

Factores de riesgo en la enfermedad de Alzheimer

Condiciones premórbidas e historia médica

La enfermedad de Alzheimer es un problema sanitario de creciente importancia en todo el mundo, que se caracteriza por su alto coste, tanto económico como social, ya que se trata de una enfermedad que afecta a los pacientes, obviamente, pero que también repercute de forma significativa en su entorno social y laboral. En este artículo se analiza la importancia de las condiciones premórbidas y de la historia médica como factores etiológicos del mal de Alzheimer.

ADELA-EMILIA GÓMEZ AYALA

Doctora en Farmacia.

El importante desarrollo sociosanitario alcanzado en el siglo XX ha posibilitado que la esperanza de vida se haya duplicado en los últimos 100 años, pasando de casi 35 años en 1900 a los casi 80 años estimados en la actualidad. Este incremento de la esperanza de vida ha provocado la aparición de nuevas enfermedades propias del envejecimiento cuya prevalencia, a su vez, ha experimentado un espectacular crecimiento. El caso probablemente más paradigmático es la enfermedad de Alzheimer.

El Alzheimer es un trastorno de tipo neurodegenerativo, que aparece en la edad adulta o avanzada y comporta un deterioro progresivo, pero inexorable, de la cognición, la memoria, el intelecto y la habilidad para regular y controlar el propio comportamiento.

Es la causa más frecuente de demencia en el anciano, y afecta aproximadamente a medio millón de personas en España y a más de 30 millones en todo el mundo.

Personalidad premórbida, estrés y depresión

La personalidad premórbida, más que influir sobre el riesgo de enfermedad de Alzheimer, predice su curso sintomático conductual y psicológico.

En relación con la existencia de factores de riesgo no biológicos para esta enfermedad, cabe señalar que hay familiares de pacientes que, en una entrevista adecuada y ante un cuestionario pertinente, aseguran fehacientemente que lo que le sucede al enfermo

Condiciones premórbidas

Las condiciones premórbidas que se han asociado a la demencia de Alzheimer son las siguientes: cociente intelectual y capacidad lingüística, nivel educativo y reserva cerebral, así como estrés y depresión.

Cociente intelectual y capacidad lingüística

Los datos disponibles actualmente apoyan la idea de una asociación entre la capacidad mental en la infancia y la propensión a padecer demencia en la edad senil, aún cuando los mecanismos biológicos subyacentes son desconocidos hasta el momento. Se admite que una capacidad mental infantil baja, configura un estilo de vida en la edad adulta y determina una situación socioeconómica en la que los factores de riesgo cerebrovascular pueden aparecer fácilmente.

Destacan por su importancia en este sentido los estudios de Snowdon¹ y Whalley² en los que se pone de manifiesto la relación que se acaba de mencionar.

El primero de ellos correlaciona la capacidad lingüística en la juventud con la aparición de enfermedad de Alzheimer en la vejez. Este estudio se llevó a cabo en una comunidad de religiosas, concretamente en las monjas de la orden de Nôtre Dame en Kentucky, quienes acordaron someterse a revisiones neurológicas longitudinales y donaron sus cerebros para examen neuropatológico tras su muerte. Todas ellas habían escrito una carta autobiográfica cuando tenían alrededor de 20 años, en el momento de su ingreso en el convento. Se comprobó que la menor densidad de ideas en tal texto se correlacionaba positivamente con la presencia clínica de enfermedad de Alzheimer y con la carga de ovillos neurofibrilares en sus cerebros (fig. 1). Se encontró, así, una asociación recíproca entre nivel cognitivo-educativo en la juventud y padecimiento de esta enfermedad.

Mucho más elocuente era el segundo estudio, que medía la capacidad mental de los niños escoceses de Aberdeen nacidos en



1921 y la posterior aparición de demencia en la vejez. La demencia de inicio antes de los 65 años —la que teóricamente es «más genética»— no guardaba relación con las puntuaciones del test de capacidad mental realizado a los 11 años. Sin embargo, cuando esas puntuaciones eran bajas, correspondían a las personas que padecieron demencia de inicio tardío, después de los 65 años —la forma «menos o no genética»—. La población estudiada tuvo probablemente en su infancia condiciones de vida, alimentación, circunstancias socioeconómicas, oportunidades educativas, nivel de salud, etc. bastante semejantes. Estos datos apoyan sólidamente la idea de una relación entre la capacidad mental del niño y el riesgo de padecer demencia senil en el anciano.

