## 1.3. Factores de riesgo en la enfermedad de Alzheimer u otro tipo de demencia no modificables

Cuando hablamos de factores de riesgo en la enfermedad de Alzheimer u otras demencias, es importante diferenciar entre aquellos que podemos modificar —a través de cambios en el estilo de vida— y aquellos que no podemos cambiar. Estos últimos, los llamados factores de riesgo no modificables, no dependen de nuestras acciones, pero conocerlos es fundamental para identificar situaciones de mayor vulnerabilidad y actuar precozmente con medidas preventivas. Algunos de los más relevantes se indican a continuación:

### 1.3.1. Edad

La **edad avanzada** es, sin duda, uno de los factores principales de riesgo no modificable para desarrollar demencia. Aunque el envejecimiento es un proceso natural y no equivale por sí mismo a la aparición de la enfermedad, los cambios que se producen en el cerebro a lo largo de los años pueden aumentar significativamente la vulnerabilidad a padecer trastornos neurodegenerativos, como la demencia.

Numerosos estudios han demostrado que, a mayor edad, **mayor es la probabilidad de desarrollar demencia**, debido a transformaciones propias del envejecimiento cerebral, como la pérdida progresiva de plasticidad neuronal, la disminución del volumen cerebral, la inflamación crónica de bajo grado y la acumulación de proteínas anómalas (como beta-amiloide y tau). Estos cambios, aunque no son patológicos en sí mismos, **reducen la capacidad de respuesta del cerebro** y aumentan la **fragilidad** del sistema nervioso, creando un terreno más propicio para que se establezca la enfermedad.

Es importante destacar que **la edad no es una causa directa de Alzheimer u otras demencias**, pero sí un contexto que facilita su aparición. Y las demencias no son una consecuencia inevitable del envejecimiento. De hecho, muchas personas llegan a edades avanzadas con funciones cognitivas preservadas. Sin embargo, cuando la enfermedad se manifiesta, **la mayoría de los casos ocurren en personas de 65 años o más**, siendo

especialmente prevalente en mayores de 80 años.

Los datos epidemiológicos confirman la fuerte relación entre *la* edad y las demencias. La incidencia aumenta de forma progresiva. Pero no es exclusivo ni suficiente para desarrollarla.

Si bien la edad no puede modificarse, sí es posible **modular sus efectos** a través de la prevención. Adoptar **estilos de vida saludables** —actividad física regular, dieta equilibrada, estimulación cognitiva, relaciones sociales activas y control de enfermedades crónicas como la hipertensión o la diabetes— ha demostrado ser eficaz para preservar la salud cerebral y **retrasar la aparición de síntomas clínicos**.

En definitiva, **el envejecimiento no es sinónimo de demencia**, pero sí es un periodo donde el riesgo aumenta. Por eso, cuanto antes se inicien las medidas preventivas, mayor será la capacidad de proteger el cerebro y mantener la calidad de vida en la edad adulta y avanzada.

### 1.3.2. Sexo femenino

El sexo femenino es un factor de riesgo no modificable de especial relevancia en el desarrollo de demencia, particularmente en la enfermedad de Alzheimer. Tradicionalmente se ha atribuido esta diferencia a la mayor esperanza de vida de las mujeres, pero las causas van mucho más allá de la longevidad, e incluyen factores hormonales, genéticos, cardiovasculares y socioculturales.

De todas formas, es importante remarcar que las mujeres representan aproximadamente dos tercios de las personas con Alzheimer a nivel mundial y que, a partir de los 60 años, una de cada seis mujeres desarrollará Alzheimer, frente a uno de cada once hombres. De esta forma, las mujeres mayores de 60 años tienen el doble de riesgo de padecer Alzheimer que de desarrollar cáncer de mama en el resto de su vida. De esta forma, los factores de riesgo en mujeres, serían de manera específica los que se indican a continuación.

