

Revista del Hospital Psiquiátrico de La Habana

Volumen 11 No.3 - 2014

Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer Risk factors of the Alzheimer's disease

MSc. Joel Solórzano Romero,^I Dra. Massiel Gundián González,^{II} Dr. Juan Pablo Díaz Marante,^{III}Dr. Jorge Jesús Llibre Guerra,^{IV}

I Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina Interna. Máster en Longevidad Satisfactoria. Profesor Instructor. Hospital Militar Central Universitario «Dr. Carlos J. Finlay». La Habana, Cuba.

II Doctora en Medicina. Especialista de primer Grado en Psiquiatría. Hospital Psiquiátrico de La Habana: Dr. Eduardo Bernabé Ordaz Ducunge". La Habana, Cuba.

III Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Policlínico Docente Universitario «27 de Noviembre». La Habana, Cuba.

IV Doctor en medicina. Residente de 2do año de Neurología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: Los factores de riesgo cardiovasculares inicialmente estuvieron más relacionados con la demencia vascular que con la demencia de Alzheimer. Sin embargo, en las últimas décadas se han producido significativos adelantos e investigaciones que han incrementado el conocimiento sobre la enfermedad de Alzheimer. Los últimos estudios también han encontrado una dissociación entre los hallazgos patológicos cerebrales y los síntomas de la EA. Los límites entre la demencia vascular y la enfermedad de Alzheimer son difíciles de definir y muchos factores que están asociados a la enfermedad cerebrovascular y a la demencia vascular están relacionados y muchos de los casos de AD no tienen una simple patogénesis. Los estudios *postmortem* en pacientes con EA y DV han mostrado la presencia de alteraciones cerebrovasculares en los primeros y de alteraciones típicas de Alzheimer en la segunda y que en ambas entidades se comparten puntos convergentes como son la edad avanzada y los factores de riesgo cardiovasculares: HTA, diabetes mellitus, obesidad, hábito tabáquico, hiperlipidemia, hiperhomocisteinemia y el haplotipo E4 de la Apolipoproteína E.

Palabras clave: Demencia, enfermedad de Alzheimer, factores de riesgo Vasculares

ABSTRACT

Cardiovascular risk factors were at the beginning more related to vascular dementia than to Alzheimer dementia (AD). However, during the last decades significant advances and researches have taken place and have increased the knowledge about Alzheimer disease. In addition, the last studies have found dissociation between the pathological brain findings and the symptoms of the AD. The limits between the cerebrovascular disease and the vascular dementia (DV) are difficult to define, many factors that are related to cerebrovascular disease and to the

vascular dementia are related. Many cases of AD do have a simple pathogenesis. The post mortem studies on patients with AD and DV have shown the presence of cerebrovascular alterations in the firsts. And typical alterations of Alzheimer on the seconds. Also, that on both groups are shared common points such as elderly age and the vascular risk factors: High Blood Pressure (HBP), mellitus diabetes, obesity smoking addiction, hyperlipidemia, hyperhomocisteinemia y el haplotype E4 of Apolipoprotein E.

Keywords: Dementia, Alzheimer disease, vascular risk factors.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (E.A.) es considerada la principal causa de demencia en nuestro tiempo y es una enfermedad crónica, debilitante con un declinar cognitivo progresivo.¹ En la década del 90 con el rápido envejecimiento demográfico en todas las regiones del mundo se comienza a interesar por algunos aspectos olvidados de la demencia en países de bajos y medios ingresos. Dos terceras partes de todas las personas con 65 años o más y una similar cantidad de personas con demencia viven en estos países con un rápido incremento. En la actualidad se estima que 24.2 millones de personas viven con demencia, con 4,6 millones de casos nuevos cada año. La mayoría de las personas con demencia viven en países de bajos ingresos: 60%, cifras que ascenderán a 71 % para el año 2040. Estos números se espera que se dupliquen cada 20 años a más de 80 millones de personas para el 2040 con más rápido incremento en las regiones en desarrollo.²

Hoy en día se sabe que existe un solapamiento entre dos extremos de un rango, desde un paciente con demencia vascular pura hasta pacientes con EA puro, pero donde la mayoría de los pacientes tienen contribución en las vías neuropatológicas. Un largo cuerpo de evidencias indica que el grado de desarrollo de enfermedad de Alzheimer esporádico es regulado por factores de riesgos cardiovasculares, y un reducido flujo sanguíneo cerebral podrían jugar un papel central como desencadenante del desarrollo de la EA.³

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión temática, cuyo método se describe a continuación:

Origen de los datos: Scielo, Medline, PsycINFO, Google Scholar, Cochrane. Se realizó búsqueda manual de revistas especializadas en el tema y posteriormente fueron citadas en las referencias bibliográficas.

