

**Factores de riesgo en Enfermedad de Alzheimer: Un estudio multicentrico  
realizado en cinco hospitales públicos del Gran Buenos Aires.**

Autores: Baranda, Hipólito Marcelo Julián, Iertelli Julio Luis, Pratto Selva Alejandra,  
Ortega Rodolfo Oscar, Rubinstein, Carlos Jorge.

**Resumen**

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad demencial degenerativa que afecta a un enorme número de personas en todo el mundo y conlleva inmensos costos. La fisiopatología de la EA puede aparecer años antes que la demencia se instale, y existe evidencia que los procesos fisiopatológicos de la EA están presentes en individuos con cognición normal o con solo un deterioro mínimo. Como esta fase preclínica no puede diagnosticarse por ni por semiología ni por estudios complementarios, recupera interés el estudio de los factores de riesgo asociados a la EA, a fin de considerar el inicio de tratamiento preventivo temprano. Se realizó el presente estudio para determinar la prevalencia de dichos factores en pacientes con diagnóstico de EA asistidos en cinco hospitales públicos ubicados geográficamente en el ámbito del Distrito V del Colegio Médico de la Provincia de Buenos Aires, Republica Argentina, en el periodo febrero – diciembre de 2012. La muestra se constituyó con 2201 casos y 6604 controles. El bajo nivel de escolaridad y el antecedente familiar de demencia fueron identificados como factores de riesgo estadístico. No presentaron asociación causal las modificaciones del tono emocional ni cambio brusco del entorno habitacional. Llamativamente no se encontró asociación de riesgo en relación al género, hecho que contraria otras publicaciones. La ejercitación intelectual después de los 60 años se consideró factor protector.

**Palabras clave:** Factores de Riesgo. Demencia. Enfermedad de Alzheimer.

## **Summary**

Alzheimer's Disease (AD) is a degenerative dementing illness that affects a huge number of people around the world and demand formidable costs. The physiology of AD may appear years before dementia is installed, and there is evidence that the pathophysiological processes of AD are present in individuals with normal cognition or with only minimal deterioration. As this preclinical phase cannot be diagnosed by symptomatology or complementary studies, retrieves interest the study of risk factors associated with the AD to consider the onset of early preventive treatment. We undertook the present study to determine the prevalence of these factors in patients diagnosed with EA assisted in five public hospitals located geographically in relation to the Distrito V del Colegio Medico de la Provincia de Buenos Aires, Republica Argentina, in 2012. The sample was made up of 2201 cases and 6604 controls. The low level of schooling and family history of dementia was identified as risk factors statistically. No causal association presented emotional tone changes or sudden change of living environment. Interestingly there was no association of risk in relation to gender, a fact contrary other publications. The intellectual exercise after age 60 was considered protective.

**Keywords:** Risk factors. Dementia. Alzheimer's disease.

## **Introducción**

La demencia es un proceso patológico neuropsiquiátrico que cursa con disminución profunda de diversas funciones mentales, que originan la pérdida de la independencia personal y social en una persona previamente competente (1,2). La demencia de tipo degenerativa, en especial la Enfermedad de Alzheimer, es la causa más común de demencia

(3). Afecta aproximadamente al 10 % de las personas mayores de 65 años de edad y a la mitad de las personas de 85 años a nivel mundial, al extremo de ocupar la tercera posición a nivel global en cuanto a gastos sociales y económicos vinculados a una enfermedad (4,5), evolucionando hacia la muerte del paciente en un periodo de entre 5 a 12 años luego de diagnosticada.

Existen múltiples estudios que intentan definir los factores de riesgo de la enfermedad, debido a que no se conoce por el momento la causa exacta de la EA, pero estudios epidemiológicos la relacionan con existencia de antecedentes familiares (genéticos) y antecedentes de traumatismo craneoencefálico (6, 7). El traumatismo craneoencefálico ha sido descrito por varios autores en la patogenia de la enfermedad, y aunque un trauma de considerable magnitud (contusión o compresión cerebral) produce lesiones neuronales que luego pueden dar lugar a la aparición de un cuadro demencial, esta teoría no ocupa un lugar preponderante en la explicación de la fisiopatología de la EA. (6, 21). Existen también las que apuntan a otras causas, como la exposición a tóxicos (por ej. La teoría del aluminio), agentes infecciosos (virus), la teoría de los radicales libres, etc. Se ha planteado que entre un 10 y 20 % de la enfermedad es de origen genético, y el 80 % se presenta relacionado con factores ambientales. (8,9, 10,11)

