



EDITORIAL

Demencia en las personas mayores: complejidad, envejecimiento y fragilidad. Síndrome geriátrico

Dementia in the elderly: Complexity, ageing and frailty. Geriatric syndrome

José Manuel Marin-Carmona^{a,*} y Francesc Formiga^b^a Programa de Memoria y del Centro de Envejecimiento Saludable, Ayuntamiento de Málaga, Málaga, España^b Unidad de Geriatria, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

La investigación sobre los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer (EA) en los últimos 25 años ha mejorado el conocimiento de la biología de dicha enfermedad y de los mecanismos relacionados con los procesos de envejecimiento cerebral y neurodegeneración¹. La incierta y heterogénea patogenia de la EA de inicio en edades avanzadas¹ y la no siempre concordante relación entre neuropatología tipo Alzheimer (placas amiloides y ovillos neurofibrilares)² y la biología de la misma (biomarcadores de amiloidosis cerebral y taupatía)³ con la clínica de deterioro cognitivo y demencia en las personas mayores, entre otros aspectos, han conducido a un cambio conceptual de la EA⁴ y del deterioro cognitivo y demencia en los ancianos.

Es importante conocer que los estudios de correlación clínico-patológico muestran que entre un 10 y un 30% de los pacientes diagnosticados de demencia por EA no tenían cambios neuropatológicos de EA en la necropsia, y en similar proporción carecían de biomarcadores de la misma en estudios *in vivo*⁴. Por otro lado, entre un 30 y un 40% de personas mayores de 80 años sin deterioro cognitivo tienen cambios neuropatológicos de la EA en la autopsia y en los biomarcadores de la EA *in vivo*⁴. Desde el punto de vista clínico, el síndrome definido como característico de la EA (demencia con afectación de memoria y otros dominios cognitivos o conductuales) no es específico de la misma⁴, y puede tener otros sustratos patológicos⁵, mientras que síndromes no amnésicos, con afectación de otros dominios cognitivos (lenguaje, funciones ejecutivas, capacidad visuoespacial, por ejemplo) sí pueden ser debidos a la EA⁴.

En este contexto, ciertamente confuso, recientemente se ha propuesto una clasificación descriptiva de biomarcadores de la EA¹ y neurodegeneración, independiente de la expresión clínica, buscando mejorar la especificidad de la biología de la EA y una aproximación a la complejidad del envejecimiento cerebral y la neurodegeneración. Recientemente el grupo de expertos del Instituto Nacional de Envejecimiento (NIA) de EE. UU. y la Asociación Alzheimer para la investigación de la EA han hecho una propuesta

de definición de la EA para su uso en el marco de la investigación, como una enfermedad de base biológica (definida por biomarcadores de la EA *in vivo* o cambios neuropatológicos *post mortem*), al margen de la situación clínica⁴. El término síndrome clínico tipo Alzheimer (asimilable al concepto de EA usado hasta ahora en clínica) se recomienda para su uso en la práctica clínica y no sería ni sensible ni específico de la EA, sino que podría ser causado por múltiples enfermedades, una de las cuales sería la EA⁴.

Ante esta situación de diversidad terminológica⁶, y sin entrar en las controversias creadas⁷ por su posible influencia en la práctica clínica diaria, nos parece importante abordar el síndrome demencia en las personas mayores como un síndrome geriátrico⁸, esto es, como la expresión final común de múltiples causas (la EA entre ellas) que inciden en un sustrato común, el cerebro envejecido, y conducen a la neurodegeneración, lo que abre la posibilidad de establecer medidas preventivas y de intervención multicomponente, a diferentes niveles.

Fenómenos presentes en el envejecimiento cerebral⁴, algunos más novedosos como la senescencia celular⁹, otros más conocidos como la inflamación crónica, la disfunción vascular, las pérdidas sinápticas o el deterioro de los mecanismos de autofagia y aclaramiento cerebral¹⁰ son postulados como dianas estratégicas de neuroprotección o resistencia cerebral a los procesos que conducen a la neurodegeneración, de resiliencia o adaptación a los mismos, o de ambos¹¹.

El umbral de expresión clínica (deterioro cognitivo, demencia) de determinados procesos neuropatológicos cerebrales, la EA incluida, es modificable y el proceso de transición de la biología a la clínica dinámico, dependiendo de la interacción de factores de riesgo y protectores¹². Clásicamente se ha considerado que la comorbilidad, predominantemente vascular, pero también de otros procesos neurodegenerativos, era determinante en la disminución del umbral de expresión clínica¹³ de las lesiones cerebrales tipo Alzheimer. Independientemente de diferencias metodológicas, prácticamente todos los estudios de correlación clínico-patológica han mostrado la neuropatología mixta predominante y el efecto aditivo o sinérgico de las diferentes enfermedades en la expresión clínica del deterioro cognitivo¹³.

Recientemente se ha postulado el síndrome de fragilidad como el hecho determinante que modularía la expresión clínica del

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmmarin1@gmail.com (J.M. Marin-Carmona).

deterioro cognitivo y demencia en las personas mayores con neuropatología tipo Alzheimer¹⁴. El síndrome de fragilidad es un síndrome clínico definido por una disminución de la capacidad de reserva multiorgánica y una vulnerabilidad aumentada ante estresores lo que determina un riesgo aumentado de dependencia y/o muerte¹⁵. Puede ser identificado, prevenido y tratado¹⁵. En una reciente publicación sobre el Rush Memory and Aging Project, estudio de cohorte longitudinal de correlación clínico-patológica en personas de 60 o más años, Wallace L. et al.¹⁶ analizan la relación de la fragilidad con la neuropatología de la EA y la demencia como expresión clínica de la misma. La fragilidad se relacionaba positivamente con la edad, con la neuropatología tipo Alzheimer y con la demencia¹⁶. La fragilidad debilitaba y modulaba la relación entre neuropatología tipo Alzheimer y demencia, de forma que los sujetos frágiles expresaban demencia con una menor carga lesional que los no frágiles¹⁶. Los mecanismos implicados pueden ser diversos, bien porque la fragilidad disminuya el umbral de expresión clínica (menor resiliencia) o por ser marcador de daños en los mecanismos de reparación (menor resistencia) o por ambas¹⁶. Los autores abogan por la consideración de la demencia en las personas mayores como una enfermedad compleja del envejecimiento, y no una enfermedad determinada por un proteinopatía en concreto o un determinado riesgo genético¹⁶.

El principal factor de riesgo para padecer demencia es la edad¹⁷. Poner en foco en el envejecimiento, considerar las características diferenciales de la demencia que afecta a las personas de edades avanzadas y realizar un abordaje geriátrico integral son estrategias realistas y obligadas¹⁸. La promoción de la salud cognitiva, la mejora de la resiliencia neurocognitiva, la prevención y el tratamiento de la fragilidad, el manejo de la comorbilidad, el diagnóstico temprano y el tratamiento multicomponente y continuado de los problemas que aquejan al paciente anciano con demencia y a su familia forman parte de ese abordaje geriátrico que encuentra su justificación a la luz de los conocimientos actuales¹⁷.

Bibliografía

1. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016;87:1–9.
2. Snowdon DA, Greimer JA, Mortimer KP, Riley K, Greimer P, Markerberg W. Brain infarction and the clinical expression of the Alzheimer Disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997;277:813–7.
3. Sperling R, Aisen P, Beckett L, Bennett D, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging Alzheimer's Association Workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:280–92.
4. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14:535–62.
5. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR Jr, Boyle PA, Arfanakis K, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): A consensus working group report. *Brain*. 2019;142:1503–27.
6. Knopman DS, Petersen RC, Jack CR Jr. A brief history of "Alzheimer disease": Multiple meanings separated by a common name. *Neurology*. 2019;92:1053–9.
7. McCleery J, Flicker L, Richard E, Quinn TJ. When is Alzheimer's not dementia-Cochrane commentary on The National Institute on Ageing and Alzheimer's Association Research Framework for Alzheimer Disease. *Age Ageing*. 2019;48:174–7.
8. Starnberg TE, O'Neill D. Dementia-a geriatric syndrome. *Lancet*. 2013;381:533–4.
9. Latorre E, Birar VC, Sheerin AN, Jaynes JCC, Hooper A, Dawe HR, et al. Small molecule modulation of splicing factor expressions is associated with rescue from cellular senescence. *BMC Cell Biol*. 2017;18:31.
10. Hara Y, McKeen N, Fillit HM. Translating the biology of aging into novel therapeutics for Alzheimer disease. *Neurology*. 2019;92:1–10.
11. Arenaza-Urquijo EM, Venturi P. Resistance vs resilience to Alzheimer disease. *Neurology*. 2018;90:695–703.
12. Dubois B, Hampel H, Feldman H, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*. 2016;12:292–323.
13. Kapasi A, DeCarli C, Schneider JA. Impact of Multiple Pathologies on the Threshold for Clinically Overt Dementia. *Acta Neuropathol*. 2017;134:171–86.
14. Molin P, Rockwood K. The New Criteria for Alzheimer's Disease-Implications for Geriatricians. *Can Geriatr J*. 2016;19:66–73.
15. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty Consensus: A Call to Action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14:392–7.
16. Wallace LMK, Theou O, Godin J, Andrew MK, Bennett DA, Rockwood K. Investigation of frailty as a moderator of the relationship between neuropathology and dementia in Alzheimer's disease: A cross-sectional analysis of data from the Rush Memory and Aging Project. *Lancet Neurol*. 2019;18:177–84.
17. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafrida SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390:2673–734.
18. Marin-Carmona JM, Formiga F. Demencia de inicio en edades avanzadas: aspectos clínicos y fisiopatológicos diferenciales. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50:261–3.