sigue siendo exclusivamente anatomopatológico.
- Existen diferentes líneas de investigación tanto para el desarrollo de biomarcadores como para un tratamiento modificador de la enfermedad.
- La prevención de los traumatismos craneales de repetición y de la lesión cerebral traumática es esencial.

COGNICIÓN Y ACTIVIDAD SOCIAL

- Una menor participación social, el contacto social infrecuente y la soledad se asocian a una mayor incidencia de demencia.
- La fracción atribuible ponderada del riesgo de demencia debido al aislamiento social es del 2,3 %, similar a la hipertensión y a la inactividad física.
- En las personas con alta reserva social se podría ralentizar el progreso de la demencia.
- La Comisión de *Lancet* y la OMS establecen que la actividad social tiene una amplia variedad de beneficios para la salud y el bienestar, y la intervención sobre la misma podría utilizarse para prevenir la demencia.

DEPRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS Y PREVENCIÓN DE LA DEMENCIA

- La prescripción potencialmente inadecuada, tanto en indicación como en dosis, es más frecuente en pacientes con deterioro cognitivo.
- Hay grupos farmacológicos de amplio uso que empeoran la evolución del deterioro cognitivo.
- El uso de estos grupos farmacológicos en el paciente con deterioro cognitivo aumenta las interacciones medicamentosas, las hospitalizaciones, la progresión del deterioro cognitivo y la mortalidad.
- Es necesaria la revisión del tratamiento previo en los pacientes que acuden con quejas cognitivas para identificar y retirar aquellas que puedan ser nocivas.
- Los fármacos con efecto anticolinérgico y los utilizados para el tratamiento de los síntomas psicoconductuales son de gran relevancia como aceleradores de progresión del deterioro cognitivo.
- Los fármacos para el control de factores de riesgo cardiovascular también han de ser valorados, ajustando las expectativas terapéuticas.

EVIDENCIA PROPORCIONADA POR LOS ESTUDIOS

- El número de personas con demencia está aumentando en todo el mundo, aunque la incidencia en algunos países ha disminuido, debido a cambios en los estilos de vida.
- El manejo adecuado de los factores de riesgo de demencia puede retrasar o prevenir un tercio de sus casos en el mundo.
- La OMS recomienda:
  - Ser ambiciosos con respecto a la prevención, por medio del tratamiento activo de hipertensión, diabetes y obesidad, de la mejora de la educación infantil, fomentando el ejercicio físico y el compromiso social, reduciendo el tabaquismo y minimizando la pérdida auditiva y la depresión.

- Las intervenciones tecnológicas tienen el potencial de mejorar la atención integral de la persona con demencia, pero no deben reemplazar el contacto social.
- Individualizar la atención de la demencia con una adecuada atención médica, social y de apoyo, adaptada a las necesidades culturales de cada entorno e individuo.
- Mejorar la atención a los cuidadores, destacando la prevención de la depresión.
- Proteger a las personas con demencia de posibles riesgos, incluido el abandono de uno mismo, la vulnerabilidad, la gestión del dinero, la conducción de vehículos, la planificación previa del futuro y el final de la vida, equilibrando en todo momento la gestión de riesgos contra el derecho de la persona a la autonomía.