El diagnóstico definitivo de la enfermedad sólo puede realizarse a través de un estudio anatomopatológico del tejido cerebral, con la observación directa del parénquima afectado por ovillos neuro fibrilares y sustancia amiloidea; el estudio histológico de las células cerebrales a través de una biopsia es insuficiente para diagnosticar la enfermedad. Así pues, el diagnóstico *in vivo* de la EA es clínico y de exclusión (12).

En los últimos años ha surgido un camino muy prometedor para el diagnóstico de la EA, como es el de los biomarcadores. Al respecto, la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer puede evolucionar años antes de que la demencia sea reconocida y existe cada vez más evidencia de que los procesos fisiopatológicos de la EA están presentes en algunos individuos que tienen cognición normal o solo un deterioro mínimo (fase preclínica). No hay criterios clínicos para la fase preclínica de la EA. Esta fase se define principalmente por los cambios en los biomarcadores, en particular la serie APOE (subtipos E1E1, E2E2, E3E3, E4E4 y sus combinatorias) <sup>(13)</sup>. Sin embargo, los biomarcadores no han demostrado ser sensibles o lo suficientemente específicos para su uso clínico <sup>(4)</sup>. Los informes recomiendan que los biomarcadores sean utilizados con dos propósitos: para mejorar la seguridad diagnóstica y para estimar la probabilidad de la progresión a la siguiente fase de la enfermedad. Sin embargo, el conocimiento de los biomarcadores aún está en evolución. Pocos son los estudios que han examinado los biomarcadores en la comunidad. Por otra parte, aún no hay una estandarización de las técnicas y los niveles entre los laboratorios. Por estas razones, actualmente, los biomarcadores deben ser utilizados principalmente para la investigación y no para la práctica clínica. <sup>(13, 14, 15)</sup>

Algunos estudios brindan esperanzas en cuanto al diagnóstico de la enfermedad empleando técnicas por imágenes, como MRI (imágenes por resonancia magnética) y PET (tomografía de emisión de positrones), pero en las pruebas de seguimiento no se ha encontrado que su eficacia sea significativa. <sup>(16,17)</sup>

Cobra entonces un nuevo ímpetu identificar en forma temprana a las personas que tienen riesgo de padecer demencia, y determinar los factores predisponentes que pudieran ser modificables para prevenir o retrasar la aparición de la enfermedad <sup>(18)</sup>.

## **Materiales y métodos**

Se realizó un estudio prospectivo multicentrico para evaluar los factores de riesgo asociados a la aparición de la Enfermedad de Alzheimer en pacientes asistidos en hospitales públicos del segundo cordón del Gran Buenos Aires, durante los meses de febrero a diciembre del año 2012. Participaron del estudio cinco hospitales públicos de diferente nivel de complejidad: Hospital Dr. Federico Abete (Pablo Nogues), Hospital Dr. Ramón Carrillo (Los Polvorines), Hospital de Salud Mental Evita (Villa de Mayo), Hospital de Rehabilitación Dr. Arnaldo Drodovsky (Tortuguitas) y Hospital Polo Sanitario de Malvinas Argentinas. La investigación se llevó a cabo respetando las consideraciones éticas y legales relacionadas con las personas objeto de estudio (22, 23, 24,25)., para la cual se solicitó a los participantes y/o a familiares de los pacientes su consentimiento, además de su colaboración en la entrevista. Los casos estuvieron integrados por 2201 pacientes identificados previamente como dementes tipo Alzheimer. Los controles se hicieron a 6604 personas mayores de 60 años, seleccionadas a partir de encontrarse aparentemente sanos de la enfermedad en estudio, que aceptaron voluntariamente participar. Se definieron los pacientes a estudiar y, por muestreo aleatorio simple, fueron seleccionados 3 (tres) controles por cada caso.

