

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
“DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ”  
SANTA CLARA, VILLA CLARA

ARTÍCULO ORIGINAL

EPIDEMIOLOGÍA GENÉTICA DEL ENVEJECIMIENTO ASOCIADO A LA  
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN PACIENTES DE SANTA CLARA

Por:

Dra. C. Manuela Herrera Martínez<sup>1</sup>, MSc. Caridad R. Fernández Tejera<sup>2</sup>, MSc. María Dolores Noa Machado<sup>2</sup>, MSc. Edith García Mendez<sup>3</sup>, MSc. Mildrey Vales Almodóvar<sup>3</sup> y Dra. C. Araceli Lantigua Cruz<sup>4</sup>

1. Doctora en Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”. Santa Clara, Villa Clara. Profesora Titular. UCM-VC. e-mail: [manuelahm@ucm.vcl.sld.cu](mailto:manuelahm@ucm.vcl.sld.cu)
2. Máster en Asesoramiento Genético. Centro Municipal de Genética. Santa Clara, Villa Clara. Instructora. UCM-VC. e-mail: [cmgsc@capiro.vcl.sld.cu](mailto:cmgsc@capiro.vcl.sld.cu)
3. Máster en Química Analítica. Unidad de Investigaciones Biomédicas. Asistente. UCM-VC. e-mail: [mildreyva@ucm.vcl.sld.cu](mailto:mildreyva@ucm.vcl.sld.cu)
4. Doctora en Ciencias Médicas. Centro Nacional de Genética Médica. Profesora Titular. UCM-La Habana. e-mail: [lantigua@infomed.sld.cu](mailto:lantigua@infomed.sld.cu)

**Resumen**

**Introducción:** La enfermedad de Alzheimer es un problema de salud en Villa Clara debido al envejecimiento poblacional. **Objetivos:** Evaluar la influencia de factores genéticos y la existencia de agregación familiar verdadera. **Métodos:** Se trata de un estudio de epidemiología genética realizado en el consejo popular Vigía – Hospital, del policlínico “Chiqui Gómez” de Santa Clara, sobre la enfermedad de Alzheimer, con diseño de cohorte reconstruida, integrada por 1 395 individuos mayores de 65 años: de los cuales 658 eran familiares de enfermos con demencia de Alzheimer y 737 eran familiares de individuos no enfermos; se determinó el riesgo relativo para presentar la enfermedad por la existencia de familiares enfermos de primero, segundo o tercer grado de consanguinidad. La significación de los resultados fueron evaluados por pruebas estadísticas mediante el apoyo de los programas SPSS y EPIINFO. **Resultados:** La prevalencia en la población general mayor de 65 años del consejo popular fue de 11,7 por mil, significativamente inferior a la de 48,7 por mil en la población formada por las familias de enfermos, así como la prevalencia de 22,7 por mil entre los parientes de los enfermos estudiados y de 2,7 por mil entre los parientes de los individuos sanos mostró la agrupación preferencial significativa de enfermos en las familias afectadas. Se encontró un riesgo ocho veces mayor a padecer la enfermedad de Alzheimer en un pariente de un enfermo que en uno de una persona sana, y los familiares de primer grado tienen un riesgo tres veces mayor que el resto de ellos a padecerla. **Conclusiones:** Los hallazgos del estudio sustentan las diversas teorías que involucran el componente genético en el origen de esta enfermedad.

**Descriptor DeCS:**  
EPIDEMIOLOGÍA  
GENÉTICA  
PREDISPOSICIÓN GENÉTICA A LA  
ENFERMEDAD  
ENVEJECIMIENTO  
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

**Subject headings:**  
EPIDEMIOLOGY  
GENETICS  
GENETIC PREDISPOSITION TO DISEASE  
AGING  
ALZHEIMER DISEASE

## **Introducción**

En los últimos años, las demencias han sido una problemática y uno de los más grandes retos de la salud pública; entre ellas, el 50 % lo ocupa la enfermedad de Alzheimer (EA) que es la más común de las demencias y es irreversible; en ella existe déficit de las funciones intelectuales superiores: la memoria, el lenguaje, el razonamiento y el comportamiento.