6 Bibliografía recomendada

- Albanese E, Launer LJ, Egger M, Prince MJ, Giannakopoulos P, Wolters FJ, et al. Body mass index in midlife and dementia: Systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. Alzheimers Dement Amst Neth. 2017;8:165-78.
- Alzheimer´s Association. Public Health Center of Excellence. Dementia Risk Reduction. Disponible en: www.alz.org/media/Documents/sensory-impairment-ph.pdf. Último acceso: 24 de mayo de 2023.
- American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2023.
- Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, Cantet C, Bonnefoy M, Bordes S, et al. Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2017;16(5):377-89.
- Baker LD, Manson JE, Rapp SR, et al.Effects of cocoa extract and a multivitamin on cognitive function: A randomized clinical trial. Alzheimers Dement. 2023;19:1308-1319.
- Barnes LL, Dhana K, Liu X, Carey VJ, et al. Trial of the MIND Diet for Prevention of Cognitive Decline in Older Persons. N Engl J Med. 2023; DOI: 10.10156/NEJMoa2302368.
- Bennett S, Grant MM, Aldred S. Oxidative stress in vascular dementia and Alzheimer's disease: a common pathology. J Alzheimers Dis JAD. 2009;17(2):245-57.
- Bieniek KF, Cairns NJ, Crary JF, Dickson DW, Folkerth RD, Keene CD, et al. The Second NINDS/NIBIB Consensus Meeting to Define Neuropathological Criteria for the Diagnosis of Chronic Traumatic Encephalopathy. J Neuropathol Exp Neurol. 2021;80(3):210-9.
- Bishara D, Perera G, Harwood D, Taylor D, Sauer J, Stewart R, et al. The anticholinergic effect on cognition (AEC) scale-Associations with mortality, hospitalisation and cognitive decline following dementia diagnosis. Int J Geriatr Psychiatry. 2020;35(9):1069-77.
- Brenowtiz W, Robbins J, Strotmeyer E, Yaffe K. Touch sensation is an understudied predictor of dementia risk in older adults. Innov Aging. 2022;6(Suppl 1):151.
- Brenowitz WD, Kaup RA, Yaffe K. Incident dementia and faster rates of cognitive decline are associated with worse multisensory function summary scores. Alzheimer´s Dement. 2020;16(10):1384-1392.
- Bruce DG, Davis WA, Starkstein SE, Davis TM. Mid-life predictors of cognitive impairment and dementia in type 2 diabetes mellitus: the Fremantle Diabetes Study. J Alzheimers Dis JAD. 2014;42 Suppl 3:S63-70.
- Bubu OM, Brannick M, Mortimer J, Umasabor-Bubu O, Sebastião YV., Wen Y, et al. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Sleep [Internet]. 2017 Jan 1;40(1). Available from: https://academic.oup.com/sleep/sleep/article/2661823/Sleep
- Burckhardt M, Watzke S, Wienke A, Langer G, Fink A. Souvenaid for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Dec 15;12(12):CD011679. doi: 10.1002/14651858.CD011679.pub2.
- Carlson MC, Saczynski JS, Rebok GW, Seeman T, Glass TA, McGill S, et al. Exploring the effects of an "everyday" activity program on executive function and memory in older adults: Experience Corps. Gerontologist. 2008;48(6):793-801.
- Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol, and misfolded proteins. Lancet 2004;363:1139-46.
- Chang CC, Zhao Y, Lee CW, Ganguli M. Smoking, death, and Alzheimer disease:

a case of competing risks. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2012;26:300-306.

- Cheng C, Lin CH, Tsai YW, Tsai CJ, Chou PH, Lan TH. Type 2 diabetes and antidiabetic medications in relation to dementia diagnosis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014 Oct;69(10):1299-305.
- Cherry JD, Babcock KJ, Goldstein LE. Repetitive Head Trauma Induces Chronic Traumatic Encephalopathy by Multiple Mechanisms. Semin Neurol. 2020;40(4):430-8.
- Chowdhary N, Barbui C, Anstey KJ, Kivipelto M, Barbera M, Peters R, et al. Reducing the Risk of Cognitive Decline and Dementia: WHO Recommendations. Front Neurol. 2022;12:765584.
- Cummings J, Passmore P, McGuinness B, Mok V, Chen C, Engelborghs S, Woodward M, Manzano S, Garcia-Ribas G, Cappa S, Bertolucci P, Chu LW. Souvenaid in the management of mild cognitive impairment: an expert consensus opinion. Alzheimers Res Ther. 2019;11:73-79. doi: 10.1186/s13195-019-0528-6.
- Dan X, Wechter N, Gray S, Mohanty JG, Croteau D, Bohr V. Olfactory disfunction in aging and neurodegenerative diseases. Ageing Res Rev. 2021;70:101416.
- Domingos C, Pêgo JM, Santos NC. Effects of physical activity on brain function and structure in older adults: A systematic review. Behav Brain Res. 2021 Mar 26;402:113061. doi: 10.1016/j.bbr.2020.113061. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33359570.
- Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, Huang ES, Katon WJ, Minkoff JR, et al. Risk score for prediction of 10 year dementia risk in individuals with type 2 diabetes: a cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013 Nov;1(3):183-90.
- Forcano L, Fauria K, Soldevila-Domenech N, Minguillón C, Lorenzo T, Cuenca-Royo A, et al. Prevention of cognitive decline in subjective cognitive decline ApoE-4 carriers after EGCG and a multimodal intervention (PENSA): Study design. Alzheimers Dement (N Y). 2021;7(1):e12155.
- Frank Van Overwalle. Social Cognition and the Brain: A Meta-Analysis Human Brain Mapping 2009;30(3):829-58.
- Geifman N, Brinton RD, Kennedy RE, Schneider LS, Butte AJ. Evidence for benefit of statins to modify cognitive decline and risk in Alzheimer's disease. Alzheimers Res Ther. 2017 Feb 17;9(1):10.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. Stroke. 2011 Sep;42(9):2672-713.
- Growdon ME, Gan S, Yaffe K, Steinman MA. Polypharmacy among older adults with dementia compared with those without dementia in the United States. J Am Geriatr Soc. 2021;69(9):2464-75.
- Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants. Lancet Glob Health. 2018 Oct;6(10):e1077-e1086.
- Hachinski V, Avan A. A new definition of brain reserve. Alzheimers Dement. 2022 Mar;18(3):535-537.
- Hilmer SN, Kirkpatrick CMJ. New Horizons in the impact of frailty on pharmacokinetics: latest developments. Age Ageing. 2021;50(4):1054-63.
- Ismail Z, Black SE, Camicioli R, Chertkow H, Herrmann N, Laforce R Jr, et al. Recommendations of the 5th Canadian Consensus Conference on the diagnosis and treatment of dementia. Alzheimers Dement. 2020;16(8):1182-95.
- Iso-Markku P, Kujala UM, Knittle K, Polet J, Vuoksimaa E, Waller K. Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. Br J Sports Med. 2022 Jun;56(12):701-709.
- Johnson ML, Parikh N, Kunik ME, Schulz PE, Patel JG, Chen H, et al. Antihypertensive drug use and the risk of dementia in patients with diabetes mellitus. Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc. 2012 Sep;8(5):437-44.

