

FUNDACION H. A. BARCELO
ASOCIACION MEDICA
ARGENTINA

**“CURSO INTERNACIONAL DE
INVESTIGACION” 2012**

*“Probables factores de riesgo ambientales
en la Enfermedad de Alzheimer”*

Nombre y Apellido del Cursante:

Martínez Sánchez Lucas,
Oppido Guillermo,
Torres Hermenegildo Raúl A.

Lugar y Año de realización:

Hospital Juan A. Fernández, Servicio de Neurología, Bs As,
Noviembre 2012.

RESUMEN:

Título: Probables factores de riesgo ambientales en la Enfermedad de Alzheimer.

Autor: Martínez Sánchez Lucas, Oppido Guillermo, Torres Hermenegildo Raúl A

Padrinos: Dr. Miguel Pagano

Lugar y Fecha: Hospital Juan A. Fernández, Servicio de Neurología, BsAs, 2012.

Objetivo: Determinar la relevancia de los factores de cardiovasculares en la etiopatogenia de la Enfermedad de Alzheimer.

Material y Método: Se utilizarán historias clínicas y fichas de consultorio de pacientes que presenten el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer y pacientes con diagnóstico de demencia multiinfarto.

Resultados: Edad media 80-81 años, diferencias según sexo, no diferencias significativas en factores de riesgo cardiovasculares (FRC).

Conclusiones: Se observan los mismos factores de riesgo cardiovasculares de la Demencia Vasculare en pacientes con Enfermedad de Alzheimer. A diferencia de la Demencia Vasculare, Enfermedad de Alzheimer predomina en sexo femenino.

Palabras Claves: demencia, alzhéimer, vascular, edad, sexo, diabetes, hipertensión, dislipemias.

SUMMARY:

Title: Probable environmental risk factors in Alzheimer's Disease.

Author: Martínez Sánchez Lucas, Oppido Guillermo, Torres Hermenegildo Raúl A

Mentor: Dr. Miguel Pagano

Place and Date: Juan A. Fernández Hospital, Neurology Department, Bs As, 2012.

Objective: To determine the relevance of cardiovascular factors in the pathogenesis of Alzheimer's disease.

Methodology: We used charts and clinic records of patients with the diagnosis of Alzheimer's disease and patients with multi-infarct dementia.

Results: Mean age 80-81 years, differences by sex, no significant differences in cardiovascular risk factors.

Conclusions: We observed the same cardiovascular risk factors of multi-infarct dementia in patients with Alzheimer's disease. Unlike multi-infarct dementia, Alzheimer's disease prevails in females.

Keywords: dementia, Alzheimer's, vascular, age, sex, diabetes, hypertension, dyslipidemia.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una demencia degenerativa primaria de origen desconocido que se inicia de manera gradual y progresa con lentitud.

Suele debutar con pérdida de memoria, a la que se le añaden con el paso del tiempo otros déficit cognitivos, como son: apraxia, afasia, desorientación, disfunciones sensoriales e incapacidad para el razonamiento, lo que conlleva un deterioro del individuo en todos los sentidos [11,23].

Esta enfermedad es la causa más frecuente de trastorno mental en el mundo occidental y constituye entre el 60 y el 75% de todas las demencias [14]. Su incidencia y prevalencia se incrementan casi exponencialmente con el envejecimiento [2, 12, 38].

Se calcula que, para la población occidental mayor de 64 años, la prevalencia de las demencias está entre el 5 y el 10%. La incidencia mundial es de 1/100 personas al año [1, 3, 12].

Esta tendencia al incremento en el número de casos y en las cifras globales de prevalencia de las demencias, en general, se debe a la mejora en el diagnóstico de esta entidad y a la mayor supervivencia de los enfermos; pero, sobre todo, se debe al envejecimiento progresivo de la población, a pesar de que un tercio de la población con EA no acude nunca al médico y, por tanto, no se diagnostica, ya que los síntomas se identifican como propios del envejecimiento [41].

Existen estudios estimativos que indican que la prevalencia de la EA se multiplicará por 3,7 en los próximos 50 años; sin embargo, la incidencia de las demencias y de la EA permanecerá constante por grupos de edad a lo largo del tiempo [5]. A esto hay que unirle la tremenda carga que supone el cuidado de los enfermos, tanto desde el punto de vista social como económico [36]

Se trata ésta de una enfermedad multifactorial, heterogénea e irreversible que requiere la conjunción de factores genéticos, no necesariamente los mismos en los diferentes grupos poblacionales y étnicos, y de factores ambientales para su desarrollo [5, 23, 32]. El sustrato básico puede ser un envejecimiento neuronal acelerado no contrarrestado por los mecanismos compensatorios normales [7, 9, 15, 49].