Aunque la enfermedad es más común entre personas adultas mayores, también pueden padecerla las más jóvenes<sup>1</sup>. Su presencia tiene gran implicación en la sociedad, ya que va a repercutir a nivel personal, familiar, social y económico, pues provoca un deterioro de la calidad de vida del enfermo y de su entorno familiar, lo que conduce a dificultades de convivencia.

La OMS estima que en el mundo existen entre 17 y 25 millones de personas con EA, lo que representa un 70 % de las enfermedades de la población geriátrica. El 25 % de los mayores de 85 años desarrollan una demencia, y esto puede estar ocasionado por factores de riesgo.

Aproximadamente 100 000 personas en nuestro país padecen la EA o una demencia relacionada, y en estudios realizados, se ha demostrado que por cada enfermo existen dos familiares afectados<sup>2</sup>. En Cuba, con 77 años de esperanza de vida al nacer, nueve de cada diez cubanos que nacen vivirán su tercera edad y, por lo menos, seis de cada diez llegarán a sus 80 años. En Santa Clara, en el estudio del síndrome demencial realizado en el 2004, se encontró una prevalencia de la demencia de 7,1 por ciento. El 56,7 % de los casos eran enfermos de Alzheimer. El comportamiento de la demencia en el policlínico "Chiqui Gómez" mostró una prevalencia de 6,0 %, con 262 casos; de ellos, 76 fueron diagnosticados como EA, y en la población mayor de 65 años del consejo popular Vigía – Hospital de este policlínico se ubicaron 17 pacientes<sup>3</sup>.

Por ser la enfermedad de Alzheimer una amenaza para la población mundial y para nuestro país, es importante diagnosticarla precozmente, conocer su comportamiento, sus causas y su forma de transmisión, para poder determinar la población más susceptible a desarrollarla. Al contar en nuestro municipio con una dispensarización de la enfermedad, nos motivamos a llevar a cabo la presente investigación, con el objetivo de realizar un estudio de epidemiología genética sobre la enfermedad de Alzheimer, en el consejo popular Vigía - Hospital del policlínico "Chiqui Gómez" de Santa Clara.

## **Métodos**

Durante el año 2008 se llevó a cabo, en el laboratorio de Epidemiología Genética, un proyecto de investigación mediante el cual se realizó un estudio analítico con diseño de cohorte reconstruida, integrada por 1 395 individuos mayores de 65 años, de los cuales 658 eran familiares provenientes de las 17 familias nucleares con demencia de Alzheimer existentes en el consejo popular, y 737 eran familiares de 17 familias de individuos no enfermos de más de 65 años, con la misma proporción de sexos que los casos índices de las familias nucleares, residentes en la misma área geográfica, que dieron su consentimiento para participar en este estudio.

En las familias nucleares, el diagnóstico de los enfermos con EA se efectuó por el equipo multidisciplinario que realizó la investigación en el 2004<sup>3</sup>, cuya enfermedad comenzó después de los 65 años, y sus cuidadores dieron su consentimiento para participar. El diagnóstico de certeza se realizó por dicho equipo mediante la aplicación del Miniexamen del estado mental de Folstein, la Escala de Clasificación Clínica de Demencia, una entrevista sociodemográfica y de factores de riesgo, así como las escalas de Kats y Lawton para evaluar la afectación en las actividades de la

vida diaria. El diagnóstico definitivo se basó en los criterios diagnósticos del IV reporte de la Sociedad Americana de Psiquiatría para síndrome demencial (DSM-IV, por su sigla en inglés) para síndrome demencial y otros se utilizaron para demencias específicas.

Para evaluar si existía agregación familiar verdadera, se consideraron dos criterios básicos:

- Criterio 1: Comprobar si la prevalencia en familiares de enfermos es mayor que la prevalencia en la población mayor de 65 años del consejo popular (1 450).
- Criterio 2: Comprobar si la prevalencia en parientes de los enfermos es mayor que la prevalencia en parientes de los individuos sanos.