Nivel educativo y reserva cerebral

Hay datos epidemiológicos consistentes a favor de que cuanto mayor sea el nivel educativo que se alcanza en la vida, menor será la probabilidad de sufrir demencia en edades avanzadas, especialmente en las mujeres. Los mecanismos biológicos implicados en esta beneficiosa asociación pueden ser varios, pero entre ellos destaca que a mejor educación y estado socioeconómico, corresponde menor enfermedad vascular cerebral.

En un principio se pensó que los factores psicosociales actuaban primariamente reduciendo la «reserva intelectual», de manera que una enfermedad cerebral de poca entidad, en presencia de cierta miseria socioeconómica y cultural, daba lugar ya a una demencia franca, y que una inteligencia premórbida baja hacía más evidente el diagnóstico de Alzheimer.

Actualmente se admite que los cambios cognitivos de la enfermedad de Alzheimer son ampliamente dependientes de la densidad sináptica neocortical, estableciéndose así el concepto de «re-

serva cerebral», de modo que se ha propuesto que la educación (de nivel secundario, en comparación con ausencia de estudios), aumenta dicha reserva cerebral al incrementar la densidad sináptica en la corteza cerebral de asociación, lo que conduce a retrasar los síntomas entre 4 y 5 años en los sujetos con enfermedad de Alzheimer y, por consiguiente, a reducir a la mitad la prevalencia.

Abundando aún más en el concepto de reserva cerebral y en su relación con la enfermedad de Alzheimer, otros estudios llegan a la conclusión de que las personas con niveles educativos más altos y estatus socioeconómico más elevado están expuestas a menos agresiones repetidas de toda índole contra la salud, gozan de un estilo de vida más saludable y reciben cuidados médicos de mejor calidad; todo ello consigue que sus cerebros sean más sanos, y especialmente con menos lesiones de pequeño vaso, que tanto contribuyen a la aparición de la demencia.

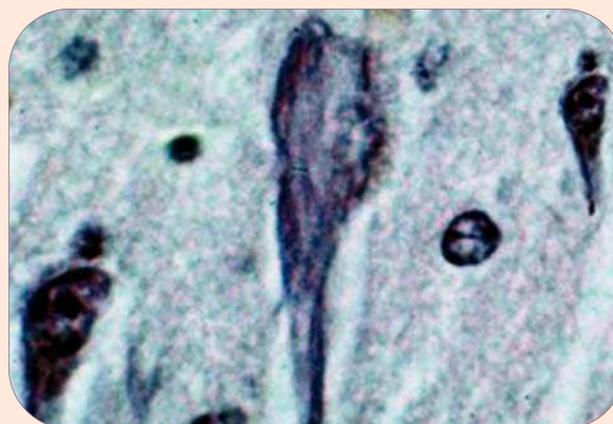


Fig. 1. Ovillos neurofibrilares

en su manera de ser ya estaba presente en él muchos años antes del inicio abierto y completo de su afección. Todos apuntan hacia una cierta fragilidad de la personalidad, existiendo datos que sugieren que las personas con menor capacidad para afrontar dificultades en la vida, mayor dependencia de su pareja y menor dotación o interés para las relaciones sociales son más propensas a padecer enfermedad de Alzheimer.

A pesar de la relación entre liberación de glucocorticoides y envejecimiento, no hay pruebas claras a favor de que factores como el estrés, los acontecimientos vitales adversos, el estrés postraumático, etc. predispongan a padecer esta enfermedad.

Típicamente se asocia la obesidad con la enfermedad cardiovascular y el ictus; sin embargo, también comienza a demostrarse su relación con el deterioro cognitivo y la demencia

Por otra parte, se ha dedicado bastante atención al estudio de la posible asociación depresión-Alzheimer. Además de que la depresión puede ser un síntoma prodrómico del proceso, hay consenso general en lo que respecta a la asociación positiva entre historia anterior de depresión que requirió tratamiento médico, y ulterior desarrollo de enfermedad de Alzheimer. Esto pone especialmente de manifiesto el deterioro cognitivo inducido por trastornos depresivos, incluidos los cuadros bipolares. Lo más probable es que la depresión sea, en realidad, una manifestación inicial de la enfermedad de Alzheimer, aun años antes de la aparición de la deficiencia cognitiva, como expresión de una neuropatología con placas inmaduras o premórbidas. Actualmente está casi en desuso el término pseudodemencia depresiva.