- Kilian C, Klinger S, Rehm J, Manthey J. Alcohol use, dementia risk, and sex: a systematic review and assessment of alcohol-attributable dementia cases in Europe. BMC Geriatr. 2023;23:246.
- Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. BMJ. 2001 Jun 16;322(7300):1447-51.
- Kivipelto M, Mangialasche F, Snyder HM, Allegri R, Andrieu S, Arai H, et al. World-Wide FINGERS Network: A global approach to risk reduction and prevention of dementia. Alzheimer's Dement. 2020;16(7):1078-94.
- Kuiper JS, Zuidersma M, Oude Voshaar RC, Zuidema SU, Van den Heuvel ER, Stolk RP, et al. Social relationships and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. Ageing Res Rev. 2015;22:39-57.
- Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. Neurobiol Aging. 2000; 21(1):49-55.
- Lazar RM, Howard VJ, Kernan WN, Aparicio HJ, Levine DA, Viera AJ, et al. A Primary Care Agenda for Brain Health: A Scientific Statement from the American Heart Association. Stroke. 2021;52(6):e295-e308.
- Li K, Li A, Mei Y, Zhao J, Zhou Q, Li Y, et al. Trace elements and Alzheimer dementia in population-based studies: A bibliometric and meta-analysis. Environ Pollut. 2023; 318:120782.
- Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet. 2020;396:413-446.
- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet. 2017;390:2673-2734.
- López-Ortiz S, Pinto-Fraga J, Valenzuela PL, Martín-Hernández J, Seisdedos MM, García-López O, Toschi N, Di Giuliano F, Garaci F, Mercuri NB, Nisticò R, Emanuele E, Lista S, Lucia A, Santos-Lozano A. Physical Exercise and Alzheimer's Disease: Effects on Pathophysiological Molecular Pathways of the Disease. Int J Mol Sci. 2021 Mar 12;22(6):2897.
- Luchsinger JA. Diabetes, related conditions, and dementia. J Neurol Sci. 2010 Dec 15;299(1-2):35-8.
- Luo J, Beam CR, Gatz M. Is Stress an Overlooked Risk Factor for Dementia? A Systematic Review from a Lifespan Developmental Perspective. Prev Sci [Internet]. 2022;(0123456789). Available from: https://doi.org/10.1007/s11121-022-01385-1.
- Marcum ZA, Cohen JB, Zhang C, Derington CG, Greene TH, Ghazi L, et al. Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) Research Group. Association of Antihypertensives That Stimulate vs Inhibit Types 2 and 4 Angiotensin II Receptors with Cognitive Impairment. JAMA Netw Open. 2022;5(1):e2145319.
- Moll van Charante EP, Richard E, Eurelings LS, Van Dalen JW, Ligthart SA, Van Bussel EF, et al. Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): a cluster-randomised controlled trial. Lancet. 2016;388(10046):797-805.
- Moore EM, Mander AG, Ames D, Kotowicz MA, Carne RP, Brodaty H, et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin. Diabetes Care. 2013 Oct;36(10):2981-7.
- Morató X, Marquié M, Tartari JP, Lafuente A, Abdelnour C, Alegret M, Jofresa S, et al. A randomized, open-label clinical trial in mild cognitive impairment with EGb 761 examining blood markers of inflammation and oxidative stress. Sci Rep. 2023;13:5406.
- Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. Lancet. 2015;385(9984):2255-63.