Selección de estudios y análisis: Se revisaron estudios publicados en idioma Inglés y Español entre 1997 y 2011. Fueron incluidas investigaciones de diverso diseño; trabajos originales y artículos de revisión de autores prestigiosos en el tema.

DESARROLLO

Aunque la causa o las causas de la enfermedad de Alzheimer todavía no son claramente conocidas, la mayoría de los expertos están de acuerdo que al igual que otras condiciones

crónicas, esta enfermedad probablemente se desarrolle como resultado de múltiples factores más que una simple causa.

El proceso de envejecimiento incluye cambios estructurales y funcionales cardiovasculares que incrementan el riesgo de enfermedades en el anciano, cambios que resultan en aterogénesis incrementando el riesgo de enfermedad vascular y produciendo una serie de alteraciones que resultan en neurodegeneración. Estos cambios patológicos no solo se ven en la demencia vascular sino también en la demencia de Alzheimer lo que no se sabe cual mecanismo y que factores de riesgos causan la patología y como estos cambios impactan en la función cognitiva son incomprendidos pero dependen de la edad, comorbilidades, estilos de vida, predisposición y susceptibilidad genética.^{3,4}

La EA se reconoce como un desorden neurológico degenerativo y en los últimos años se ha discutido la asociación entre esta y la demencia vascular, ya que se habla que el primero es iniciado por mecanismos vasculares por lo que se plantean que ambas tienen los mismos factores de riesgo como son: diabetes mellitus, episodios isquémicos, hipertensión arterial, hábito de fumar, alcoholismo, arteriosclerosis y otros. Estos factores de riesgo cardiovasculares se saben que están asociados con un riesgo incrementado de desarrollar demencia, pero aun no se conoce cuál de ellos es el que más pesa como tal, de los cuatro parece ser como indican en algunos estudios que la Diabetes Mellitus y la obesidad fueron más consistentes. También se habla de un impacto en la sustancia blanca cerebral asociado a la edad cuando estos factores de riesgos están presentes y se relaciona con un peor rendimiento en la función ejecutiva, atención y el lenguaje, y en muchos estudios se ha confirmado un declinar en el rendimiento cognitivo general.^{5,6,7}

GENÉTICA DE LA EA Y FACTORES DE RIESGO VASCULARES

Hasta el momento se han reportado 5 cromosomas implicados en su patogenia:^{1,12,14,19,21} La primera mutación se describió en el gen de la proteína precursora de amiloide en el cromosoma 21 y el resto de los genes también están involucrados en procesos bioquímicos de esta sustancia. Hoy en día, los adelantos de la ciencia se han anticipado con el diagnóstico de la presencia de la misma pre-morten a través de técnicas de neuroimagen. El alelo de la APOE 4 fue reportado como un factor de riesgo mayor de la enfermedad de Alzheimer y abundantes placas seniles fueron descritas en el cerebro de no dementes con enfermedad arterial coronaria. La asociación del alelo E4 de la APOE también está asociado con enfermedades cardiovasculares. Dentro del cerebro la APOE tiene varias funciones involucradas en la síntesis y redistribución del colesterol y fosfolípidos, regeneración después de daño en el cerebro y plasticidad sináptica, deposición y aclaramiento de B amiloide, proceso inflamatorio, agregación de TAU.^{8,9}

La predisposición genética puede tener también un papel modulador en la asociación entre diabetes y demencia. Varios estudios muestran que los sujetos con diabetes que son portadores del genotipo APOE4 tuvieron un doble riesgo de demencia comparado con aquellos que no tenían este factor de riesgo.^{8,10}

EVIDENCIAS DE ASOCIACIÓN DE FACTORES VASCULARES Y EA

Aunque los factores de riesgo vasculares con frecuencia co-ocurren y comparten consecuencias como la arterosclerosis existen diferencias en su impacto sobre diferentes sistemas de órganos. Sin embargo, el impacto de estos en el cerebro y en particular sobre la función cognitiva es similar. Diferentes estudios longitudinales que evalúan los factores de riesgo de demencia en asociación con la diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad muestran que cada uno de estos factores está asociado con un riesgo relativo de demencia de aproximadamente 1.5, existen no obstante algunas diferencias entre estos factores, cuando se considera el efecto modulante de la edad en el tiempo de exposición. Basado en observaciones de diferentes factores de riesgo llevan un similar riesgo para demencia y no se puede concluir que el daño asociado con cada factor de riesgo es idéntico. Este daño inicial el cual puede estar reflejado en el decremento del funcionamiento cognitivo es de particular interés en los puntos de vista fisiopatológico y preventivo.^{11,12,13,14}

La agrupación de varios factores de riesgo como la dislipidemia, alteración en el metabolismo de la glicemia, hipertensión arterial y obesidad se conoce con el nombre de síndrome metabólico.

Existen varias evidencias que demuestran que este síndrome metabólico también está asociado con la disfunción cognitiva.¹⁴

Todavía no está claro si los efectos individuales de estos factores de riesgo son meramente aditivos o por efectos sinérgicos. La asociación entre varios factores de riesgo del síndrome y la disfunción cognitiva parecen variar con la edad. Particularmente en muchas personas de edad avanzada presiones arteriales bajas parecen ser riesgoso para la función cognitiva, similarmente la obesidad y la dislipidemia están asociados a un acelerado declinar cognitivo hasta los 75 años. En edades mas avanzadas sin embargo la dislipidemia está asociada con un reducido riesgo de demencia, declinar cognitivo y muerte, un índice de masa corporal bajo se relaciona con un incremento del riesgo de enfermedad de Alzheimer. No esta claro si el síndrome metabólico y la disfunción cognitiva también varían con la edad.^{14,15}

A partir del estudio de Framingham¹⁶se evaluaron diferentes factores de riesgo vasculares para establecer un perfil de riesgo cerebrovascular general donde se incluyeron diferentes variables como edad, sexo, colesterol, hipertensión arterial, hábito de fumar y diabetes Mellitus. Todas estas variables se relacionaron con medidas de función cognitiva y se asociaron a un pobre desarrollo en todos los dominios cognitivos tanto en hombres como en mujeres.

En un estudio realizado con pacientes con síndrome demencial por Velásquez y col. en el año 2000 fueron encontrados, la hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y la diabetes mellitus como factores de riesgo más significativos con 40.5 %, 31.1 % y 15.4 % respectivamente, coincidiendo en algunos aspectos con el estudio realizado en nuestro país por Romero Ávila en el año 2010 donde la hipertensión arterial fue el factor de riesgo más frecuente con 17.9 % seguido de la diabetes mellitus con 12.8 % y cardiopatía isquémica con 5.1 %.^{17,18}

Sin embargo, numerosos estudios sugieren que la asociación entre la demencia y factores de riesgo vasculares varían con la edad. La presión arterial elevada en edades medias se asocia con un riesgo elevado de tener una demencia, sin embargo en edades avanzadas de la vida bajos valores de presión arterial incrementan el riesgo de demencia. La progresión de la atrofia cerebral no en todos los estudios esta asociada con la presión arterial avanzada.^{12,19} En resumen, consideramos que las relaciones entre la presión arterial y el rendimiento cognitivo son complejas.

Retomando el tema de los lípidos debemos señalar que a pesar de que importantes investigaciones apoyan la relación de los lípidos con la AD, su papel sigue siendo controvertido y en algunos estudios se ha encontrado que en pacientes en fases avanzadas de la enfermedad de Alzheimer tienen mas bajo los niveles de los lípidos que en los controles y significativamente más bajo el colesterol, LDL-C que en pacientes en fases intermedias de la enfermedad.²⁰ Sin embargo, no debe negarse la relación existente entre el incremento de los niveles del colesterol con el incremento del riesgo de enfermedad de Alzheimer y demencia de tipo vascular, reducciones de las cifras de colesterol usando estatinas pueden estar relacionadas con disminución del riesgo de la enfermedad de Alzheimer.^{15,21}

Antes habíamos mencionado al hábito tabáquico como factor de riesgo para la aparición de demencias, pero esta afirmación es controvertida aunque en algunos estudios se ha visto asociación del 100% de incremento del riesgo de la demencia de Alzheimer, demencia vascular.²²

No obstante, no todos los estudios son concluyentes al respecto ya que por ejemplo el hábito de fumar se asocia a un bajo riesgo de otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de parkinson y en algunos subtipos de demencia también se ha visto esta baja asociación.²³ Aunque es conocido que fumar se asocia a enfermedad cerebrovascular y por ende a demencia vascular, hay pocos estudios que han demostrado esta asociación y algunos han tenido un seguimiento muy corto (2-7años) o en no incluyeron pacientes con edades tempranas de la vida para evaluar el efecto en edades más avanzadas de la vida para sacar conclusiones.^{24,25}

NIVEL INTELECTUAL COMO FACTOR PROTECTOR

Desde hace algunos años importantes investigaciones han demostrado cierta protección para el padecimiento de demencias en aquellas personas que presentan un nivel de escolaridad o intelectual elevado, esto responde al hecho que estas personas tienen más reservas cognitivas que le permiten tener una funcionalidad más alta que hace que sea más difícil de tener una

EA u otro tipo de demencia.

Un estudio publicado por Chengxual²⁶ y colaboradores en el año 2001 donde se estudiaron 1296 individuos de una población de 75 o más años, sin demencia y se siguieron por un tiempo de 2.8 años encontrándose 109 casos de EA donde el nivel educacional bajo se asoció a una mayor incidencia.

Otro estudio realizado por Llibre y col.²⁷ encontraron que el síndrome demencial según la escolaridad disminuyó en la medida en que se elevó la escolaridad, de manera que el mayor porcentaje se presentó en los iletrados con un 26.5 %, en segundo lugar la categoría primaria sin terminar con 15 % y en tercer lugar la primaria concluida con 9.9 %, mientras que el resto de las categorías constituyeron los grupos de menor prevalencia.²⁷

Similares resultados mostró el estudio de Romero Ávila, (anteriormente citado) donde el mayor porcentaje de pacientes con demencias presentaban una primaria concluida, seguida de la primaria sin concluir y en tercer lugar la universitaria con un 17.9 %, siendo muy superior a la del estudio antes mencionado;¹⁸ Sin embargo, esto coincide en que la prevalencia es mayor en los individuos con menos escolaridad como otros estudios²⁸

CONCLUSIONES

Es de gran importancia el conocimiento de los factores que están asociados a la enfermedad de Alzheimer sobre todo los factores de riesgo cardiovasculares, ya que el conocimiento del comportamiento de los mismos puede ser un mayor soporte en la comprensión de los factores patogénicos de la enfermedad, así como el tratamiento y control en la evolución de la enfermedad hacia estadios más severos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rossetti H, Munro Cullum C, Linda S. Hynan L, et al. The CERAD Neuropsychologic Battery Total Score and the Progression of Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2010; 24.
2. Llibre Rodriguez JJ, P Ferri C, Acosta D, Mariella Guerra, Yueqin Huang, K S Jacob, et al. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet.* 2008; 372: 464–74.
3. Correa de Toledo T, Alvesa, F, Kobuti Ferreira L, Wajngarten M, F. Busatto G. Cardiac Disorders as Risk Factors for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease:* 2010.
4. Rocchi A, Orsucci D, Tognoni G, Ceravolo R, Siciliano G. The role of vascular factors in late-onset sporadic Alzheimer's disease. Genetic and molecular aspects. *Curr Alzheimer Res.* 2009. 6, 224.
5. E. van den Berg, RP Kloppenborg, RPC Kessels, LJ Kappelle, GJ Biessels Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2009.
6. Presećki P, Mück-Seler D, MimicaHYPERLINK "http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Mimica%20N%22%5BAuthor%5D" N, Pivac N, MustapićHYPERLINK "http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Mustapi%C4%87%20M%22%5BAuthor%5D" M, Stipcević T, Smalc VF. Serum lipid levels in patients with Alzheimer's disease. 2011; 1:115-20.
7. Wang CC, Lu TH, Liao WC, et al. Cigarette smoking and cognitive impairment: a 10-year cohort study in Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010; 51(2)

8. Mielke MM, Leoutsakos JM, Tschanz JT, Green RC, Tripodis Y, Corcoran CD, Norton MC, Lyketsos CG. Interaction between Vascular Factors and the APOE E4 Allele in Predicting Rate of Progression in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2011 May.
9. Bufill E, Bartés A, Moral A, Casadevall T, Codinachs M, Factores genéticos y ambientales que pueden influir en la forma senil de la enfermedad de Alzheimer: estudio de casos y controles anidado. *Neurología* 2009; 24(2)
10. Arango D, Cruts M, Torres O, Backhovens H, Serrano ML, Villareal E, y col. Systematic genetic study of Alzheimer disease in Latin America: mutation frequencies of the amyloid beta precursor protein and presenilin genes in Colombia. *Am J Med Genet.* 2001; 103.
11. Umegaki H, Kawamura T, Kawano N, Umemura T, et al. Factors Associated with Cognitive Decline in Elderly Diabetics. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2011; 1.
12. Anneloës L.M. Vlek, Frank L.J. Visseren, L. Jaap Kappelle, Mirjam I. Geerlings, Koen L. Vincken, Willem P. and Yolanda van der Graaf. Blood Pressure and Progression of Cerebral Atrophy in Patients With Vascular Disease. *Am J Hypertens* 2009; 22.
13. Li, Y.J. Wang, M. Zhang, Z.Q. Xu, C.Y. Gao. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 2011; 76.
14. Juan de J. Llibre Rodríguez, Grupo Cubano de Investigación en Demencias. Trabajo para optar por el Premio Anual del Ministerio de Salud Pública, La Habana; 2011.
15. Rodríguez Rivera, Luis. Llibre Rodríguez, Juan J. Práctica médica en las demencias. Editorial Ciencias Médicas. 2010. ISBN 978-959-212-620-6
16. Kaffashian S, Dugravot HYPERLINK "http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Dugravot%20A%22%5BAuthor%5D" A, Nabi H, Batty GD, Brunner E, Kivimäki HYPERLINK "http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Kivim%C3%A4ki%20M%22%5BAuthor%5D" M, Singh HYPERLINK "http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=%22Singh-Manoux%20A%22%5BAuthor%5D" Manoux A Framingham Stroke Risk Profile and poor cognitive function: a population-based study. *BMC Neurol.* 2008; 23.
17. Velásquez M, Arcos-Burgos M, Toro M.E, Castaño A, Análisis factorial y discriminante de variables neuropsicológicas en la demencia tipo Alzheimer de inicio tardío, familiar y esporádica. *REV NEURL.* 000; 31(6)
18. Romero Ávila Yusimil, Comportamiento de variables clínicas y funcionales en pacientes con enfermedad de Alzheimer tardía. Consultorio médico 7. Policlínico Docente Ramón González Coro. 2010, Tesis de terminación de especialidad.
19. Dimiter Hadjiev and Petya Mineva. Cerebral Blood Flow Changes in Elderly Hypertensive Patients and Cognitive. *Stroke*: 2007; 38; e153; originally published online Sep 13, 2007; Disponible en: www.stroke.ahajournals.org by on November 11, 2009.
20. Presećki P, Mück-Seler D, Mimica N, Pivac N, Mustapić M, Stipcević T, Smalc VF. Serum lipid levels in patients with Alzheimer's disease. 2011; 1:115-20.
21. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Breteler MM. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80(1):13-7.
22. Wang CC, Lu TH, Liao WC, et al. Cigarette smoking and cognitive impairment: a 10-year cohort study in Taiwan. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010; 51(2)
23. Allam MF, Campbell MJ, Hofman A, Del Castillo AS, Fernández-Crehuet Navajas. R. Smoking and Parkinson's disease: systematic review of prospective studies. *Mov Disord.* 2004; 19 (6)
24. Tyas SL, White LR, Petrovitch H, et al. Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging.* 2003; 24(4)
25. Juan D, Zhou DH, Li J, Wang JY, Gao C, Chen M. A 2-year follow-up study of cigarette smoking and risk of dementia. *Eur J Neurol.* 2004; 11(4)
26. Chengxuan C, Trastornos mentales orgánicos. Síntomas dependientes de la cultura. (Internet).2001(Citado15 Mayo 2005): (1pantalla).Disponible en: <http://www.biopsicología.net/fichas/page-5594.html>
27. Llibre Rodríguez Juan de Jesús, Valhuerdi Adolfo, Calvo Marina, Guerra Milagros. Dementia and Non Communicable diseases in Older Adults in Havana City and Matanzas Provinces, Cuba. *MEDICC Review*, October 2011, 12, (3)

28. Evans DA, Hebert LE, Beckett LA., Scherr PA, (1997). Education and other measures of socio- economic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. Arch Neurol 1997 Nov; 54 (11)
-

Recibido: 14 de octubre de 2014
Aceptado: 1 de diciembre de 2014

Joel Solórzano Romero. Hospital Militar Central Universitario «Dr. Carlos J. Finlay». Correo electrónico: joelsolorzano@infomed.sld.cu