Como criterios de inclusión se tuvo en cuenta que se tratara de un/a paciente mayor de 60 años, demente según criterios del Texto Revisado de la cuarta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR), con menos de 23 puntos mediante Mini-Mental State Examination (MMSE) o Test de Folstein y con hasta 4 puntos en la Escala Isquémica de Hachinski (26,27, 28, 29). Como criterios de exclusión para los casos en estudio se contempló el fallecimiento, y para los controles, la detección de

signos de alguna forma de demencia. Se consideraron las variables siguientes: género (femenino y masculino), nivel de escolaridad obtenido (definiendo como *bajo* el analfabetismo y la escolaridad primaria incompleta, y *alto* la primaria completa y mas), antecedente familiar de demencia (de manera indistinta en línea materna como paterna), ejercitación de la capacidad intelectual después de los 60 años (actividades culturales, sociales, religiosas o deportivas), cambio brusco o repetitivo del entorno habitacional de la persona (mudanzas, internaciones o institucionalizaciones), así como modificaciones intensas del tono emocional (perdidas vitales, duelos). Se calcularon los Odds Ratio, la X<sup>2</sup> de Pearson (*chi cuadrado*) con un 95 % de confiabilidad y un valor significativo (*p*) inferior a 0,05 altamente significativo, así como el riesgo no sesgado mediante la prueba de Mantel y Haenszel (30, 31, 32)

### Resultados

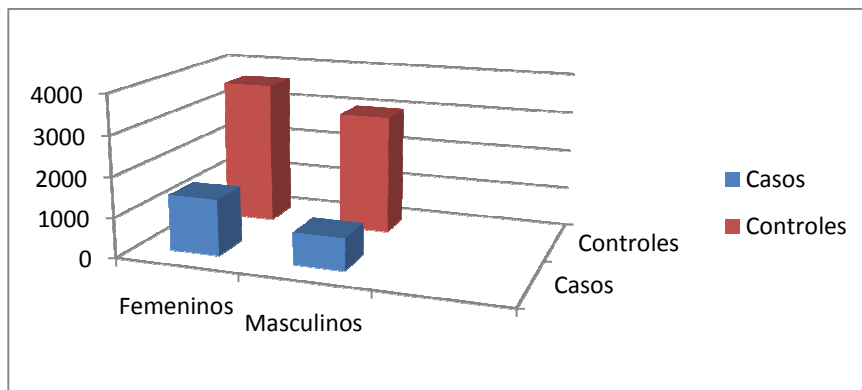
Se constató un predominio del sexo femenino con una diferencia de N= 603 y un OR=1,46, y no se encontró asociación causal entre esta variable y la enfermedad (tabla 1).

Tabla 1. Distribución de casos y controles según género

Genero	Casos		Controles	
	N	%	N	%
Femenino	1402	63,69	3612	56,69
Masculino	799	36,31	2992	43,31
Total	2201	100	6604	100

OR= 1,46; IC= 0,49-4,44; p > 0,05.

La distribución por género se aprecia, en casos y controles, en el Grafico 1:



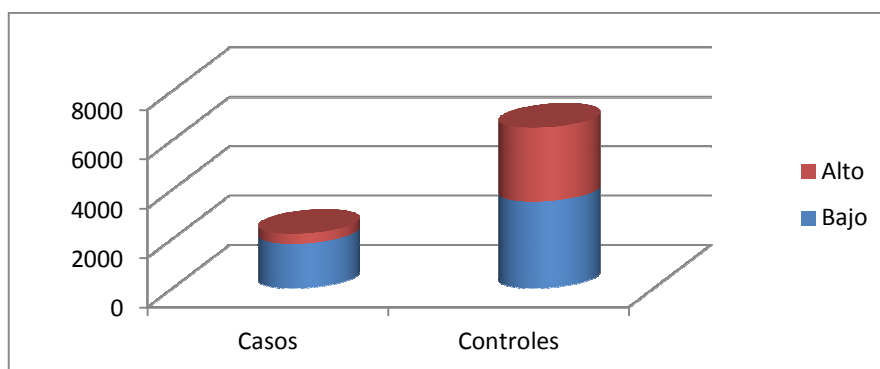
Al analizar la relación entre la variable escolaridad y la aparición de la enfermedad, observamos que del total de casos (n=2201), 1801 pacientes presentaron exposición al factor de riesgo y actualmente padecen la enfermedad, mostrándose una asociación muy fuerte de la variable (OR=3,99) con una *p* significativa. Desde el punto de vista estadístico observamos cómo al obtener el riesgo no sesgado de Mantel Haenszel, la probabilidad aumenta con X<sup>2</sup> de 5,64, lo que hace que la variable estudiada tenga más valor al eliminar factores confusos (tabla 2).

Tabla 2. Nivel de escolaridad en casos y controles

Nivel de escolaridad	Casos		Controles	
	N	%	N	%
Bajo	1801	81,82	3502	53,02
Alto	399	18,17	2998	46,97
Total	2201	100	6604	100

OR= 3,99; IC=1,10-15,72; *p* < 0,05.

Grafico 2: Distribución del riesgo escolaridad según casos y controles



La prevalencia de la enfermedad fue superior en los casos con antecedentes familiares (AF) de demencia. Se manifestó asociación causal entre la variable objeto de estudio y la aparición de la enfermedad con un  $OR=3,01$ , y un límite inferior del intervalo de confianza superior a 1. Al aplicarle la prueba de Mantel Haenszel se elevó la fortaleza de asociación a 4,35,  $X^2$  con  $p$  significativa de 0,03 (tabla 3).

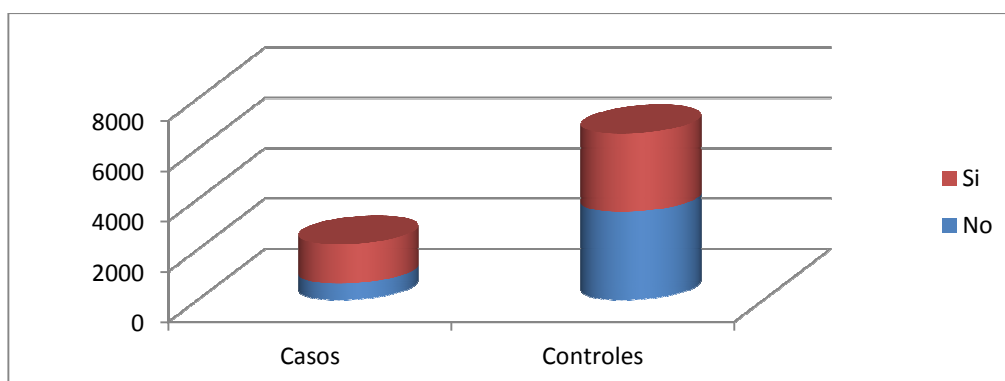
Tabla 3. Antecedente familiar de demencia (AF) en casos y controles

AF de demencia	Casos		Controles	
	N	%	N	%
Sí	1559	70,83	3111	47,10
No	642	29,16	3493	52,89
Total	2201	100	6604	100

$OR = 3,01$ ;  $IC = 1,05 - 9,94$ ;  $P < 0,05$ .



Grafico 3: Distribución en casos y controles sobre riesgo por AF



La variable ejercitación de la capacidad intelectual después de los 60 años se comportó como se observa en la tabla 4. De los casos (n=2201), 898 pacientes se expusieron al factor de riesgo y padecieron la enfermedad, así como 1303 que no estuvieron expuestos enfermaron. La variable actuó como protector con un OR=0,8

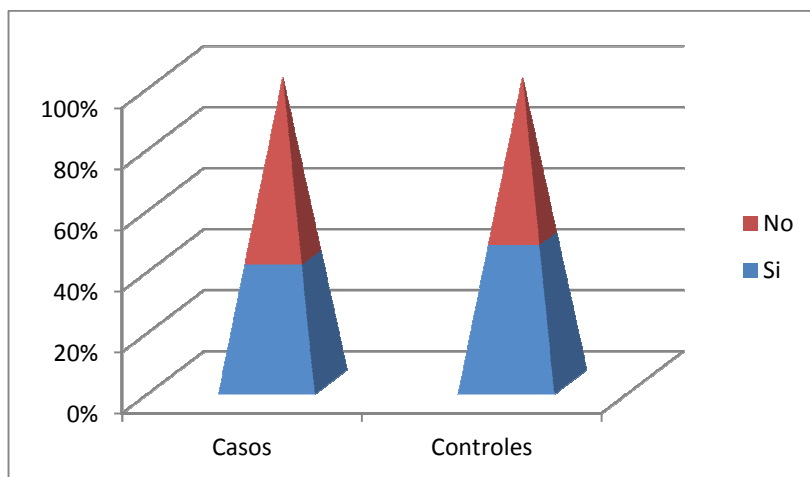
Tabla 4: Ejercitación intelectual después de los 60 años en casos y controles