Historia médica anterior y enfermedad de Alzheimer

Al estudiar la relación entre historia médica anterior y enfermedad de Alzheimer se encuentran factores tan dispares como los traumatismos craneales, el consumo de antiinflamatorios no esteroideos, el nivel de estrógenos,

la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia o la obesidad, entre otros.

Seguidamente se analizan los principales factores integrantes de la historia médica en relación con la enfermedad de Alzheimer.

Traumatismo craneoencefálico

El papel que puede desempeñar el traumatismo craneoencefálico en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer es controvertido, ya que, si bien hay estudios epidemiológicos que implican a dicho traumatismo como factor de riesgo para el posterior desarrollo de enfermedad de Alzheimer, otros trabajos no llegan a esta conclusión.

Del mismo modo, hay discrepancias en cuanto a la presencia del gen Apo E ξ -4 y el posterior desarrollo de la enfermedad. Respecto a este gen, la presencia de, al menos, una copia del alelo ξ -4 del gen de la Apo E en el cromosoma 19 es un factor de riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer. En cambio, la presencia de los alelos 2 y 3 podría ser un factor de protección.

Lo que ha podido demostrarse actualmente es que las personas portadores del alelo ξ -4 de la Apo E presentan

una menor respuesta después de un traumatismo craneoencefálico y un mayor riesgo de demencia tras los traumatismos crónicos.

Uso de antiinflamatorios no esteroideos

Se cree que en la génesis de la enfermedad de Alzheimer hay un estado inflamatorio crónico en torno a las placas neuríticas (fig. 2), de ahí que se acepte que el uso de antiinflamatorios, en general, y de los no esteroideos (AINE), en particular, pueda ayudar a disminuir la sintomatología de la enfermedad e incluso a evitarla.

Como es bien sabido, la actividad antiinflamatoria de los AINE radica en su capacidad para inhibir la enzima ciclooxigenasa, que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas; además, determinados AINE (indometacina e ibuprofeno, entre otros) reducen la producción de amiloide A β 42, principal causante del daño cerebral, independientemente de la actividad frente a la ciclooxigenasa.

Este efecto protector de los AINE frente a la enfermedad de Alzheimer es mayor cuando la duración de la administración de dichos fármacos supera los 12 meses, en comparación a cuando dicha administración oscila entre 1 y 12 meses. En este sentido, se ha llegado a sugerir que el tiempo de exposición necesario para obtener un beneficio completo sería de 2 años, y que dichos AINE se deberían administrar durante un período concreto antes de padecer la enfermedad de Alzheimer, que puede finalizar incluso varios años

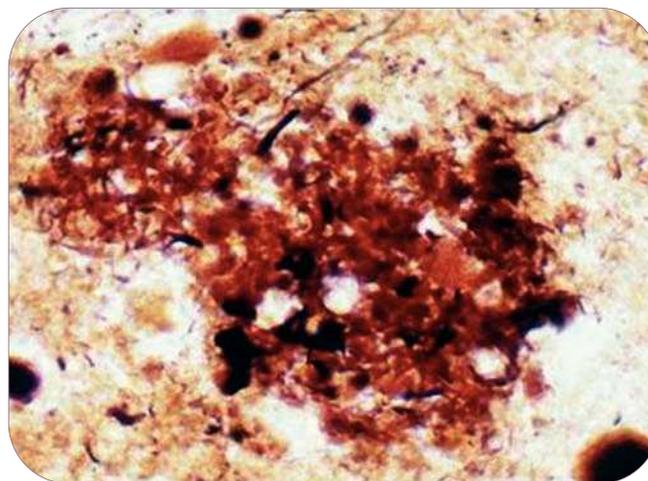


Fig. 2. Placas neuríticas

antes de su desarrollo. Además, se aconseja administrar preventivamente los AINE en los pacientes menores de 85 años, al objeto de que sean realmente efectivos.