Los factores genéticos predispondrían al padecimiento de la enfermedad y modularían la edad de inicio de la clínica; los factores ambientales actuarían como favorecedores o desencadenantes de los síntomas [17, 25, 38, 42]. Esta revisión presenta y discute los principales factores de riesgo (FR) de la EA.

MATERIAL Y METODO:

Se revisaron las historias clínicas y las fichas de consultorio de todos los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer y pacientes con diagnóstico de Demencia Vasculare atendidos en el Servicio de Neurología del Hospital Juan A. Fernández en el período 2007-2011.

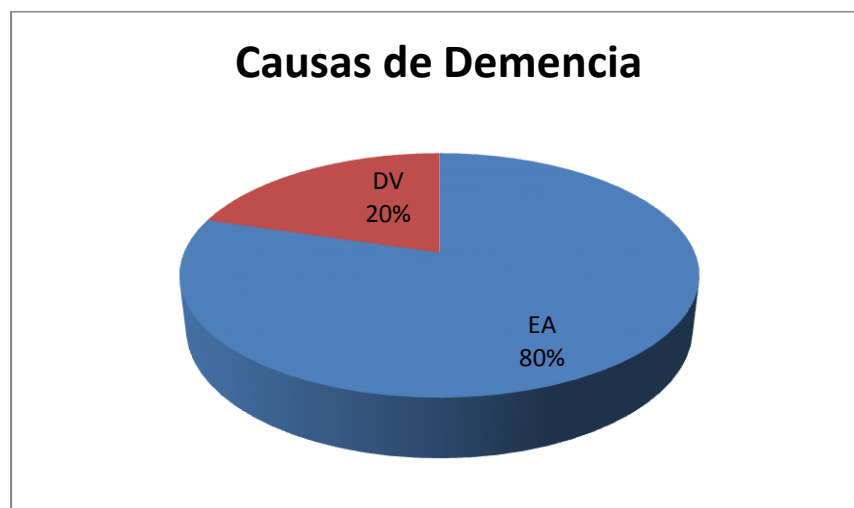
Se seleccionaron aquellos pacientes que sean mayores de 65 años con el objetivo de homogeneizar la población. De la casuística estudiada, un total de 59 pacientes cumplieron los criterios para ser incluidos en el estudio.

Se calculó en la población EA y en la población DV, el porcentaje de hombres y mujeres y la edad media de diagnóstico, buscando diferencias entre ambas enfermedades respecto a dichas variables.

Se investigó la prevalencia de los diversos factores de riesgo cardiovasculares en ambas poblaciones, a saber: HTA, antecedente de ACV, tabaquismo, DBT y dislipemia.

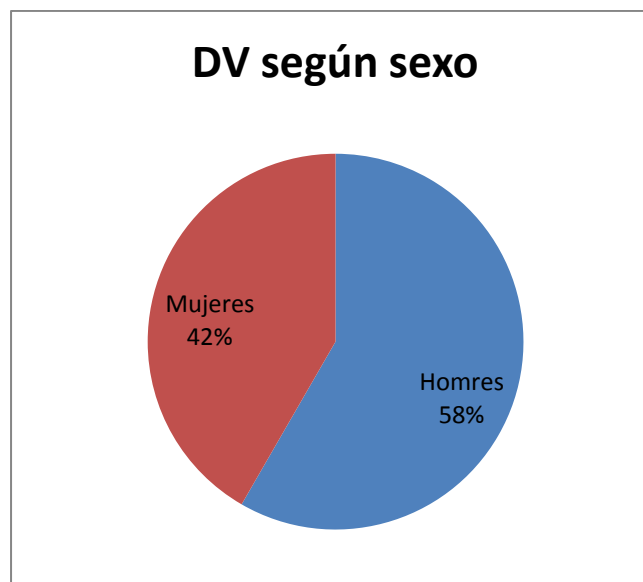
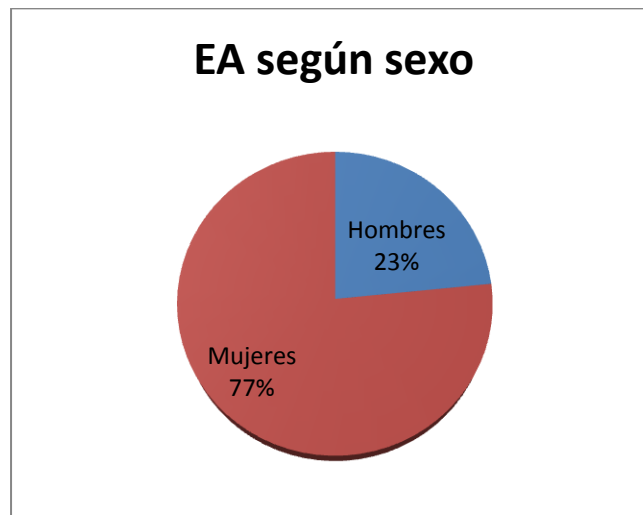
RESULTADOS:

De los 59 pacientes evaluados en el estudio, 47 (80%) correspondían a Enfermedad de Alzheimer (EA) y 12 (20%) a Demencia Vascular (DV).



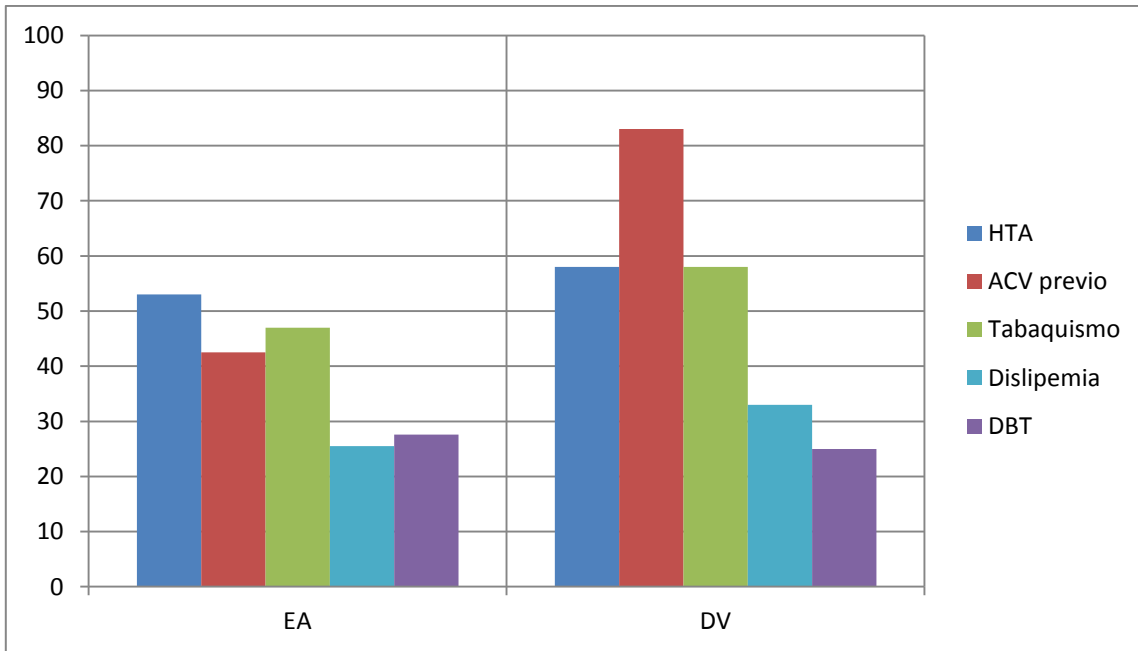
La edad media de presentación fue similar en ambos grupos: 80 años (EA) y 81 años (DV), con extremos entre 65 y 96 años.

Al evaluar las diferencias según el género en nuestro estudio, confirmamos la existencia de diferencias en el tipo de demencia según el género, siendo que las mujeres predominan en la EA (77%) y los varones en la DV (58%).



Entre los diversos FRC evaluados en nuestro estudio destacan HTA (53% de EA y 58% de DV), antecedente de ACV (42.5% de EA y 83% de DV) y tabaquismo (47% de EA y 58% de DV); DBT y dislipemia se observa en el 25-30% de los pacientes.

Tipo de Demencia	EA	DV
Población	47	12
Población masculina	11	7
Población femenina	36	5
Edad promedio	80.5	80
HTA	25	7
DBT	13	3
Dislipemia	12	4
Tabaquismo	22	7
Antecedente de ACV	20	10



DISCUSION

De los resultados obtenidos a partir de la casuística estudiada, observamos que la edad media de presentación en la octava década de vida (80 años), coincide con otras poblaciones estudiadas, tanto nacionales [7, 15, 38] como de otros países [16, 27, 33, 47].

Esta enfermedad es la causa más frecuente de demencia en el mundo occidental y constituye entre el 65 y el 75% de todas las demencias, seguida de lejos por la demencia vascular como la segunda causa de demencia con un 20% de la torta, el resto de las causas de demencia son mas infrecuentes y quedan agrupadas en un 5 a 10% [6, 12 , 22].

En la muestra se observa la prevalencia de la EA como etiología de demencia en personas mayores de 65 años [5, 7, 28]. Con respecto a la edad, la condición de ser mayor de 65-70 años es un terreno abonado para que surjan las enfermedades neurodegenerativas [22, 25, 28].

Se habla mucho de que la formación aumentada de superóxido dismutasa puede estar en la base de esta relación debido a mutaciones en los 1000 genes implicados en la biogénesis mitocondrial, pero al día de hoy no hay una explicación biogerontológica definitiva de esta conexión [9, 10, 12].

A la luz de los estudios epidemiológicos, la edad es el factor de riesgo más importante para sufrir Alzheimer. Hay unanimidad en que existe un aumento exponencial de las cifras de incidencia y prevalencia a medida que se cumplen años [17, 21, 23, 47].

La incidencia en el grupo etario de 60 a 70 años es de un caso en 1000 sexagenarios por año, entre los septuagenarios es de uno en 100 por año y entre los octogenarios es de uno en 10 por año. Sin embargo, esta incidencia puede caer después de los 90 años [7, 15, 38].

La prevalencia se duplica a intervalos de cinco años según la edad de manera que en la población de 65 a 69 años es del 2%, sube a un 4% entre los de 70 a 74 años, asciende a un 8% entre los de 75 a 79 años, alcanza un 16% entre los de 80 a 84 años y llega a ser un 32% entre los de 85 a 89 años [2, 12, 28].

Se admite tradicionalmente que la prevalencia de Alzheimer es mayor en las mujeres que en los hombres. Se achacó esta diferencia a que las mujeres vivían más años una vez desarrollada la enfermedad. Pero los estudios de incidencia, siempre más válidos y consistentes, han confirmado esta preferencia de la afección por el sexo femenino [2, 5, 8].

El hecho de que las mujeres vivan el último tercio de su existencia en situación de deficiencia estrogénica podría explicar la mayor prevalencia e incidencia en la mismas [7, 15, 48].

Con respecto al tabaquismo, un meta-análisis realizado en 1991 concluyó que los fumadores de tabaco tenían un riesgo reducido en un 20% de tener Alzheimer. Este dato alborozó a la masa de fumadores. Tal asociación inversa era biológicamente plausible porque la nicotina aumenta la densidad de los receptores nicotínicos cerebrales lo que podría ser beneficioso ante esta enfermedad [7, 15, 38].

Se ha de distinguir entre nicotina y tabaco. Quizá la primera llegue a tener valor terapéutico usada fuera del humo del tabaco. Sin embargo, los estudios de casos incidentes de EURODEM han demostrado que el ser fumador en el momento de inicio de los síntomas de Alzheimer o el haberlo sido con anterioridad multiplica por cinco el riesgo de padecer esta afección [7, 15, 38].

El consumo de tabaco es un factor de riesgo de deterioro cognitivo lo cual es una motivación más para promover el abandono del mismo [4, 35, 44].

Aunque algunos recientes trabajos aseguran que la hipertensión arterial después de los 65 años no está asociada con el Alzheimer ni tiene efectos nocivos sobre la memoria, lenguaje o función cognitiva general, la mayoría de los investigadores están convencidos de que en la patogenia del Alzheimer influye de forma decisiva la patología vascular y la hipertensión arterial en particular [4, 31, 36].

Los argumentos, de índole epidemiológica, experimental, hemodinámica y hemorreológica, neuroimagen e investigaciones clínicas, dan base racional a la coexistencia y posible interacción entre accidente cerebrovascular y enfermedad de Alzheimer [14, 21, 39].

La hipertensión produce desmielinización isquémica y pérdida neuronal hipocámpica. Sin caer en la exageración de algunos de considerar el Alzheimer como un trastorno vascular, hay que considerar que la conexión entre hipertensión arterial y Alzheimer puede estar en la angiopatía amiloide que éste produce [4, 35, 44].

Por último, el papel que puede desempeñar el traumatismo craneoencefálico (TCE) en la patogénesis de la EA es controvertido, ya que, si bien existen estudios epidemiológicos que implican al TCE como FR para el posterior desarrollo de EA [39-42], existen otros en los cuales no se llega a esta afirmación [7,18,31,43].

CONCLUSIONES

Del análisis de los resultados presentados surgen las siguientes conclusiones:

- Edad media de presentación de EA o DV en la muestra estudiada es de 80-81 años.
- EA predomina en sexo femenino, mientras que en la población masculina predomina en términos absolutos la EA y en términos relativos la DV.
- Con respecto a la edad, en ambas poblaciones el número de casos se duplica de 65-75 años a 75-85 años, y desde los 75-85 años a mayores de 85 años.
- Los factores de riesgo cardiovasculares que se asocian a DV se encuentran presentes en la EA con una proporción similar, salvo el antecedente de ACV que es todavía más prevalente en población con DV.

- Esta muestra coincide con resultados de estudios previos, pero para que los resultados sean concluyentes, se requiere obtener mayor casuística.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos especialmente a nuestro padrino el Dr. Miguel Pagano, al Dr. Alfredo Laffue, y al resto del staff que conforma el Servicio de Neurología del Hospital Juan A. Fernández, quienes amablemente nos cedieron las historias clínicas y las bases de datos para poder desarrollar este trabajo científico, nos brindaron su conocimiento y su experiencia para hacer uso de las herramientas estadísticas necesarias para esta labor, y su paciencia y perseverancia para poder cumplir con nuestro cometido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albert SM, Costa R, Merchant C, Small S, Jenders RA, Stern Y. Hospitalization and Alzheimer's disease: results from a community-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999; 54: M267-71.
2. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new Worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
3. Amaducci LA, Fratiglioni L, Rocca WA, Fieschi C, Livrea P, Pedone D, et al. Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease: a casecontrol study of an Italian population. *Neurology* 1986; 36: 922-31.
4. Artaz MA, Boddaert J, Hériche-Taillandier E, Dieudonné B, Verny M, le group REAL.FR. Medical comorbidity in Alzheimer's disease: baseline characteristics of the REAL.FR Cohort. *Rev Med Interne* 2006; 27: 91-7.
5. Brayne C, Gill C, Huppert FA, Barkley C, Gehlhaar E, girling DM, et al. Vascular risks and incident dementia: results from a cohort study of the very old. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9: 175-80.

6. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83.
7. Chew GT, Gan SK, Watts GF. Revisiting the metabolic syndrome. *Med J Aust* 2006; 185: 445-9.
8. Cid-Rufaza J, Damián-Moreno J. Valoración de la discapacidad física: el índice de Barthel. *Rev Esp Salud Pública* 1997; 71: 127-37.
9. Comorbidity profile of dementia patients in primary care: are they sicker? *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 104-9.
10. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 2004; 3: 169-78.
11. De la Torre JC. Vascular basis of Alzheimer's pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 977: 196-215.
12. Demacker PNM. The metabolic syndrome: definition, pathogenesis and therapy. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 85-9.
13. Eaton S, Strassman B, Nesse R, Neel J, Ewald P, Williams G, et al. Evolutionary health promotion. *Prev Med* 2002; 34: 109-18.
14. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28.
15. Etminan N, Gill S, Samii A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of AD: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2003; 327: 128-32.
16. Formiga, I. Fort, M.J. Robles, S. Riu, D. Rodríguez, O. Sabartes. Aspectos diferenciales de comorbilidad en pacientes ancianos con demencia tipo Alzheimer o con demencia vascular. *REV NEUROL* 2008; 46 (2): 72-76.
17. Formiga F, Fort I, Robles MJ, Barranco E, Espinosa MC, Riu S. Comorbilidad en pacientes ancianos con demencia. Diferencias por edad y género. *Rev Clin Esp* 2007; 207: 495-500.
18. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
19. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 2004; 173: 309-14.
20. Gasparini L, Rusconi L, Xu H, del Soldato P, Ongini E. Modulation of beta-amyloid metabolism by non-steroidal anti-inflammatory drugs in neuronal cell cultures. *J Neurochem* 2004; 88: 337-48.
21. Gause-Nilsson I, Gherman S, Kumar-Dey D, Kennerfalk A, Steen B. Prevalence of metabolic syndrome in an elderly Swedish population. *Acta Diabetol* 2006; 43: 120-6.

22. Geroldi C, Frisoni GB, Paolisso G, Bandinelli S, Lamponi M, Abbatecola AM, et al. Insulin resistance in cognitive impairment. The InCHIANTI study. *Arch Neurol* 2005; 62: 1067-72.
23. Giovannini MG, Scali C, Prosperi C, Belluci A, Pepeu G, Casamenti F. Experimental brain inflammation and neurodegeneration as model of Alzheimer's disease: protective effects of selective COX-2 inhibitors. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2003; 16: 31-40.
24. Goldman JS, Miller BL, Safar J, de Turreil S. When sporadic disease is not sporadic. *Arch Neurol* 2004; 61: 213-6.
25. J.L. Barranco-Quintana, M.F. Allam, A.S Del Castillo, R. F.-C. Navajas. Factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer. *REV NEUROL* 2005; 40 (10): 613-618.
26. J. Vilalta-Franch, S. López-Pousa, J. Garre-Olmo , A. Turón-Estrada, I. Pericot-Nierga. Síndrome metabólico en la enfermedad de Alzheimer: influencias clínicas y evolutivas. *REV NEUROL* 2008; 46 (1): 13-17
27. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
28. Li Y, Qian Y, Yu X, Wang Y, Dong D, Sun W, et al. Recent origin of a hominoid-specific splice form of neuropsin, a gene involved in learning and memory. *Mol Biol Evol* 2004; 21: 2111-5.
29. López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Llinàs-Reglà J, Garre-Olmo J, Román GC. Incidence of dementia in a rural community in Spain. The Girona cohort study. *Neuroepidemiology* 2004; 23: 170-7.
30. M. de Toledo. Inflamación y enfermedad de Alzheimer. *REV NEUROL* 2006; 42 (7): 433-438.
31. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. A simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Md State Med J* 1965; 14: 61-5.
32. Mc Khann C, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDSADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939-44.
33. Muller M, Tang MX, Schupf N, Manly JJ, Mayeux R, Luchsinger JA. Metabolic syndrome and dementia risk in a multiethnic elderly cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 185-92.
34. Opie LH. Metabolic syndrome. *Circulation* 2007; 115: e32-5.
35. Reines SA, Block GA, Morris JC, Liu G, Nessly ML, Lines CR, et al. Rofecoxib. No effect on AD in a 1 year, randomized, blinded, controlled study. *Neurology* 2004; 62: 66-71.

36. Reisberg B. Functional Assessment Staging (FAST). *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 653-9.
37. Razay G, Vreugdenhil A, Wilcock G. The metabolic syndrome and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 93-6.
38. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, García JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-60.
39. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-9.
40. Sandhofer A, Iglseider B, Paulweber B, Ebenbichler CF, Patsch JR. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 109-16.
41. Sacks FM. Metabolic syndrome: epidemiology and consequences. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 3-12.
42. Sanderson M, Wang J, Davis DR, Lane MJ, Cornman CB, Fadden MK. Comorbidity associated with dementia. *Am J Alzheimer Dis Other Demen* 2002; 17: 73-8.
43. Schubert CC, Boustani M, Callahan CM, Perkins AJ, Carney CP, Fox C, et al.
44. Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, Helkala EL, Hänninen T, Soininen H, et al. Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease. A population-based study. *Neurology* 2006; 67: 843-7.
45. Van den Berg E, Biessels GJ, De Craen AJ, Westendorp RG. The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old. *Neurology* 2007; 69: 979-85.
46. Van Dijk PT, Dippel DW, Van Der Meulen JH, Habbema JD. Comorbidity and its effect on mortality in nursing home patients with dementia. *J Nerv Ment Dis* 1996; 184: 180-7.
47. Vanesa Silvana Bazzocchini. Mecanismos etiopatogénicos, fisiopatológicos y moleculares de la Enfermedad de Alzheimer. *Revista bioanálisis*. Volumen 4 .Numero 7, art. 20. Noviembre 2009.
48. Yaffe K, Haan M, Blackwell T, Cherkasova E, Whitmer RA, West N. Metabolic syndrome and cognitive decline in elderly Latinos: findings from the Sacramento Area Latino Study of aging study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 758-62.
49. Zandi PP, Anthony JC, Hayden KM, Mehta K, Mayer L, Brietner JC. Reduced incidence of AD with NSAID but not H2 receptor antagonists: the Cache County Study. *Neurology* 2002; 59: 880-6.

50. Zhu CW, Scarmeas N, Torgan R, Albert M, Brandt J, Blacker D, et al. Clinical features associated with costs in early AD. *Neurology* 2006; 66: 1021-8.