6 Bibliografía recomendada

- Oudin A, Forsberg B, Adolfsson AN, Lind N, Modig L, Nordin M, et al. Traffic-related air pollution and dementia incidence in northern Sweden: a longitudinal study. Environ Health Perspect. 2016;124:306-12.
- Parbo P, Ismail R, Hansen KV, et al. Brain inflammation accompanies amyloid in the majority of mild cognitive impairment cases due to Alzheimer's disease. Brain 2017;140:2002-11.
- Parikh NM, Morgan RO, Kunik ME, Chen H, Aparasu RR, Yadav RK, et al. Risk factors for dementia in patients over 65 with diabetes. Int J Geriatr Psychiatry. 2011 Jul;26(7):749-57.
- Peng TC, Chen WL, Wu LW, Chang YW, Kao TW. Sarcopenia and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. Clin Nutr Edinb Scotl. 2020 Sep;39(9):2695-701.
- Peters R, Anstey KJ, Booth A, Beckett N, Warwick J, Antikainen R, et al. Orthostatic hypotension and symptomatic subclinical orthostatic hypotension increase risk of cognitive impairment: an integrated evidence review and analysis of a large older adult hypertensive cohort. Eur Heart J. 2018;39(33):3135-43.
- Petermann-Rocha F, Lyall DM, Gray SR, Gill JMR, Sattar N, Welsh P, Quinn TJ, Stewart W, Pell JP, Ho FK, Celis-Morales C. Dose-response association between device-measured physical activity and incident dementia: a prospective study from UK Biobank. BMC Med. 2021 Dec 2;19(1):305.
- Phelps A, Mez J, Stern RA, Alosco ML. Risk factors for chronic traumatic encephalopathy: A proposed framework. Semin Neurol. 2020;40(4):439-49.
- Pierre K, Dyson K, Dagra A, Williams E, Porche K, Lucke-Wold B. Chronic traumatic encephalopathy: Update on current clinical diagnosis and management. Biomedicines. 2021;9(4):415.
- Pitkala KH, Routasalo P, Kautiainen H, Sintonen H, Tilvis RS. Effects of socially stimulating group intervention on lonely, older people's cognition: a randomized, controlled trial. Am J Geriatr Psychiatry. 2011;19(7):654-63.
- Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. Biol Psychiatry. 2010 Mar 15;67(6):505-12.
- Qin J, He Z, Wu L, Wang W, Lin Q, Lin Y, et al. Prevalence of mild cognitive impairment in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens. 2021 Oct;44(10):1251-60.
- Qiu C, Sigurdsson S, Zhang Q, et al. Diabetes, markers of brain pathology and cognitive function: the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. Ann Neurol 2014;75:138-46.
- Rehm J, Hasan OSM, Black SE, Shield KD, Schwarzinger M. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. Alzheimers Res Ther. 2019;11(1):1.
- Richard E, Moll van Charante, EP, Hoevenaar-Blom MP, Coley N, Barbera M, Van der Groep A, et al. Healthy ageing through internet counselling in the elderly (HATICE): a multinational, randomised controlled trial. Lancet Digit Health. 2019;1(8):e424-e434.
- Richard E, Van den Heuvel E, Moll van Charante EP, Achthoven L, Vermeulen M, Bindels PJ, et al. Prevention of dementia by intensive vascular care (PreDIVA): a cluster-randomized trial in progress. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2009;23(3):198-204.
- Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: WHO Guidelines [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [cited 2023 May 17]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542796/
- Roberts KL, Allen HA. Perception and cognition in the ageing-brain: A brief review of the short an log term links between perceptual and cognitive decline. Front Aging Neurosci. 2016;1:8:39.
- Rong H, Lai X, Jinz R, Wang X, Fang H, Mahmoudi E. Association of Sensory impairments with cognitive decline and depression among older adults in China. JAMA Network Open. 2020;3(9): e2014186.