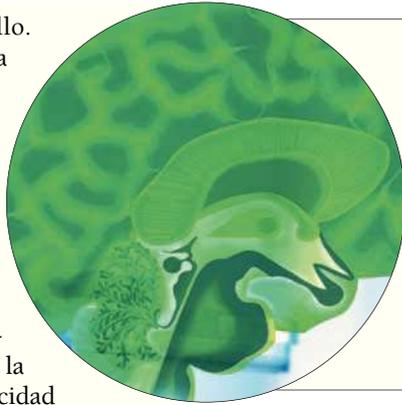
Esta protección sería debida, además de al efecto antiagregante plaquetario, a la disminución de la toxicidad celular al reducir el glutamato, a la inhibición de los radicales libres producidos por la ciclooxigenasa 2 intraneuronal y a la reducción del β -amiloide inicial y su depósito en el cerebro. Sin embargo, esta hipótesis no es sostenida por otros estudios. La diversidad de resultados entre los diferentes estudios podría explicarse a partir de los siguientes factores:

- Puede que el uso de AINE ayude a la actuación y prevención de otros factores, todavía desconocidos, frente a la enfermedad de Alzheimer.
- Es posible que los AINE sólo sean efectivos para disminuir la enfermedad de Alzheimer en aquellos pacientes incluidos en los estudios: enfermos con inflamación crónica, artritis, etc.
- Puede que exista sesgo de publicación.

Estrógenos

Las hormonas ováricas foliculares tienen efectos psicológicos en el cerebro. Participan en todos los procesos que mantienen la fisiología neuronal: aporte y consumo de oxígeno y glucosa, síntesis y degradación de proteínas y comunicación interneuronal. Los esteroides gonadales son neuroprotectores por su acción estimuladora de la supervivencia neuronal, el crecimiento dendrítico-axonal y la neuroplasticidad. Al mismo tiempo, hay una selectividad regional en la existencia de receptores de estrógeno en las neuronas. Además de encontrarse en las áreas neuroendocrinas, la máxima concentración tiene lugar en las células colinérgicas del sistema límbico, así como en todo el manto neocortical, asientos iniciales de la enfermedad de Alzheimer.

Por otra parte, la edad de la menarquia se correlaciona negativamente con



A pesar de la relación entre liberación de glucocorticoides y envejecimiento, no hay pruebas claras a favor de que el estrés, en general, los acontecimientos vitales estresantes o el estrés postraumático predispongan para padecer esta enfermedad

el inicio de la enfermedad de Alzheimer. Al contrario, la edad de la menopausia se asocia con el tiempo en que se manifiestan los primeros síntomas de la enfermedad, argumento indirecto de que el momento de la deprivación estrogénica puede influir y anticipar la expresión clínica del proceso. La edad de la menarquia, y sobre todo la de la menopausia, podrían ser marcadores clínicos de la influencia de los esteroides ováricos sobre la función cerebral.

Finalmente, desde 1994 se han publicado diversos estudios que abogan a favor de que la terapia hormonal sustitutiva reduce el riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer, al tiempo que insisten en que la mayor incidencia de esta enfermedad en las mujeres puede ser debida a la deficiencia estrogénica posmenopáusica. A este respecto hay que señalar que todos estos estudios son criticables metodológicamente por su diseño y se recomienda tener cautela en la interpretación de sus resultados. Además, recientemente, la terapia hormonal sustitutiva se ha asociado a importantes efectos negativos sobre la salud de sus usuarias y, en especial, a un incremento en la incidencia de cáncer de mama.

Por todo ello, se requieren nuevos estudios que aclaren, si el modo de vida de las mujeres tratadas con terapia hormonal sustitutiva ha influido en los resultados obtenidos.

Hipertensión arterial

Son cada día más numerosos los investigadores que están convencidos de que en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer influye de forma decisiva la enfermedad vascular.

Se admite que la mayoría de los ancianos dementes tienen demencia mixta

(Alzheimer y vascular); ésta es quizá la conclusión más importante que se desprende de los resultados del Neuropathology Group of the Mundial Research Council Cognitive Function and Ageing Study³. Otros resultados importantes de este estudio son los siguientes:

- Alta frecuencia de lesiones cerebrales propias de demencia, sin que tal condición estuviese presente clínicamente en vida del paciente.
- Importancia y frecuencia de la enfermedad cerebrovascular y la angiopatía en la expresión clínica de la demencia.
- Estrecha relación del estado de demencia con la patología propia de la enfermedad de Alzheimer, sobre todo con los ovillos neurofibrilares neocorticales.

En definitiva, los resultados de éste y otros estudios demuestran que el tratamiento de la hipertensión arterial reduce la aparición de deterioro cognitivo y el riesgo de demencia.

Hipercolesterolemia

Diferentes estudios han demostrado la existencia de una relación entre hipercolesterolemia y enfermedad de Alzheimer. En este sentido, se ha comprobado una elevación del colesterol total y del colesterol LDL en enfermos con Alzheimer, registrándose una correlación positiva entre sus cifras y la intensidad de las lesiones. El colesterol elevado ($\geq 6,5$ mmol/l) hacia los 50 años es factor de riesgo de deterioro cognitivo ligero hacia los 70, asociado o no a hipertensión arterial.

Por el contrario, se ha relacionado el consumo semanal de pescado y de otras fuentes alimenticias de ácidos

Conclusiones

Forzando un poco los datos expuestos, se puede hacer un intento de síntesis de los factores de riesgo y de los factores protectores de enfermedad de Alzheimer que se acaban de comentar (tabla I).

Lo que está surgiendo actualmente es un nuevo paradigma diagnóstico-terapéutico, a partir del conocimiento novísimo genómico-proteómico-microambiental de la enfermedad de Alzheimer. Teniendo en cuenta los factores comentados, así como otros que no son objeto del presente artículo, será posible, dentro de pocos años, que cada persona conozca, por ejemplo, a los 50 años o antes, su riesgo específico personal de sufrir la enfermedad de Alzheimer después de los 65 años. Dicho riesgo individual será proporcionado por un ordenador que aplique el modelo matemático basado en los datos de historia familiar, factores de riesgo varios (como los señalados en este artículo y otros), genotipo, valoraciones neuropsicológicas y psicopatológicas, imagen cerebral y marcadores de las proteínas β , τ y otros. Los sujetos con un riesgo del 95 o del 100% serán los candidatos ideales para recibir tratamientos preventivos primarios con varios agentes (inhibidores de secretasas, inhibidores de fosforilación, inmunoterapia, etc). Cabe esperar, incluso, que dentro de unas décadas asistamos al final de la enfermedad de Alzheimer. Persistirá toda la problemática psicosocioeconómica del envejecimiento extremo de la población, pero sin la enfermedad de Alzheimer, la senilidad será más saludable: será, al menos, longevidad sin demencia.

Tabla I.
Factores de riesgo y factores protectores en la enfermedad de Alzheimer

	Enfermedad de Alzheimer
Factores de riesgo	Depresión
	Menopausia
	Hipercolesterolemia
	Hiperhomocisteinemia
	Deficiencia de B ₁₂ y folatos
	Obesidad
	Tabaquismo
Factores protectores	Menarquia
	Hormonas sexuales
	Tensión arterial normal
	Colesterolemia normal
	Homocisteinemia normal
	Niveles de B ₁₂ y folatos normales

grasos ω -3 con un menor riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer, habiéndose demostrado que quienes consumían pescado, al menos, una vez por semana, presentaban un 60% menos de riesgo de desarrollar la enfermedad neurológica, en comparación con los sujetos que rara vez consumían dicho alimento. Así pues, la ingesta total de ácidos grasos poliinsaturados ω -3, se ha asociado con un menor riesgo de enfermedad de Alzheimer, en concreto, esta reducción era del 70%.

Por lo tanto, estos resultados ponen de manifiesto la correlación existente entre hipercolesterolemia y enfermedad de Alzheimer.

Uso de estatinas

Íntimamente ligada al factor anteriormente citado está la utilización de estatinas. Respecto a estos fármacos, en el año 2000 se publicaron diversos trabajos que invocaban efectos terapéuticos de las estatinas, independientes de su inhibición enzimática crucial en la síntesis de colesterol. Se les atribuía un efecto inmunomodulador, antiinflamatorio, etc. Era lógico que, conociendo el papel tan cualificado que tiene la respuesta inmuno-inflamatoria en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer, se estudiase la relación entre su prevalencia y el uso de estatinas.

Los resultados de estos estudios han demostrado una menor prevalencia de enfermedad de Alzheimer en los sujetos que reciben lovastatina y pravastatina. Igualmente, se ha comprobado que las personas de 50 años o más que toman estatinas tienen un riesgo considerablemente menor de desarrollar demencia, independientemente de la presencia o ausencia de hiperlipemia no tratada o de la administración de agentes hipolipemiantes distintos de las estatinas.

Hiperhomocisteinemia, vitamina B₁₂ y folato

La homocisteína es un aminoácido intermediario derivado del metabolismo de la metionina. Las deficiencias de folato, cobalamina y piridoxina (vitaminas que actúan en el metabolismo de la homocisteína) aumentan los niveles de homocisteína. El incremento de edad, el género masculino y el defecto de la función renal producen hiperhomocisteinemia, factor de riesgo de enfermedad vascular.