## Factores relacionados con el mayor riesgo en mujeres

- **Cambios hormonales y menopausia**

  La menopausia marca un punto de inflexión en la salud cerebral femenina. La pérdida brusca de estrógenos tras esta etapa puede tener un efecto negativo sobre el metabolismo cerebral y los mecanismos de reparación neuronal. Estas hormonas tienen funciones neuroprotectoras, como el control de la inflamación y el estrés oxidativo.

- **Factores de riesgo cardiovascular en mujeres**

  Esampliamenteaceptadoquelapresenciadefactoresderiesgocardiovascular,comohipertensión,diabetesocolesterolelevadoenlamedianaedad, está relacionada con un mayor riesgo de deterioro cognitivo y demencia. Sin embargo, este riesgo puede aumentar, en mujeres postmenopáusicas, especialmente aquellas con hipertensión y diabetes, en comparación con los hombres.

  Estos hallazgos subrayan la necesidad importante de controlar los factores de riesgo vascular en mujeres tras la menopausia como una medida clave de prevención del deterioro cognitivo.

- **Genética y susceptibilidad aumentada**

  El gen APOE ε4, asociado a mayor riesgo de Alzheimer, parece tener un impacto más significativo en mujeres. Las portadoras de este alelo presentan una probabilidad más alta de desarrollar la enfermedad que los hombres con la misma variante genética.

- **Contexto sociocultural**

  Muchas mujeres mayores han tenido menor acceso histórico a educación y oportunidades de desarrollo intelectual, lo que se ha traducido en una menor reserva cognitiva (desde el punto de vista de nivel escolaridad). Esta menor estimulación puede influir negativamente en la capacidad del cerebro para compensar los efectos de la neurodegeneración.

- **Carga del cuidado**

  Además de ser las principales afectadas por la demencia, las mujeres también suelen ser las principales cuidadoras. Esta doble carga —vivir con demencia o cuidar a alguien que la padece— tiene un fuerte impacto emocional, físico y económico en la población femenina y, suele estar infravalorada a nivel social y sanitario.

La evidencia científica demuestra que las mujeres no solo presentan una mayor prevalencia de Alzheimer, sino también una mayor vulnerabilidad biológica y social frente a la enfermedad. Las diferencias de género deben ser tenidas en cuenta en la prevención, el diagnóstico, la investigación y el tratamiento de las demencias. Promover una atención específica a la salud cerebral femenina, especialmente en la etapa postmenopáusica, es esencial para reducir la carga global de la demencia.

### 1.3.3. Historia familiar

Tener antecedentes familiares de demencia, especialmente entre familiares de primer grado (padre, madre o hermanos), se asocia con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer u otro tipo de demencia. Sin embargo, este riesgo no es determinante ni absoluto: muchas personas con historia familiar nunca desarrollan la enfermedad y, otras sin antecedentes conocidos, sí pueden llegar a padecerla.

En el caso de tener un progenitor  si uno de los padres o un hermano ha tenido Alzheimer u otro tipo de demencia, el riesgo de desarrollar la enfermedad se duplica aproximadamente respecto a la población general. De igual forma, si ambos padres han sido diagnosticados de demencia, el riesgo puede ser aún mayor, aunque en estos casos también puede influir el entorno compartido y factores de estilo de vida.

De todas formas, en la gran mayoría de los casos, el Alzheimer es esporádico, es decir, no responde a una causa genética clara transmitida de forma directa por una línea familiar. Sin embargo, es cierto, que existen formas hereditarias o familiares, que suelen aparecer antes de los 65 años y están causadas por mutaciones en genes como APP, PSEN1 y PSEN2. Pero estas formas genéticas son extremadamente poco frecuentes, representando menos del 1% de los casos.

