



Acreditado por el
Consell Català de Formació Continuada
de les Professions Sanitàries-
Comisión de Formación Continuada del
Sistema Nacional de Salud con
3,6 créditos



Evaluación y acreditación en:
www.aulamayo.com



módulo 2

Demencias: diagnóstico, tratamiento, factores de riesgo y detección precoz

- 4 Demencias: concepto, clasificación y casos clínicos
- 5 Exploración neuropsicológica e importancia de la detección precoz
- 6 Tratamiento farmacológico de la demencia
- 7 Rehabilitación cognitiva
- 8 Fisioterapia en la enfermedad de Alzheimer
- 9 Prevención del deterioro cognitivo
- 10 Detección del deterioro cognitivo desde la oficina de farmacia

Atención farmacéutica

módulo 2

T E M A 9

Prevención del deterioro cognitivo

Lucrecia Moreno¹, M.^a Teresa Climent²

¹Departamento de Farmacia. Universidad CEU Cardenal Herrera. ²Farmacéutica comunitaria. SEFAC

El deterioro cognitivo es la manifestación clínica más importante de las demencias. La prevalencia mundial de la demencia se calcula en 35,6 millones, y se espera un incremento en el futuro, tanto por el aumento de la esperanza de vida como por el envejecimiento de la población, de manera que podrían superarse los 100 millones en el año 2050. Es por ello que mantener la salud cognitiva es una prioridad de salud pública, debido al coste de los recursos sanitarios que las demencias generan.

La enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia vascular en las personas mayores y muy mayores conforman frecuentemente una demencia mixta que presenta ambos tipos de lesiones cerebrales (vasculares y degenerativas), de manera que sólo un 10-15% de los casos padecen únicamente enfermedad de Alzheimer o vascular pura: la gran mayoría de pacientes presenta una mezcla de ambas lesiones.

El riesgo de sufrir demencia se asocia tanto a factores genéticos como ambientales. Aunque potencialmente hay un fuerte componente genético, los factores genéticos no son modificables en estos momentos. En cambio, la intervención sobre los factores ambientales sí puede modificar el riesgo de sufrir



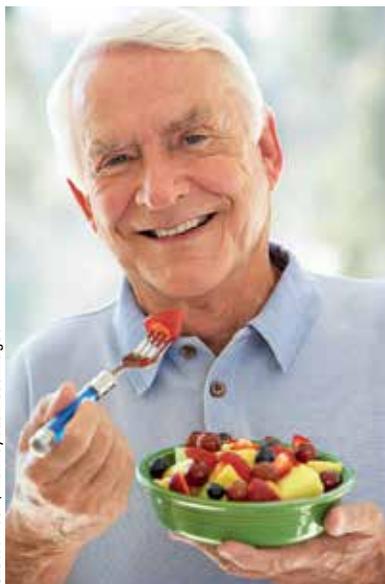
©iStock.com/NADOFOTOS

demencia, ya que éstos influyen sobre el momento de la expresión clínica de los síntomas y, aunque no repercutan sobre la presencia o ausencia global de patología, sí contribuyen a la «reserva cerebral» o «reserva cognitiva».

El concepto de «reserva cognitiva» se ha utilizado en el campo de la investigación de la EA y del envejecimiento normal para explicar la falta de correspondencia entre las características clínicas de los pacientes y los hallazgos neuropatológicos y de neuroimagen. En algunos estudios se observó que, al analizar anatomopatológicamente el cerebro de personas cognitivamente sanas tras su fallecimiento, éstas presentaban lesiones neuropatológicas compatibles con el diagnóstico de EA. Se han definido diferentes variables que influyen en la reserva cognitiva en algunos pacientes (todas ellas factores ambientales). Las más estudiadas son los años totales de escolaridad, el cociente intelectual, la ocupación profesional realizada a lo largo de la vida, las aficiones, la alimentación y la actividad física practicada con regularidad, así como otras variables relacionadas con hábitos de vida saludables.

Existen estudios epidemiológicos que apoyan la influencia de estos factores de riesgo de demencia prevenibles, relacionados con los estilos de vida en la edad adulta y vinculados a la aparición de demencia en la senescencia.

La hipótesis de Barker y Osmond postula que el riesgo vascular del individuo empieza en el útero materno, y que la influencia de la alimentación y su calidad empieza ya antes de nacer y en la infancia: la alimentación y la educación condicionan el desarrollo del sistema nervioso y sus conexiones sinápticas. El bajo nivel educativo y el analfabetismo son factores de riesgo de demencia, y, siempre según esta hipótesis, resulta muy probable que muchos de estos factores de riesgo acaben teniendo consecuencias en la salud del adulto y el anciano, e incluso multipliquen su repercusión cuando confluyen varios de estos factores. Por



©Stock.com/monkeybusinessimages

tanto, la prevención y el tratamiento de los factores de riesgo vasculares con un estilo de vida activo, con ejercicio físico, intelectual y social, pueden reducir el riesgo de demencia, incluso en la ancianidad.

Seguidamente, a partir de una reciente revisión de Tiffany Hughes y Mary Ganguli, analizaremos cada uno de estos factores.

Dieta

La dieta es una parte importante de un estilo de vida saludable e influye en el riesgo de padecer varias enfermedades y en el proceso de envejecimiento en general.

En un estudio retrospectivo que midió el consumo de cafeína durante un periodo de 20 años antes de la evaluación de la EA, se constató que un consumo alto de cafeína estaba asociado a una disminución del riesgo de sufrir EA. Los efectos beneficiosos de la cafeína pueden generarse tanto a través de mecanismos que reducen la producción de A β como mediante el aumento del nivel de las proteínas cerebrales más importantes para el aprendizaje y la memoria (como el factor neurotrófico derivado del cerebro).

Otra de las sustancias que se está investigando para valorar su relación

con diferentes patologías en personas mayores es la vitamina D. El déficit de esta vitamina, que es prevalente en ancianos (25-hidroxi-vitamina D [25 OH D] <30 ng/mL en sangre), se asocia a demencia, patología cerebrovascular y enfermedad de Parkinson, entre otras.

Asimismo, los flavonoides procedentes de las hortalizas, del cacao, del jugo de frutas y del vino tinto también se han descrito como antioxidantes que promueven la salud cardiovascular a través de mecanismos relacionados con la reducción de la presión arterial (Allen, et al., 2008; Grassi, et al., 2008); el aumento de la sensibilidad a la insulina (Grassi, et al., 2008), la reducción del colesterol LDL (Allen, et al., 2008, Hamed, et al., 2008) y de la reactividad plaquetaria, la mejora de la función endotelial y la disminución de la inflamación (Hamed, et al., 2008).

En una revisión Cochrane de 2008 sobre los ácidos omega 3, que valoró los estudios publicados sobre los suplementos de omega 3 como factores preventivos del deterioro cognitivo y EA en ancianos cognitivamente sanos, se llegó a la conclusión de que un gran número de estudios biológicos y epidemiológicos sugieren un efecto protector de los ácidos grasos poliinsaturados omega 3 contra el deterioro cognitivo y la demencia. Los mecanismos postulados para justificar este efecto se basan en sus propiedades antiaterogénicas, antiinflamatorias, antioxidantes, antiamiloides y neuroprotectoras (Lim, et al., 2008).

Algunos patrones de dieta, como la dieta mediterránea, también son beneficiosos en la prevención de la demencia. La dieta mediterránea consiste en una elevada ingestión de frutas, hortalizas, productos integrales, pescado y aceite de oliva. Por tanto, es una dieta rica en antioxidantes, como las vitaminas C y E, que mitigarían la formación de radicales libres y el daño oxidativo, los cuales están relacionados con las enfermedades cerebrales asociadas a la edad. Su consumo en la edad adulta se relaciona con una mayor disminución del riesgo de padecer EA.

Ejercicio

Los beneficios del ejercicio físico en la salud general de las personas, a cualquier edad, son bien conocidos. En un reciente estudio de Snowden et al. (2011) se plantea la importancia del ejercicio físico, valorándose como uno de los factores relacionados con el estilo de vida que más podría influir en el retraso del deterioro cognitivo y en la conservación de la inteligencia fluida de las personas mayores. La realización de actividad física se ha asociado a un envejecimiento cognitivo saludable, y se ha llegado a convertir en un componente habitual de los programas de intervención para la promoción de la salud en adultos mayores (Erickson y Kramer, 2009; Lautenschlager, et al., 2012). De forma progresiva, la actividad física se está reconociendo como un factor altamente protector de la cognición, tanto en estados de envejecimiento cerebral normal como en diferentes fases de deterioro cognitivo. De hecho, la práctica de ejercicio físico de forma regular se ha asociado a un incremento del volumen cerebral en regiones relacionadas con las funciones cognitivas que declinan con la edad (López, et al., 2011).

Las investigaciones en este campo sugieren que el ejercicio afecta directamente a las estructuras y funciones del cerebro. El incremento de la capacidad aeróbica aumenta el flujo sanguíneo cerebral, mejorando la utilización del oxígeno y la glucosa del cerebro, y aumenta también la secreción de insulina, estimulando la neurogénesis e incrementando las interconexiones sinápticas (Archer, 2011). Asimismo, la actividad física favorece la regulación de los neurotransmisores y la estimulación para la liberación de calcio, mecanismos necesarios para mantener el funcionamiento neuronal, promover un estado de ánimo positivo y mejorar la función cognitiva. Con el ejercicio físico se puede incrementar la capacidad de reserva cognitiva del cerebro, reducir la tasa de envejecimiento no saludable y disminuir el riesgo de desarrollo de enfermedades neurológicas (Tseng, et al., 2011).



©Stock.com/levitic

Ingesta de alcohol

Los riesgos y beneficios de la ingesta de alcohol se han debatido durante años. El único riesgo claro de deterioro cognitivo se produce con el consumo excesivo de alcohol. Los estudios comparativos son difíciles de llevar a cabo por la disparidad en las definiciones del término «ingesta de alcohol» en los grupos de referencia (personas que no beben nunca, personas que bebían previamente y ahora se abstienen, o personas que beben infrecuentemente comparadas con bebedores habituales) y las diferentes medidas de resultados.

A pesar de ello, varios estudios longitudinales, incluyendo aquellos con medidas de exposición en la mediana edad, han constatado algún beneficio (en relación con la cognición) en el consumo diario y medido de alcohol (un vaso de vino en las comidas) en comparación con el consumo poco frecuente o inexistente de alcohol (Stott, et al., 2008; Ganguli, et al., 2005).

Actividad mental

Hay un gran interés en saber si la actividad mentalmente estimulante beneficia a la salud cerebral y cognitiva, de forma análoga a los beneficios bien es-

tablecidos de la actividad física sobre la salud. Hasta la fecha, sólo dos estudios han examinado de forma prospectiva el papel de las actividades cognitivas en la edad adulta sobre el riesgo de sufrir demencia en la EA. Ambos estudios incluyen un análisis doble para valorar los aspectos genéticos y el entorno no controlado de las primeras etapas de la vida. Los resultados de cada uno de estos estudios sugieren que una mayor participación en actividades cognitivamente estimulantes se asocia a una disminución del riesgo de sufrir demencia y EA en las mujeres.

Las actividades mentalmente estimulantes pueden considerarse como la estrategia más directa para aumentar la reserva cerebral mediante: la inducción de neurogénesis y sinaptogénesis, el aumento de la reactividad sináptica del hipocampo, la mejora de la vasculatura cerebral, la disminución del depósito de A β en el cerebro, la reorganización de redes neurocognitivas, la atenuación de las reacciones adversas de las hormonas del estrés en el cerebro, y la modificación de la asociación entre la densidad de las lesiones de la sustancia blanca, que refleja microangiopatía, y el rendimiento cognitivo.

En cuanto a la estimulación intelectual, hay estudios que constatan el efecto protector (en la incidencia de demencia) de este tipo de estimulación en personas mayores, y que evidencian que los distintos tipos de programas de entrenamiento cognitivo tienen efectos importantes y duraderos sobre la función cognitiva de estos pacientes.

Sueño

También se ha estudiado la relación entre el deterioro de la función cognitiva y el factor sueño. Las consecuencias de un sueño poco satisfactorio en los adultos mayores son numerosas, e incluyen una salud deficitaria, deterioro cognitivo y mortalidad. Un sueño insuficiente puede tener efectos importantes sobre la función cognitiva durante el día. Se incrementa la necesidad de dormir y descansar durante el día, hay una disminución de la capacidad de atención y de la memoria, con un enlentecimiento en el tiempo de respuesta, y todo ello afecta a las relaciones con las personas del entorno, como los familiares y amigos. El insomnio crónico tiene un alto impacto en la función cognitiva de los adultos mayores, y es un factor predictivo de deterioro cognitivo. También el exceso de somnolencia diurna es un factor de riesgo asociado a deterioro cognitivo y demencia. Un estudio concluyó que una duración prolongada del sueño (suma de las horas nocturnas y diurnas) podría asociarse a un incremento del riesgo de demencia.

Consumo de fármacos

El uso inapropiado o contraindicado de medicamentos en pacientes ancianos es frecuente y se asocia a malos resultados en salud. Un factor de riesgo importante de los efectos adversos de los medicamentos es el aumento de la sensibilidad a los efectos del fármaco sobre el sistema nervioso central (SNC) (Barton, et al., 2008). Los fármacos consumidos por los pacientes afectan, en muchas ocasiones, a su nivel cognitivo. Los mecanismos de acción de los principios activos interfieren de ma-



©iStock.com/Jevtic

nera muy habitual en la función de diferentes neurotransmisores o en distintos sustratos del metabolismo neuronal (Moore y O'Keeffe, 1999). Esta acción puede, según el fármaco, ser causa de delirio o demencia, e incluso propiciar el desarrollo de EA. Hay una alta tasa de uso de fármacos activos sobre el SNC en pacientes con deterioro cognitivo, y ello a pesar del hecho de que estos medicamentos pueden empeorar la cognición y ser una posible causa «reversible» de pérdida de memoria. Por supuesto, en otros casos, la administración de un tratamiento farmacológico puede suponer una prevención considerable a desarrollar estas enfermedades.

La vía colinérgica del SNC es muy sensible a la farmacoterapia, y a ella se le atribuyen entre el 11 y el 30% de los casos de delirio en ancianos hospitalizados (Francis, et al., 1990); también es la causa directa del 2-11% de los casos de personas que han desarrollado demencia (Starr y Whalley, 1994). La población anciana es la que se encuentra más expuesta a este tipo de fármacos, ya que debido a sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas son víctimas habituales de procesos iatrogénicos (Beyth, et al.,

2000). Además, los mayores de 65 años consumen más del 30% de los fármacos prescritos, cuando sólo representan el 10% de la población general (Wallsten, et al., 1995).

A continuación, se describen los principales fármacos que, según los estudios realizados, pueden afectar al nivel cognitivo de los pacientes que los consumen.

Fármacos. Posibles factores de riesgo

- **Benzodiazepinas (BDZ).** Son los fármacos más prescritos por los médicos para tratar el insomnio. El problema es que casi tres cuartas partes de los ancianos que reciben esta prescripción padecen insomnio crónico, por lo que acaban convirtiéndose también en consumidores crónicos (Lechevallier, et al., 2003). Las BDZ pueden provocar sedación excesiva, deterioro cognitivo, alteraciones psicomotoras y de la coordinación, enlentecimiento, caídas (con riesgo de fracturas), vértigo, disartria, ataxia, depresión o dependencia farmacológica. Además, los ancianos son más sensibles a todos estos efectos adversos (Ranstam, et al., 1997). Así, algunas personas mayo-

res que han sido tratadas crónicamente con BDZ se vuelven irritables, sufren cierto grado de confusión y su memoria se ve afectada. Este último aspecto es particularmente importante, ya que sus efectos se suman al posible deterioro cognitivo de base. De hecho, diversos estudios han constatado que el 41% de los ancianos con demencia han recibido o reciben tratamiento con psicotrópicos, y es probable que esta cifra se acerque al 70% (Patiño, et al., 2008). El abuso en el consumo y la cronicidad del tratamiento con BDZ propicia la aparición de alteraciones cognitivas (Barker, et al., 2004; Paterniti, et al., 2002), y éstas persisten durante meses e incluso años tras la retirada del fármaco, de forma que varios autores aseguran que puede ser la causa de un deterioro cognitivo que pueda llevar al paciente a desarrollar la EA (Barker, et al., 2004; Bowen y Larson, 1993; García-Alloza, et al., 2006).

- **Opiodes.** En varios estudios se ha demostrado que el consumo de opioides está estrechamente relacionado con las alteraciones neurológicas y mentales (Francis, et al., 1990), aunque también podrían ser debidas al propio dolor que padecen los pacientes. Estas alteraciones se deben a un estado de hiperexcitabilidad del SNC. El síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides abarca alteraciones cognitivas, confusión y delirio, alucinaciones, mioclonías, convulsiones e hiperalgesia. La confusión y el delirio suelen ser las manifestaciones más habituales, aunque son reversibles, ya que generalmente los síntomas revierten con la rotación de opioides, la reducción de dosis, la modulación circadiana, la hidratación o la retirada por completo del opioide (Centeno y Bruera, 1999).
- **Fármacos con efectos anticolinérgicos.** Varios estudios experimentales y clínicos han demostrado de forma consistente que la disfunción del sistema colinérgico tiene un impacto negativo en el rendimiento cognitivo.

El consumo de estos fármacos en las personas mayores es elevado, y muchos de los medicamentos comúnmente recetados tienen efectos anticolinérgicos, como los antieméticos, antiespasmódicos, broncodilatadores, antiarrítmicos, antihistamínicos, analgésicos, antihipertensivos, los agentes antiparkinsonianos, los corticosteroides, los relajantes musculares, los fármacos para el tratamiento de la úlcera péptica y los psicotrópicos. Además, es probable que todos estos fármacos tengan un efecto más tóxico en las personas de edad avanzada debido al aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, a un más lento metabolismo y semivida de eliminación, y al mayor consumo de fármacos a estas edades. En las residencias de ancianos de Estados Unidos, más del 30% de los residentes toman como mínimo dos fármacos anticolinérgicos, y el 5% toma más de cinco (Feinberg, 1993; Blazer, et al., 1983); además, se estima que el 51% de la población general utiliza fármacos anticolinérgicos (Mulsant, et al., 2003).

Fármacos. Posibles factores protectores de deterioro cognitivo

- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).** Actúan bloqueando la síntesis de prostaglandinas, con efectos similares a los de los corticoides, pero sin sus efectos secundarios. Una posible indicación que se encuentra en fase de investigación es el tratamiento de la EA, pues hay indicios que invitan a pensar que pueden resultar eficaces. La inflamación puede ser un importante mecanismo subyacente de la demencia y el deterioro cognitivo en los ancianos. Se ha relacionado con la cascada neuropatológica que conduce al desarrollo de la EA y a otras formas comunes de demencia en la vejez. Estas observaciones han llevado a realizar estudios epidemiológicos observacionales para definir la

asociación de los marcadores inflamatorios sistémicos y cerebrales con el deterioro cognitivo y la demencia. Además, se han realizado ensayos clínicos para elucidar mejor el posible papel de los AINE en la prevención o ralentización de la progresión de la EA. Los resultados son prometedores, y parece que los AINE pueden prevenir la demencia si se administran en la ventana de tiempo adecuada durante la fase de inducción de la enfermedad y en los sujetos con apolipoproteína E (APO_E) alelos e4 (Gorelick, 2010).

Desde el punto de vista neuropatológico, la EA se caracteriza por depósitos de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares rodeados por células inflamatorias (microglía) (Stalder, et al., 1999). La respuesta inflamatoria se asocia a la pérdida de neuronas adyacentes a las placas de beta-amiloide (Kalara, 1999). Se ha comprobado que tanto la ciclooxigenasa 1 (COX-1) como la 2 (COX-2) potencian la generación de beta-amiloide mediante mecanismos que implican actividad de la γ -secretasa (Qin, et al., 2003). La γ -secretasa es una enzima que cliva la proteína precursora de amiloide (APP) necesaria para generar beta-amiloide. Diversos estudios observacionales han coincidido en señalar que el uso prolongado de AINE reduce el riesgo de desarrollar EA y retrasa la instauración de la enfermedad.

Las primeras sospechas de que el uso prolongado de AINE podría reducir el riesgo de EA proceden de la observación de la escasa prevalencia de demencia que se da entre los pacientes con artritis reumatoide. Desde entonces, varios estudios epidemiológicos han sugerido que el uso prolongado de AINE podría reducir el riesgo de EA (Cornelius, et al., 2004).

- **Antihipertensivos.** Se sabe que la hipertensión es uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular, y que está también estrechamente relacionada con el de-

Caso clínico

Mujer de 84 años que acude a un centro sanitario quejándose de pérdida de memoria. Además, en las últimas semanas se ha caído varias veces y ha sufrido algunos accidentes domésticos (quemaduras con la plancha, se ha dejado el fuego de la cocina encendido al salir de casa y el horno encendido toda una noche...). Tras realizarle el Mini-Mental State Examination, los resultados son compatibles con un deterioro cognitivo. En la anamnesis se constata, además, que lleva varios meses en tratamiento con diazepam tras la muerte de su marido.

Las benzodiazepinas (BZD) actúan a nivel de las regiones límbicas, talámicas e hipotálamicas del SNC, y pueden producir grados variables de depresión de éste. El mecanismo de acción de las BZD se basa en su efecto agonista indirecto del principal neurotransmisor inhibitorio del SNC, el ácido gamma-amino-butírico (GABA), es decir, potencian o amplifican la neurotransmisión gabaérgica inhibitoria, ya que incrementan la afinidad del GABA por su receptor.

Las BDZ pueden provocar sedación excesiva, deterioro cognitivo, alteraciones psicomotoras y de la coordinación, enlentecimiento, caídas (con riesgo de fracturas), vértigo, disartria, ataxia, depresión o dependencia farmacológica. Los ancianos son más sensibles a todos estos efectos adversos. Así, algunas personas mayores que han sido tratadas crónicamente con BDZ se vuelven irritables, sufren cierto grado de confusión y tienen pérdidas de memoria.

Además, las BZD pueden crear adicción, de forma que en muchos casos se superan las pautas recomendadas por la Agencia Española del Medicamento, que son de 3-4 semanas para el tratamiento del insomnio y de 2-3 meses para el tratamiento de la ansiedad, incluyendo el periodo de retirada. Éste debe ser gradual, pues en caso contrario pueden aparecer igualmente situaciones de delirio y problemas mentales. Los efectos adversos relacionados con los trastornos neurológicos han sido observados en todos los tipos de BDZ, pero especialmente en las que poseen semividas de eliminación largas, como el diazepam.

En este caso, se procedió a la lenta retirada de diazepam durante el mes siguiente, y la paciente presentó una mejoría de sus síntomas.

clive cognitivo y la demencia. Muchos estudios longitudinales han demostrado que la función cognitiva es a menudo inversamente proporcional a los valores de presión arterial medidos en los 15 o 20 años anteriores a la demencia (Hanon, et al., 2005), y que la hipertensión es un factor de riesgo de deterioro cognitivo y demencia vascular (Vicario, et al., 2005), de manera que es muy posible que la hipertensión arterial desempeñe un papel en la patogenia del deterioro cognitivo (Paglieri, et al., 2004).

Son numerosos los estudios que intentan establecer una relación entre

el uso de distintos antihipertensivos y la función cognitiva, para determinar qué tipos de antihipertensivos podrían resultar más eficaces.

La existencia de factores de riesgo modificables hace posible que, con una prevención de los factores de riesgo vasculares y un estilo de vida saludable en la etapa adulta, pueda conseguirse un retraso en la aparición de demencia en el anciano, o incluso la reducción de su prevalencia.

En las décadas venideras, el número de ancianos con riesgo de demencia se incrementará, debido sobre todo al envejecimiento de la población. Si se

consigue retrasar la edad de aparición de la demencia, tal vez podamos evitar esta futura epidemia, y, con ello, la carga social que puede conllevar.

Es muy posible que, en una sociedad con mejor salud y educación desde la infancia, y con una prevención de factores de riesgo vasculares y un estilo de vida saludable en la edad adulta, consiga generarse un retraso en la aparición de la demencia del anciano y/o una disminución de sus síntomas. ●

Bibliografía

- Aartsen MJ, Smits CHM, Van Tilburg T, Knipscheer KC, Deeg DJ. Activity in older adults: cause or consequence of cognitive functioning? A longitudinal study on everyday activities and cognitive performance in older adults. *J Gerontol.* 2002; 57(2): 153-162.
- Allen RR, Carson L, Kwik-Urbe C, Evans EM, Erdman JW. Daily consumption of a dark chocolate containing flavanols and added sterol esters affects cardiovascular risk factors in a normotensive population with elevated cholesterol. *J Nutr.* 2008; 138(4): 725-731.
- Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2009-Executive Summary. Disponible en: <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport-ExecutiveSummary.pdf>
- Ancoli-Israel S. Sleep and its disorders in aging populations. *Sleep Med.* 2009; 10: S7-S11.
- Ancoli-Israel S, Cooke JR. Prevalence and comorbidity of insomnia and effect on functioning in elderly populations. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53: S264-S271.
- Andel R, Crowe M, Pedersen NL, Fratiglioni L, Johansson B, Gatz M. Physical exercise at midlife and risk of dementia three decades later: a population-based study of Swedish twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008; 63A: 62-66.
- Anweiler C, Schott AM, Berrut G, Chauviré V, Le Gall D, Inzitari M, et al. Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology* 2010; 62: 139-150.
- Arendash GW, Schleich W, Rezai-Zadeh K, Jackson EK, Zacharia LC, Cracchiolo JR, et al. Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain betaamyloid production. *Neuroscience.* 2007; 142: 941-952.
- Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Persistence of cognitive effects after

- withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004; 19(3): 437-454.
- Barton C, Sklenicka J, Sayegh P, Yaffe K. Contraindicated medication use among patients in a memory disorders clinic. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2008; 6(3): 147-152.
- Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Vega S, Louis ED. Total daily sleep duration and the risk of dementia: a prospective population-based study. *Eur J Neurol*. 2009; 16: 990-997.
- Bermejo-Pareja F. La demencia del anciano se puede prevenir. *Rev Neurol*. 2010; 51: 257-258.
- Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. *Ann Intern Med*. 2000; 133(9): 687-695.
- Boada M, Peña Casanova J, Bermejo F, Guillén F, Hart WM, Espinosa C, et al. Coste de los recursos sanitarios de los pacientes en régimen ambulatorio diagnosticados de enfermedad de Alzheimer en España. *Med Clin (Barc)*. 1999; 113: 690-695.
- Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, Weiner DE, Dallal GE, Qui WQ et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology*. 2010; 74: 18-26.
- Carlson MC, Helms MJ, Steffens DC, Burke JR, Potter GG, Plassman BL. Midlife activity predicts risk of dementia in older male twin pairs. *Alzheimers Dement*. 2008; 4: 324-331.
- Centeno C, Bruera E. Tratamiento y prevención del síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides. *Medicina Paliativa*. 1999; 6(2): 56-66.
- Cornelius C, Fastbom J, Winblad B, Viitanen M. Aspirin, NSAIDs, risk of dementia, and influence of the apolipoprotein E epsilon 4 allele in an elderly population. *Neuroepidemiology*. 2004; 23(3): 135-143.
- Costa MS, Botton PH, Mioranza S, Ardaís AP, Moreira JD, Souza DO, et al. Caffeine improves adult mice performance in the object recognition task and increases BDNF and TrkB independent of phosphor-CREB immunocentent in the hippocampus. *Neurochem Int*. 2008; 53: 89-94.
- Cricco M, Simonsick EM, Foley DJ. The impact of insomnia on cognitive functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2001; 49: 1.185-1.189.
- Crowe M, Andel R, Pedersen NL, Johansson B, Gatz M. Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? A prospective study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2003; 58B: 249-255.
- Erickson KI, Kramer AF. Aerobic exercise effects on cognitive and neural plasticity in older adults. *Br J Sports Med*. 2009; 43(1): 22-24.
- Faubel R, López-García E, Guallar-Castillón P, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Usual sleep duration and cognitive function in older adults in Spain. *J Sleep Research*. 2009; 18(4): 427-435.
- Feinberg M. Review the problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging*. 1993; 3 (4): 335-348.
- Foley D, Monjan A, Masaki K, Ross W, Havlik R, White L, Launer L. Daytime sleepiness is associated with 3-year incident dementia and cognitive decline in older Japanese-American men. *J Am Geriatr Soc*. 2001; 49: 1.628-1.632.
- Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA*. 1990; 263(8): 1.097-1.101.
- Ganguli M, Vander Bilt J, Saxton JA, Shen C, Dodge HH. Alcohol consumption and cognitive function in late life: a longitudinal community study. *Neurology*. 2005; 65(8): 1.210-1.217.
- García-Alloza M, Tsang SW, Gil-Bea FJ, Francis PT, Lai MK, Marcos B, et al. Involvement of the GABAergic system in depressive symptoms of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2006; 27(8): 1.110-1.117.
- Gorelick PB. Role of inflammation in cognitive impairment: results of observational epidemiological studies and clinical trials. *Ann N Y Acad Sci*. 2010; 1207: 155-162.
- Grassi D, Desideri G, Necozone S, Lippi Z, Casale R, Properzi G, et al. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant, hypertensive subjects after 15 days of consuming high-polyphenol dark chocolate. *J Nutr*. 2008;138(9): 1.671-1.676.
- Haan MN, Wallace R. Can dementia be prevented? Brain aging in a population-based context. *Annu Rev Public Health*. 2004; 25: 1-24.
- Hamed MS, Gambert S, Bliden KP, Bailon O, Singla A, Antonino MJ, et al. Dark chocolate effect on platelet activity, C-reactive protein and lipid profiles: A pilot study. *South Med J*. 2008; 101(12): 1.203-1.208.
- Hanon O, Seux ML, Lenoir H, Latour F, Rigaut AS, Forette F. Cognitive functions and hypertension. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2005; 98(2): 133-139.
- Hughes T, Ganguli M. Factores de riesgo de demencia en la vejez modificables en las etapas medias de la vida. *Rev Neurol*. 2010; 51(5): 259-262.
- Lechevallier N, Fourrier A, Berr C. Benzodiazepine use in the elderly: the EVA study. *Rev Epidemiol Dante Publique*. 2003; 51(3): 317-326.
- Liewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2010; 170: 1.135-1.141.
- Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk J, Dangour AD. Ácidos grasos omega 3 para la prevención de la demencia (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus, 2008; 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
- López MD, Zamarrón MD, Fernández-Ballesteros R. Asociación entre la realización de ejercicio e indicadores de funcionamiento físico y cognitivo. Comparativa de resultados en función de la edad. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2011; 46(1): 15-20.
- Maia L, De Mendonça A. Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *Eur J Neurol*. 2002; 9: 377-382.
- Merlino G, Piani A, Gigli GL, Cancelli I, Rinaldi A, Baroselli A, et al. Daytime sleepiness is associated with dementia and cognitive decline in older Italian adults: a population-based study. *Sleep Med*. 2010; 11: 372-377.
- Middleton LE, Yaffe K. Promising strategies for the prevention of dementia. *Arch Neurol*. 2009; 66: 1.210-1.215.
- Moore AR, O'Keefe ST. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drug aging*. 1999; 15(1): 15-28.
- Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, Shen C, Dodge H, Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60(2): 198-203.
- Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study (MRCCFAS). Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre community-based population in England and Wales. *Lancet*. 2001; 357: 169-175.
- Ohayon MM, Vecchierini MF. Daytime sleepiness and cognitive impairment in the elderly population. *Arc Intern Med*. 2002; 162: 201-208.
- Patiño FB, Maestu RP, López de Letona JM, Jiménez AI, Navarro MJ. Estudio del

- consumo de fármacos inadecuados o no indicados en el anciano que ingresa en un servicio de medicina interna. *An Med Interna*. 2008; 25(6): 269-274.
- Pope SK, Shue VM, Beck C. Will a healthy lifestyle help prevent Alzheimer's disease? *Annu Rev Public Health*. 2003; 24: 111-132.
- Qin W, Ho L, Pompl PN, Peng Y, Zhao Z, Xiang Z, Robakis NK, et al. Cyclooxygenase (COX)-2 and COX-1 potentiate beta-amyloid peptide generation through mechanisms that involve gamma-secretase activity. *J Biol Chem*. 2003; 278(51): 50.970-50.977.
- Rami L, Valls-Pedret C, Bartrés-Faz D, Caprile C, Solé-Padullés S, Castellví M, Olives J, et al. Cuestionario de reserva cognitiva. Valores obtenidos en población anciana sana y con enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 2011; 52: 195-201.
- Rovio S, Kreholt EL, Helkala EL, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2005; 4: 705-711.
- Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2006; 59: 912-921.
- Snowden M, Steinman L, Mochan K, Grodstein F, Prohaska TR, Thurman DJ, et al. Effect of exercise on cognitive performance in community-dwelling older adults: review of intervention trials and recommendations for public health practice and research. *J Am Geriatr Soc*. 2011; 59(4): 704-716.
- Starr JM, Whalley LJ. Drug induced dementia: incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 1994; 11: 310-317.
- Valenzuela MJ, Breakspear M, Sachdev P. Complex mental activity and the aging brain: molecular, cellular, and cortical network mechanisms. *Brain Res Rev*. 2007; 56: 198-213.
- Vicario A, Martínez CD, Baretto D, Díaz Casale A, Nicolosi L. Hypertension and cognitive decline: impar on executive function. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2005; 7(10): 598-604.
- Wallsten SM, Sullivan RJ, Hanlon JT, Blazer DG, Tyred MJ, Westlund R. Medication taking behaviours in the high and low functioning elderly: MacArthur field studies of successful aging. *Ann Pharmacother*. 1995; 29(4): 359-364.