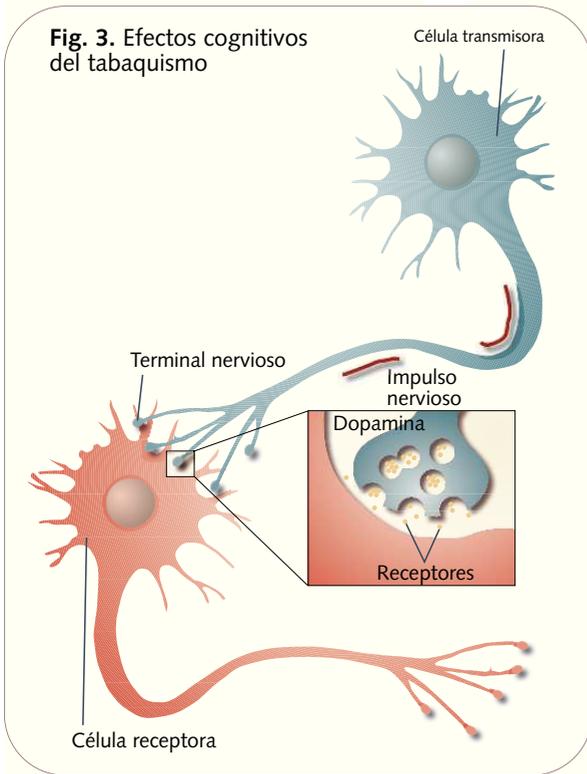
En 1990 se observó por primera vez la existencia de una relación directa entre hiperhomocisteinemia y demencia degenerativa primaria. Posteriormente se ha comprobado que el nivel de homocisteína sérica está elevado en enfermos de Alzheimer, tanto con diagnóstico clínico de esta afección, como con diagnóstico verificado neuropatológicamente.

En este sentido, son necesarios más estudios para determinar la relevancia de la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer, lo mismo que para aclarar si existen diferencias entre géneros, puesto que hay datos a favor de que la concentración de homocisteína aumenta en las mujeres posmenopáusicas.

Por otra parte, hay mucha bibliografía que afirma que los enfermos de Alzheimer tienen frecuentemente deficiencia de vitamina B₁₂ y bajos niveles de folatos, sustancias éstas altamente interdependientes. Sin embargo, los resultados, en general, son contradictorios, tanto en la estimación de estas deficiencias, como en la valoración del beneficio que puede traer su corrección mediante suplementos.

Los mecanismos biológicos implicados en este factor de riesgo (hiperhomocisteinemia, carencia de vitamina B₁₂ y niveles bajos de folatos) son la necesidad de vitamina B₁₂ para convertir la homocisteína en metionina, la

Fig. 3. Efectos cognitivos del tabaquismo



hiperhomocisteinemia resultante de la carencia de B₁₂ y folato, y el efecto neurotóxico de la homocisteína.

Desde 1998, la FDA americana exige que todos los alimentos de grano enriquecido contengan 140 µg de ácido fólico por 100 g de producto, para rebajar el nivel de homocisteína, junto con 0,5 mg de cianocobalamina. Estos suplementos alimenticios pueden ser coste-efectivos si se demuestra que previenen la enfermedad coronaria, y por supuesto, la enfermedad de Alzheimer.

Obesidad

Típicamente se asocia la obesidad con la enfermedad cardiovascular y el ic-tus, pero también comienza a demostrarse su relación con el deterioro cognitivo y la demencia.

En este sentido, al analizar la incidencia de la enfermedad de Alzheimer en relación con la ingesta calórica diaria se comprueba que los países en los que dicha ingesta es baja, como, por ejemplo, China y Japón, presentan una menor incidencia de enfermedad de Alzheimer comparados con aquellos otros en los que la ingesta calórica es superior. Es bien sabido que la reducción de la ingesta calórica es la medida de eficacia mejor demostrada para retrasar el envejecimiento cerebral cau-

sado por genes que codifican respuestas de estrés inflamatorio y generación de radicales libres. La longevidad genéticamente determinada depende de un receptor de insulina, lo que une fenotipo (restricción calórica) con genotipo (gerontogenes).