Por lo que *el contar con una historia familiar bien documentada puede ser de gran utilidad para valorar el riesgo genético, pero esta información no siempre es fácil de obtener. A menudo, el desconocimiento de los diagnósticos en generaciones anteriores, la falta de acceso a la información médica, la reticencia a hablar sobre enfermedades mentales o neurológicas, o el fallecimiento previo de los familiares dificultan una recopilación precisa.*

*Sin embargo, es importante remarcar que el hecho de que nuestros padres o abuelos hayan tenido Alzheimer u otra demencia no significa que estemos condenados a desarrollarla. La genética puede influir, pero no determina el futuro. El desarrollo de la enfermedad es resultado de una compleja interacción entre factores genéticos, ambientales y de estilo de vida.*

*Por eso, conocer el riesgo familiar debe servir como una motivación para adoptar medidas preventivas.*

### 1.3.4. Genética y riesgo de demencia

La relación entre genética y demencia, especialmente en la enfermedad de Alzheimer, ha sido objeto de múltiples investigaciones en las últimas décadas. Aunque el Alzheimer es una enfermedad compleja en la que intervienen muchos factores, se ha identificado un componente genético que puede influir en el riesgo de desarrollarla. Sin embargo, la genética no lo determina todo, y es importante entender qué significa realmente tener antecedentes familiares o ciertas variantes genéticas.

Uno de los genes más estudiados en relación con el Alzheimer es el APOE (apolipoproteína E). Este gen tiene tres variantes principales:

- **APOE ε2**: poco común, parece tener un efecto protector.
- **APOE ε3**: la más frecuente en la población general, considerada "neutra".
- **APOE ε4**: asociada con un mayor riesgo de Alzheimer.

Tener una copia del alelo ε4 (heredado de uno de los progenitores) puede duplicar o triplicar el riesgo de desarrollar Alzheimer. Tener dos copias (una

de cada progenitor) puede aumentar el riesgo hasta 10-15 veces respecto a quienes no tienen este alelo.

A pesar de esta asociación, el APOE ε4 no es un gen determinante: muchas personas con esta variante nunca desarrollan la enfermedad, y muchas personas con Alzheimer no son portadoras del alelo ε4.

Además del APOE, se han identificado otros genes asociados con el riesgo de desarrollar Alzheimer, aunque su influencia es más moderada. Estos se denominan genes de riesgo porque aumentan (o disminuyen) la probabilidad de padecer la enfermedad, pero no la causan por sí mismos. Si bien, estudios recientes están descubriendo nuevas variantes que podrían tener efectos protectores o de susceptibilidad sobre el cerebro. Esto abre nuevas vías para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento personalizado de la demencia.

En algunos casos el Alzheimer puede ser causado por mutaciones en genes específicos. Estos son conocidos como genes determinantes, ya que su alteración provoca directamente la enfermedad. Entre ellos se encuentran:

- **APP** (proteína precursora del amiloide)
- **PSEN1** (presenilina 1)
- **PSEN2** (presenilina 2)

Las mutaciones en estos genes provocan una producción anormal de proteína beta-amiloide, que forma las placas amiloides características del Alzheimer. Este tipo de Alzheimer suele aparecer a edades muy tempranas, entre los 30 y los 60 años y, representa como hemos indicado antes, en torno al 1% de los casos totales.

Además del Alzheimer, existen otros tipos de demencia que también presentan posibles vínculos genéticos:

**Demencia vascular**

La demencia vascular está relacionada con problemas en la circulación sanguínea cerebral, como infartos o daño en los vasos. Aunque su origen

es principalmente vascular y no genético, existen factores hereditarios asociados al riesgo cardiovascular, como la hipertensión, la diabetes tipo 2 o la hipercolesterolemia, que pueden incrementar el riesgo de padecerla. En este caso, la interacción entre factores genéticos y ambientales es especialmente relevante en este tipo.

**Demencia con cuerpos de Lewy**

Este tipo de demencia comparte características con el Alzheimer y el Parkinson. Aunque su componente genético es menos claro, se han identificado algunas variantes genéticas asociadas a un mayor riesgo, como mutaciones en el gen GBA (glucocerebrosidasa), también vinculado al Parkinson. Sin embargo, la mayoría de los casos son esporádicos.