Ejercitación intelectual	Casos		Controles	
	N	%	N	%
Si	898	40,79	3105	47,01
No	1303	59,20	3499	52,98
Total	2201	100	6604	100

OR=0,8; IC=0,5-4,85; p > 0,05.

La distribución de este riesgo se aprecia en el Grafico 4:

Grafico 4: Ejercitación intelectual después de los 60 años en casos y controles



En relación con el cambio brusco o repetitivo del entorno habitacional, y las modificaciones intensas del tono emocional relacionado con la aparición de los síntomas, se obtuvo un  $OR=1$  por lo que no se cumple la relación de causalidad.

### Discusión

Con relación al género, a pesar de encontrar un predominio del sexo femenino, no se constató asociación causal entre esta variable y la enfermedad; no obstante, es válido aclarar que en este comportamiento se invoca la deprivación estrogénica sufrida por las mujeres durante el período menopáusico y la senectud. (19) Esta variable aún se considera controvertida a la hora de definir riesgos de padecer la enfermedad.

Conocemos de la relación que existe entre el bajo nivel de escolaridad, escasa actividad cerebral y la aparición de demencia, al parecer por una mayor predisposición de esclerosis cortical y degeneración amiloidea.

Los AF de demencia fueron identificados como factor de riesgo, al alcanzar una probabilidad incrementada en 3 veces de padecer la enfermedad, en comparación con los no expuestos a este factor. Comparando estos resultados con estudios realizados observamos que existe coincidencia, ya que diferentes estudios encontraron que el riesgo de desarrollar la enfermedad está incrementado en familiares de primer grado. Por otra parte, la relación que existe entre gemelos homocigóticos, y sobre todo el hecho de ser familiar de primer grado (12) parece indicar que existe una predisposición genética a la enfermedad, aunque no debe desestimarse la interacción con factores ambientales. (20)

La variable ejercitación de la capacidad intelectual después de los 60 años es un factor protector que debe tenerse en consideración, sobre todo, porque las personas en edad geriátrica tienen una predisposición a la escasa actividad intelectual. (20)

El cambio brusco o repetitivo del entorno habitacional y modificaciones intensas del tono emocional no se constataron como factores de riesgo. Debemos señalar que en la literatura revisada encontramos que estas variables no se relacionan directamente con la aparición de la demencia, sino más bien con la agudización de sus síntomas o en su precipitación. (20, 21).

Esta consideración nos parece relevante ya que es en esta edad donde los potenciales pacientes sufren pérdidas vitales significativas, tales como la jubilación, las limitaciones físicas, la muerte o enfermedades invalidantes de amigos y /o seres queridos, las mudanzas y la internación geriátrica.

## **Conclusiones**

El bajo nivel de escolaridad y los antecedentes familiares de demencia fueron identificados como factores de riesgo en la aparición de demencia degenerativa tipo Alzheimer en la población estudiada. No presento asociación causal la variable genero, hecho llamativo en consideración a que numerosos estudios demuestran mayor riesgo de presentar EA en el sexo femenino; tampoco lo presentan las modificaciones intensas del tono emocional y el cambio brusco repetitivo del entorno habitacional. La ejercitación de la capacidad intelectual después de los 60 años se comportó como factor protector.

Es en función de las presentes conclusiones que debe entenderse a la escolaridad y la actividad intelectual sostenida en la adultez como eficaces factores de prevención para la aparición de la enfermedad, en particular en las personas con antecedentes familiares de EA, con independencia de su sexo, su situación afectiva y su lugar de residencia.

Este trabajo cobra relevancia teniendo en cuenta que no se han encontrado en la literatura trabajos controlados similares realizados en la población asistida en hospitales públicos situados en el Conurbano de la Provincia de Buenos Aires.