Tabaquismo

Los estudios sobre los posibles factores de riesgo en relación con la enfermedad de Alzheimer han demostrado que el tabaquismo puede desempeñar un papel protector frente a la enfermedad en los sujetos portadores del alelo ξ -4 del gen de la Apo E. Estos fumadores tendrían alrededor de un

20% menos de riesgo que los no fumadores. Esta relación es biológicamente plausible, porque la nicotina aumenta la densidad de receptores nicotínicos cerebrales, lo que podría ser beneficioso ante esta enfermedad. Se ha de distinguir, no obstante, entre nicotina y tabaco, pues quizá la primera llegue a tener valor terapéutico, no asociada, por supuesto, al humo del tabaco.

Por otra parte, los estudios de casos EURODEM⁴ han demostrado sólidamente que el ser fumador en el momento de inicio de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer, o el haberlo sido con anterioridad, multiplica por 5 el riesgo de padecer este mal. El riesgo puede estar modulado por el alelo ξ -4. En definitiva, el tabaquismo es un factor de riesgo prospectivo de incidencia de deterioro cognitivo, lo cual es una motivación más para promover el abandono de este hábito (fig. 3). □

Bibliografía general

- Alberca R, Montes E, Gil E, Mir P, Lozano-San Martín P. Enfermedad de Alzheimer y mujer. *Rev Neurol.* 2002;35:571-9.
- Barranco JL, Allam MF, del Castillo AS, Navajas R. Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol.* 2005;40:613-8.
- Eastwood R. Factores de riesgo y factores protectores en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Psicogeriatría.* 2003;3:58-60.
- Gálvez R, Lardelli P, García M. Epidemiología de las enfermedades degenerativas del sistema ner-

- vioso. Demencias y enfermedad de Alzheimer. *Enfermedad de Parkinson.* En: Piedrola-Gil G (ed.). *Medicina Preventiva y Salud Pública.* 10 ed. Barcelona: Masson Salvat; 2000. p. 445-55.
- Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Lettenneur L, Ott A, Amaducci LA et al. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology.* 1999;52:78-84.
- Martínez JM, Martínez P, Moya M. Hacia la prevención de la enfermedad de Alzheimer. En: Martínez JM, Hachinski V (eds.). *Envejecimiento cerebral y enfermedad.* Madrid: Triacastela; 2001. p. 157-73.
- Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community based population in England and Wales. *Lancet.* 2001;357:169-75.
- Ott A, Breteler MMB, van Harskamp F, Stijnen T, Hofman A. Incidence and risk of dementia: the Rotterdam study. *Am J Epidemiol.* 1998;147: 574-80.
- Peña-Casanova J. Etiología y mecanismos alterados. En: Peña-Casanova J (ed.). *Enfermedad de Alzheimer. Del diagnóstico a la terapia: conceptos y hechos.* Barcelona: Fundación La Caixa; 1999. p. 50-9.
- Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological Review.* 2001;81: 741-66.
- Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA, Greiner LH, Wekstein DR, Markesbery WR. Linguistic activity in early life and cognitive function Alzheimer's disease in late life: findings from the Nun Study. *JAMA.* 1996;275:528-32.
- Whalley LJ, Starr JM, Atjates R, Hunter D, Pattie A, Deary IJ. Childhood mental ability and dementia. *Neurology.* 2000;55:1455-9.

Notas

- Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA, Greiner LH, Wekstein DR, Markesbery WR. Linguistic activity in early life and cognitive function Alzheimer's disease in late life: findings from the Nun Study. *JAMA* 1996; 275: 528-532.
- Whalley LJ, Starr JM, Atjates R, Hunter D, Pattie A, Deary IJ. Childhood mental ability and dementia. *Neurology* 2000; 55: 1455-1459.
- Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS): Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community based population in England and Wales. *Lancet* 2001; 357: 169-175.
- Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Lettenneur L, Ott A, Amaducci LA y cols. Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology* 1999; 52: 78-84.

Bibliografía de consulta a texto completo en www.doymafarma.com

- Pons JMV. Genética y conciencia: el diagnóstico genético de la enfermedad de Alzheimer. *Jano.* 2003;64:57-60.
- Lladó A, Molinuelo JL. Nuevos fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. *Jano.* 2006;0:27-30.

www.doymafarma.com

Material complementario para suscriptores FICHAS DE EDUCACIÓN SANITARIA

1 Ficha descargable:

- La enfermedad de Alzheimer

Personalizables con el logotipo de su farmacia para entregar como cortesía a sus clientes