Se determinó, además, el riesgo relativo para presentar EA, dado por la existencia de familiares de primero, segundo o tercer grado enfermos, y el riesgo relativo para otras demencias (OD). La significación de los resultados de la agregación familiar fue evaluada por pruebas de hipótesis para proporciones muestrales independientes, y la significación del riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza (IC) al 95 %, mediante la prueba de Ji cuadrado con apoyo de los programas SPSS y EPIINFO. Cuando algún valor esperado de las celdas de las tablas de contingencia fue menor de cinco, se utilizó la prueba exacta de Fisher.

## **Resultados**

En la tabla 1 se presenta el criterio 1 de agregación familiar, donde aparecen las prevalencias de la EA en la población de 1 450 individuos mayores de 65 años pertenecientes al consejo popular, donde existen 17 personas que padecen la enfermedad de Alzheimer para una prevalencia de 11,7 x 1 000, mientras que en la subpoblación constituida por las familias nucleares había 32 parientes enfermos (prevalencia de 48,7 x 1 000).

Tabla 1 Criterio 1 de agregación familiar.

Población	Total de individuos n	Enfermos de Alzheimer n	Prevalencia x 1000	Significación estadística T(p)
Población del consejo popular	1450	17	11,7	T= 4,91 P = 0,00002
Familias estudiadas	658	32	48,7	

En la tabla 2 se muestra el criterio 2 de agregación familiar, donde se observa la prevalencia de la EA. Los 17 enfermos tenían 15 familiares enfermos de un total de 658 parientes, independientemente del grado de consanguinidad, con una prevalencia de 22,7 por mil, mientras los individuos sanos, de un total de 737 parientes, tenían dos enfermos para una prevalencia de 2,7 por mil.

Tabla 2 Criterio 2 de agregación familiar.

Grado de parentesco	Parientes de enfermos con Alzheimer			Parientes de individuos sanos			Prueba estadist.	RR (IC) (X <sup>2</sup> (p)) Fisher
	Pariente enfermo n	Total pariente N	Proporc.	Pariente enfermo n	Total pariente N	Proporc.	T (p)	
1er. Grado	10	129	0.07751	2	85	0,02357	T =1,68 0,09296	RR = 3,29 (0,74-14,67) X <sup>2</sup> = 2,81 p = 0,09376 F = 0,080338
2do. Grado	4	338	0.118	-	380	0,00000	-	RR indefinido X <sup>2</sup> = 4,52 p = 0,03358 F = 0,0486483
3er. Grado	1	191	0,0052	-	272	0,00000	-	RR indefinido X <sup>2</sup> = 1,42 p = 0,23273 F=0,4125270
Total	15	658	0,02279	2	737	0,00271	T=3,41 0,00064	RR = 8.40 (1,93 -36,3) X <sup>2</sup> = 11,64 p = 0,00065

En la tabla 3 aparece el riesgo relativo de otras demencias (OD) en familiares de individuos con demencia de Alzheimer o sin ella; los riesgos relativos aparecen según el grado de parentesco.

Tabla 3 Riesgo relativo de otras demencias en familiares de individuos con demencia de Alzheimer.

Grado de parentesco	Parientes de enfermos con Alzheimer			Parientes de individuos sanos			RR	IC	X <sup>2</sup> (p)
	Otras demencias			Otras demencias					
	Pariente enfermo n	Total pariente N	Proporc.	Pariente enfermo n	Total pariente N	Proporc.			
1er Grado	16	129	0,1240	3	85	0,0353	3.51	(1,06 - 11,7)	X <sup>2</sup> = 4,96 p = 0,02588
2do Grado	10	338	0,0296	1	380	0,0026	11,24	(1,45 - 87,3)	X <sup>2</sup> = 8,60 p = 0,00335
3er Grado	1	191	0,0052	0	272	-	Indef.	-	X <sup>2</sup> = 1,42 p = 0.23273
Total	27	658	0,0410	4	737	0,0054	7.56	(2,66 - 21,49)	X <sup>2</sup> = 20,27 p = 0,000006

### Discusión

Al establecer el criterio 1 de agregación familiar, se encuentra que la prevalencia entre familiares de enfermos es más alta que en la población, con diferencias altamente significativas, lo que evidencia el papel de los genes en la determinación de esta demencia.

En estudio epidemiológico realizado en los municipios Marianao, Lisa y Bauta, en el occidente de Cuba, se encontró una prevalencia de enfermedad de Alzheimer de un 5,5 %, y el análisis de agregación familiar demostró que las personas con trastornos de memoria y antecedentes de demencia tienen un riesgo de padecer un síndrome demencial de 1,75 veces por encima del resto de la población<sup>2</sup>. Esta prevalencia de los municipios referidos fue similar a la del Policlínico "Chiqui Gómez" (6,0 %) <sup>3</sup>, pero superior a la población del consejo popular estudiado.

El comportamiento de la demencia en el mundo muestra una tendencia ascendente<sup>4</sup>.

El criterio 2, al ser confirmado, también avala el componente genético en la EA, pues sin tener en cuenta el grado de parentesco, la proporción de enfermos de Alzheimer entre los parientes de los individuos enfermos es mayor que entre los familiares de los sanos, con diferencias altamente significativas, lo que se cumple también para los parientes de primero y segundo grados. En general, el riesgo de que un pariente de un enfermo de Alzheimer desarrolle la enfermedad es ocho veces mayor al riesgo de que tenga una demencia de Alzheimer un pariente de un individuo sano.

Está descrito que existe mayor riesgo de enfermar, si se es familiar de un paciente con EA<sup>5,6</sup>. Katzman y Kawas encontraron en un estudio de gemelos suecos que la "tasa de concordancia" para la demencia de Alzheimer era cercana al 60 por ciento<sup>7</sup>.

En el estudio sobre demencia ya mencionado, al realizar un análisis de agregación familiar en pacientes enfermos de Alzheimer, se demostró que de 250 adultos mayores con antecedente familiar de demencia, 193 padecían un posible Alzheimer<sup>2</sup> en familiares de primero o segundo grado. En general, es frecuente encontrar antecedentes familiares en la EA de comienzo tardío<sup>8</sup>.

Investigaciones realizadas han demostrado el carácter hereditario de esta enfermedad, pues se han estudiado familias donde se ha observado el papel de algunos genes en su transmisión a través de generaciones, con un patrón de herencia autosómico dominante. Estos estudios han permitido concluir que los defectos genéticos (mutacionales), presentes en un mismo gen o en diferentes genes, pueden dar origen a la enfermedad de Alzheimer<sup>9</sup>.

En lo anterior coinciden varios autores, quienes atribuyen un 10 % a la forma hereditaria, aunque en estudios de revisión más actualizados se habla de un 25 % - 30 %, y otros se extienden hasta un 50 %<sup>10</sup>. Por otra parte, se ha descrito que en más del 95 % de los casos la enfermedad de Alzheimer se ajusta a un modelo de enfermedad multifactorial, causada por la interacción de los productos de varios genes y factores ambientales<sup>11,12</sup>. El Alzheimer de inicio tardío es la forma prototípica de la afección. Supone el 99% de todos los casos. La forma tardía familiar (con al menos un familiar de primer grado también afectado) se comprueba en un 40 % de los casos, pero no ocurre con carácter autosómico dominante. El análisis genético de esta forma es sugestivo de que hay diversos genes de susceptibilidad para padecerla, pero no mutaciones determinantes. El más importante de todos ellos es el alelo E4 del gen APOE que codifica la apolipoproteína E (ApoE); es una lipoproteína involucrada en el transporte transmembrana de colesterol y parece desempeñar un importante papel en el crecimiento neuronal y en la respuesta del sistema nervioso central (SNC) al trauma; se halla localizado en el cromosoma 19, y sus expresiones definen riesgos diferentes: el e2 parece ser protector; el e3 posee un riesgo medio y el e4 se asocia a un doble riesgo para un solo alelo y 8 -10 veces mayor riesgo con doble alelo; el e4 se relaciona con la EA en una forma dosis dependiente con la edad de inicio, e incrementa los depósitos de betaamiloides (AB). Cerca del 50 % de las personas con el doble alelo e4 desarrollarán la enfermedad a los 65 años, mientras que aproximadamente el 80 % lo harán a los 85 años, y un 10 % nunca desarrollarán la enfermedad. Se considera que este defecto es responsable, al menos, del 45-60 % de todos los casos de EA con riesgo genético, el 60 % de los casos de EA en mayores de 65 años y el 92 % de todos los que aparecen antes de los 65 años. La APOE es probablemente responsable de menos del 50 % de los casos de agregación familiar de la EA. Se plantea que el 60 % de los enfermos de Alzheimer tienen APOEe4<sup>13</sup>; como aproximadamente un 50 % de casos de Alzheimer tardío, familiar o no, no tienen alelo E4, esto lleva a pensar que pueden existir otros polimorfismos genéticos de susceptibilidad; se describen también las tautopatías, producidas por la composición de los ovillos neurofibrilares de proteína tau<sup>14</sup>. Una de las proteínas que se asocia a los microtúbulos (MAPs) presente en las neuronas es la proteína tau, que agrega de un modo aberrante y da lugar a los filamentos apareados helicoidales, que a su vez agregan formando los ovillos neurofibrilares, los cuales son característicos de la demencia senil que se produce en la enfermedad.