## **Bibliografía**

- 1) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7(3):263-269.
- 2) Henderson AS. Epidemiology of dementing disorders. In: Wortman RJ, Browdon JH. *Alzheimer disease.* New York; Raven Press; 1997.15-25

- 3) Jorm AF. Cross-national comparisons of the occurrence of Alzheimer's and vascular dementias. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 240:218-222
- 4) Mc Khann G. Changing concepts about Alzheimer´s disease. *JAMA*, June 15, 2011; Vol 305, N° 23
- 5) Alcalá A. Alzheimer: la plaga de fin de siglo. *Perfiles*. Madrid: Edit ONCE; 1997:28-30
- 6) Department of Health Sciences Research. Traumatic brain injury and time to onset of Alzheimer disease. *Ann Epidemiol* 1999; 149:32-40.
- 7) Bradford Hill A. Ambiente y enfermedad: ¿Asociación o causación? *Bol Of Sanit Panam* 1992; 113 (3):233-42.
- 8) Vom Berg J, Prokop S, Miller KR, et al. Inhibition of IL-12/IL-23 signaling reduces Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline. *Nat Med* 2012;18:1812
- 9) Oppmann B, Lesley R, Blom B, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity* 2000;13:715-725
- 10) Vlad SC, Miller DR, Kowall NW, Felson DT. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology* 2008;70:1672-1677
- 11) Rocca WA, Amaducci LA, Schoenberg BS. Epidemiology of clinically diagnosed Alzheimer disease. *Ann Neurol* 1998; 19:415-24.
- 12) Méndez MF, Underwood KL, Mastri AR. Risk factor in Alzheimer disease: A clinic pathological study. *Neurology* 2006; 42:770-5.
- 13) Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010; 9(1):119

- 14) Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M, et al; Alzheimer 's disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol.* 2009; 65(4):403-413.
- 15) Jack CR, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7(3):257-262.
- 16) Jagust W. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis and prediction of dementia. *Alzheimers Dement.* 2006; 2(1):36-42.
- 17) Kantarci K, Jack CR Jr. Neuroimaging in Alzheimer disease: an evidence-based review. *Neuroimaging Clin N Am.* 2003; 13(2):197-209.
- 18) Silverman JM, Li G, Roccario ML. et al. Patterns of risk in first degree relatives of patients with Alzheimer disease. *Arch Gen Psych* 1997;51:577-86
- 19) Payami H, Zarepari S, Montee KR. Gender difference associated risk for Alzheimer disease: a possible due to the higher incidence of Alzheimer disease in women. *Am J Hum Genet* 1997;68:803-11
- 20) Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46:130-135
- 21) Brundin P, Li JY, Holton JL, Lindvall O, Revesz T. Research in motion: the enigma of Parkinson's disease pathology spread. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:741-745
- 22) Ley 26.657 de Derecho a la Protección de la Salud Mental. Publicada en el Boletín Oficial el 03/12/10 (*Nueva Ley de Salud Mental*)
- 23) Ley 26.529 Derechos del Paciente en su Relación con los Profesionales e Instituciones de la Salud. Publicada en el Boletín Oficial el 21/10/09

- 24) Ley 25.326 sobre Protección de los datos personales. Publicada en el Boletín Oficial: 04/10/00
- 25) Ley 11.044 de la Provincia de Buenos Aires sobre Investigaciones practicadas en seres humanos. Decreto Reglamentario N° 3.385 Publicado en el Boletín Oficial el 16/3/09
- 26) DSM-IV TR, Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Ed. Masson. Barcelona. 1995
- 27) Guía de bolsillo de la clasificación CIE 10 OMS. Editorial Médica Panamericana. Madrid, 2000
- 28) Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly. Lancet 1974;2:207-210
- 29) Reisberg B, Ferris SH, de León MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. American Journal of Psychiatry 1982; 139:1136-1139.
- 30) Quadling, D. Statistics and probability. Cambridge University Press, New York. 1987
- 31) Shaughnessy, J. M. Research in probability and statistics: Reflections and directions. En: Grows (Ed.), Handbook of teaching and learning mathematics pp. 465-494. (1997)
- 32) Spiegel, M. Estadística. Segunda edición. Ed. Mc Graw Hill. Madrid, 1991