- Sabbagh MN, Pérez A, Holland TM, Boustani M, Peabody SR, Yaffe K, et al. Primary prevention recommendations to reduce the risk of cognitive decline. Alzheimers Dement. 2022;18(8):1569-79.
- Sachdev PS. Social health, social reserve and dementia. Curr Opin Psychiatry. 2022;35(2):111-7.
- Salas-Salvadó J, Fernández-Ballart J, Ros E, Martínez-González MA, Fitó M, Estruch R, et al. Effect of a Mediterranean diet supplemented with nuts on metabolic syndrome status: one-year results of the PREDIMED randomized trial. Arch Intern Med 2008;168(22):2449-58.
- Shahim P, Gill JM, Blennow K, Zetterberg H. Fluid Biomarkers for Chronic Traumatic Encephalopathy. Semin Neurol. 2020;40(4):411-9.
- Shieu MM, Zaheed A, Shannon C, Chervin RD, Conceicao A, Paulson HL, et al. Positive Airway Pressure and Cognitive Disorders in Adults With Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review of the Literature. Neurology [Internet]. 2022 May 6;99(4):e334-46. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35523585
- Siervo M, Arnold R, Wells JCK, Tagliabue A, Colantuoni A, Albanese E, et al. Intentional weight loss in overweight and obese individuals and cognitive function: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes. 2011 Nov;12(11):968-83.
- Someya Y, Tamura Y, Kaga H, Sugimoto D, Kadowaki S, Suzuki R, et al. Sarcopenic obesity is associated with cognitive impairment in community-dwelling older adults: The Bunkyo Health Study. Clin Nutr Edinb Scotl. 2022 May;41(5):1046-51.
- Stafford J, Chung WT, Sommerlad A, Kirkbride JB, Howard R. Psychiatric disorders and risk of subsequent dementia: Systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Int J Geriatr Psychiatry. 2022;37(5).
- Stewart R, Xue QL, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, et al. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. Hypertens Dallas Tex 1979. 2009 Aug;54(2):233-40.
- Sun Y, Chen C, Yu Y, Zhang H, Tan X, Zhang J, Qi L, Lu Y, Wang N. Replacement of leisure-time sedentary behavior with various physical activities and the risk of dementia incidence and mortality: A prospective cohort study. J Sport Health Sci. 2023 May;12(3):287-294.
- Terrón Cuadrado C, Sebastián González R, Gilo Arrojo F, Pérez Pérez A. Deporte y demencia. Dolor. 2021;36(4):183-95. Disponible en: www.dolor.es.
- Vance DE, Del Bene VA, Kamath V, Frank JS, Billings R, Cho DY, et al. Does olfactory training improve brain function and cognition? A systematic review. Neuropsychol Rev. 2023 Feb 2:1-37.
- Velosa J, Delgado A, Finger E, Berk M, Kapczinski F, de Azevedo Cardoso T. Risk of dementia in bipolar disorder and the interplay of lithium: a systematic review and meta-analyses. Acta Psychiatr Scand. 2020;141(6):510-21.
- Viñuela F. Factores de riesgo en la Enfermedad de Alzheimer. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2018. Guía oficial de práctica clínica en demencias. Ediciones Luzán; 2018:21-22.
- Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, et al. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. Clin Nutrition. 2015;34:1052-1073.
- Wee J, Sukudom S, Bhat S, Marklund M, Peiris NJ, Hoyos CM, et al. The relationship between midlife dyslipidemia and lifetime incidence of dementia: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. Alzheimers Dement Amst Neth. 2023;15(1):e12395.
- World Health Organization. Directrices de la OMS para la reducción de los riesgos de deterioro cognitivo y demencia: WHO guidelines. WHO. 2019.
- World Health Organization. Physical activity [Internet]. 2022. Disponible en: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity
- Wurm R, Parvizi T, Goeschl S, Untersteiner H, Silvaieh S, Stamm T, et al. Analysis of co-medication in people with dementia. Eur J Neurol. 2023;30(4):823-30.

6 Bibliografía recomendada

- Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, Schwartz AV, Simonsick EM, Satterfield S, et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. Arch Neurol. 2012 Sep;69(9):1170-5.
- Yan S, Fu W, Wang C, Mao J, Liu B, Zou L, Lv C. Association between sedentary behavior and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. Transl Psychiatry. 2020 Apr 21;10(1):112.
- Yang L, Deng YT, Leng Y, Ou YN, Li YZ, Chen SD, et al. Depression, Depression Treatments, and Risk of Incident Dementia: A Prospective Cohort Study of 354,313 Participants. Biol Psychiatry [Internet]. 2022;93(9):802-9. Available from: https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.08.026
- Yassine HN, Samieri C, Livingston G, Glass K, Wagner M, et al. Nutrition state of science and dementia prevention: recommendations of the Nutrition for Dementia Prevention Working Group. Lancet Healthy Longev. 2022; 3: e501-e512. doi: 10.1016/s2666-7568(22)00120-9.