En el cromosoma 12 se ha informado un locus que se asocia al comienzo tardío de Alzheimer, donde se encuentran genes que podrían ser los responsables: el gen receptor de lipoproteínas de baja densidad y la alfa 2 macroglobulina, relacionados ambos con la aparición de las placas seniles<sup>10</sup>.

En cuanto a los riesgos para OD, los resultados inducen a pensar en una posible base etiológica común, ya que hubo un riesgo relativo de 7,56 veces mayor de sufrir otra demencia, si se es pariente de un individuo con EA que si se es familiar de un individuo sano. En los parientes de primer grado de un enfermo de EA, el riesgo encontrado para OD es tres veces mayor, y en parientes de segundo grado, el riesgo es 11 veces mayor que en los no enfermos de Alzheimer. En general, el riesgo de que aparezcan OD en familiares de individuos con EA, permite sospechar que exista agregación familiar, al menos de algunas de estas otras demencias, en las que podría considerarse un componente causal común, bien sea genético o ambiental. En el estudio realizado en Santa Clara sobre demencia y EA en el año 2004, fueron visitados 72 pacientes con síndrome demencial y antecedentes familiares de demencia; de ellos, 38 (52,8 %) presentaron EA; se plantea que es más frecuente encontrar historia familiar de demencia en pacientes con EA que en los que padecen otras demencias<sup>3</sup>.

El gen que codifica para la proteína tau se encuentra en el cromosoma 17 y produce un ARNm que se procesa y da lugar hasta 6 isoformas diferentes, las cuales se diferencian entre sí por la presencia o la ausencia de los exones 2, 3 y 10; las combinaciones de estos exones son las que originan las 6 isoformas. En la EA, todas forman parte de los ovillos neurofibrilares, mientras que en otras enfermedades neurodegenerativas, donde también están presentes, no se encuentran todas las isoformas<sup>15</sup>.

Los resultados alcanzados ponen en evidencia la importancia de la existencia de genes de alguna manera relacionados con la demencia de Alzheimer de comienzo tardío, que es la que se analiza en el presente estudio; no obstante, una proporción de los pacientes con EA no tienen una explicación genética; en estos casos se ha planteado la existencia de posibles agentes infecciosos no identificados, la acción de tóxicos desconocidos, bien sean ambientales o endógenos, o deficiencias nutricionales. La influencia de todos estos factores incrementaría el riesgo de padecer la enfermedad en el transcurso de la vida<sup>16</sup>.

## Summary

**Introduction:** Alzheimer's disease is a health problem in Villa Clara due to population aging. **Objectives:** To evaluate the influence of genetic factors and the presence of true familial aggregation on this problem. **Methods:** This genetic epidemiology study in Alzheimer's disease was done at the Vigía-Hospital neighborhood, "Chiqui Gómez" Polyclinic, in Santa Clara using the reconstructed cohort design, composed of 1395 individuals older than 65 years: of which 658 were relatives of Alzheimer's disease patients and 737 were relatives of individuals without the disease. The relative risk of suffering from this disease was determined by the presence of first-, second-, and third-degree relatives who were sick. The significance of the results were evaluated statistically by supporting SPSS and EPIINFO programs. **Results:** The prevalence of the disease in the general population over 65 years old from this neighborhood was 11,7 per thousand, which is significantly lower than that of 48,7 per thousand in the population composed of families of patients, as well as the prevalence of the disease among relatives of patients were studied, was 22, 7 per thousand, and 2,7 per thousand, among relatives of healthy individuals. These results show the significant preferential grouping of patients in affected families. The risk of suffering from Alzheimer's disease was eight times higher in a relative of a sick patient than in a relative of a healthy person, and first-degree relatives have the risk of suffering from it, three times higher than the rest of them. **Conclusions:** The results of the study support the different theories that include the genetic component in the origin of the disease.

## Referencias bibliográficas

1. Rodrigo AJ, Martínez A, Fernández AP, Serrano JA, Bentura ML, Moreno E, et al. Características neuropatológicas y moleculares de la enfermedad de Alzheimer Rev Esp Geriatr Gerontol. 2007;42(02):103-10.
2. Llibre Rodríguez JJ, Guerra Hernández M. Actualización sobre la enfermedad de Alzheimer. Rev Cubana Med Gen Integr. 2002;18(4):23-6.
3. s.a. Informe del Departamento del Equipo Multidisciplinario de Atención Gerontológica. Policlínico Docente «Chiqui Gómez», enero-marzo, 2004. s.n. Municipio Santa Clara, Villa Clara.
4. World Health Organization. Neurological Disorders: public health challenges [Internet]. Switzerland: WHO publications; 2006 [citado 10 Jul 2008]. Disponible en: [http://www.who.int/mental\\_health/neurology\\_disorders-report\\_web.pdf](http://www.who.int/mental_health/neurology_disorders-report_web.pdf)
5. Inestrosa N. Avances en la neurobiología de la enfermedad de Alzheimer. Medwave [Internet]. 2006 [citado 2 Sept 2006];6(2):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.medwave.cl/congresos/Geriatria2005/2/3.act>
6. Barba R. Una forma de demencia. Web oficial de Alzheimer [Internet]. España; 2007 [citado 15 Feb 2008]. Disponible en: <http://www.solitel.es/alzheimer/alzheimer.htm>
7. Bird TD. Aspectos genéticos de la enfermedad de Alzheimer. Med Genet. 2008 Abr;10(4):231-9.
8. Lladó A, Gaig C, Molinuevo JL. Genética de las enfermedades neurodegenerativas más prevalentes. Med Clín (Barc). 2006;126(17):662-70.
9. Marcheco Teruel B, López Medina AM, Otero Estévez M, Llibre Rodríguez J. Genética de la enfermedad. En: Enfermedad de Alzheimer, manual para el médico, el trabajador social y la familia. La Habana: Editora Abril; 2005. p. 30-6.
10. Jiménez ML. Aproximación a la fisiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer. Univ Med [Internet]. 2005 [citado 12 Feb 2010];46(1):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/serial/v46n1/aproximacion%204.pdf>
11. Mocchegiani E, Malavolta M. Zinc dyshomeostasis, ageing and neurodegeneration: implications of A2M and inflammatory gene polymorphisms. J Alzheimers Dis. 2007 Aug;12(1):101-9.
12. Menéndez GS, Padrón Pérez N, Llibre Rodríguez J. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. Rev Cubana Invest Biomed. 2002;21(4):253-61.
13. Higuchi M. F19 and H1-MRI detection of amyloid- $\beta$  plaques in vivo. Nature Neurosci. 2005;56(8):33-9.
14. Pérez-Tur J. La genética y la enfermedad de Alzheimer. Rev Neurol. 2000;30(2):161-9.
15. Ávila J. Genes y factores genéticos. Gen de la proteína tau [Internet]. 2007 [citado 29 Mar 2008]. Disponible en: <http://www.infodoctor.org/alzheimer/conferencias/genes.htm>
16. Lenyau Domínguez Y, Macías Matos C. Deficiencia de vitaminas y enfermedad de Alzheimer. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2005 [citado 14 Jul 2008];31(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rcsp/v31n4/spu09405.pdf>

Recibido: 6 de septiembre de 2011

Aprobado: 1 de octubre de 2011