**Demencia frontotemporal (DFT)**

La DFT tiene una mayor carga hereditaria que otros tipos de demencia, 3 de cada 10 casos son de origen hereditario, pero el resto son de origen esporádico. La DFT se debe a la acumulación patológica de proteínas como la proteína Tau y la TDP-43. Aunque en la gran cantidad de los casos, no se conoce porqué se produce esta acumulación. En la DFT sí que se han identificado varias mutaciones genéticas relacionadas con esta enfermedad, entre ellas:

- **MAPT** (proteína tau)
- **GRN** (progranulina)
- **C9ORF72** (repeticiones genéticas anómalas)

Estas mutaciones pueden heredarse de forma autosómica dominante, por lo que en familias con varios casos puede ser recomendable el asesoramiento genético.

En estos casos, donde hay una historia genética familiar, el tener un asesoramiento genético es muy relevante, todo y que en algunos casos la genética puede influir en el desarrollo de las demencias, se ha de remarcar de nuevo que no es el único factor. La mayoría de los casos son esporádicos y están condicionados también por el estilo de vida, y

otras variables. Por lo que comprender el papel de la genética no debe generar miedo, sino motivar una actitud preventiva y un enfoque de salud cerebral integral y personalizado.

### 1.3.5. Historial previo de enfermedades neurológicas

El haber padecido ciertas enfermedades neurológicas también puede considerarse un factor de riesgo no modificable para el desarrollo de una demencia. Condiciones como:

- **Traumatismos craneoencefálicos moderados o graves**
- **Accidentes cerebrovasculares (ictus)**
- **Epilepsia de larga evolución**
- **Enfermedades neuroinflamatorias o neuroinfecciosas**

Estas, son patologías que pueden aumentar la vulnerabilidad del cerebro a procesos neurodegenerativos, dado que pueden dejar secuelas estructurales o funcionales en el cerebro (de manera puntual o progresiva) y que, con el tiempo, pueden facilitar el deterioro cognitivo progresivo.

En los últimos años, algunos estudios han demostrado, que personas con antecedentes de traumatismo craneoencefálico (TCE) moderado o grave presentan un mayor riesgo de desarrollar demencia, asociándose con un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer, y otras formas de demencia, especialmente si el traumatismo ocurrió en edad temprana y si fue repetido.

En el caso del ictus, la evidencia también es sólida, indicando que los supervivientes de ictus tienen el doble de probabilidades de desarrollar demencia en comparación con personas sin antecedentes, lo que se relaciona con el daño vascular cerebral y la pérdida de conectividad neuronal.

Respecto a la epilepsia, investigaciones han encontrado que las personas con epilepsia de larga evolución tienen un mayor riesgo de deterioro cognitivo, probablemente debido a la disfunción cerebral crónica, los

efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos y la coexistencia de lesiones estructurales en el cerebro.

Finalmente, enfermedades neuroinflamatorias como la esclerosis múltiple o infecciones del sistema nervioso central (como la encefalitis) pueden dejar alteraciones permanentes en la estructura cerebral que facilitan la aparición de deterioro cognitivo en edades más avanzadas.

Por tanto, el historial de enfermedades neurológicas previas debe considerarse un factor de riesgo importante en la evaluación clínica del riesgo de demencia, especialmente cuando se combina con otros elementos como la edad avanzada, antecedentes familiares o factores cardiovasculares.

## 1.4. Factores de riesgo modificables

Como se ha comentado, la prevención tiene, entre sus misiones, reducir la probabilidad de aparición de la demencia, actuando sobre los factores modificables relacionados con la demencia. En este sentido, la comisión Lancet de Salud Global en Sistemas de Salud de Alta Calidad formada por profesores, líderes en salud y políticos de más de 18 países, ha trabajado en identificar estos factores, añadiendo en 2024 dos nuevos factores de riesgo.

Estos factores de riesgo incrementan la probabilidad de la aparición de lesiones en el cerebro, que estarían relacionadas con la posible aparición de los mecanismos.

La comisión constató que el desarrollo de la reserva cognitiva y física a lo largo de la vida, junto con la reducción del daño vascular (por ejemplo, controlando la hipertensión y reduciendo el tabaquismo), está contribuyendo a una menor incidencia de demencia en poblaciones envejecidas.

En esta actualización de 2024, se reafirma que los siguientes factores reducen de forma significativa el riesgo de desarrollar demencia: