

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“PREVALENCIA DEL POLIMORFISMO DE INSERCIÓN/DELECIÓN DEL GEN DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA Y FACTORES CLÁSICOS DE RIESGO VASCULAR EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO CRÓNICO DE ÁREAS URBANAS DE SAN JOSÉ, COSTA RICA”

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Ciencias Médicas y Quirúrgicas para optar al grado y título de Maestría Académica en Ciencias Neurológicas.

ALIA KOZAKOVA VALCHUK

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2023

Dedicatoria y agradecimientos

Dedicada a mis papás por la formación que me dieron y por los valores que me enseñaron, y a mi familia por todo el apoyo.

Un agradecimiento especial a mi tutora académica, la Ph.D. Lizbeth Salazar Sánchez por su constante ayuda y por todo el interés en la investigación, a la Dra. Mayra Cartín en su colaboración y a la Comisión del Programa de Posgrado en Ciencias Médicas de la Maestría Académica en Ciencias Neurológicas por esta oportunidad.

Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Académica en Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Ph.D. José Moncada Jiménez
**Representante de la Decana del
Sistema de Estudios de Posgrado**

Ph.D. Lizbeth Salazar Sánchez
Profesora Guía

M.Sc. Eduardo Induni López
Lector

M.Sc. Mayra Cartín Brenes
Lectora

M.Sc. Jéssica González Fernández
Directora
Programa de Posgrado en Ciencias Médicas y Quirúrgicas

Alia Kozakova Valchuk
Sustentante

Tabla de contenido

Dedicatoria y agradecimientos	ii
Resumen	6
Abstract	9
Lista de abreviaturas	11
Capítulo I: Marco teórico	12
1. <i>El Deterioro Cognitivo</i>	12
1.1. <i>Demencias degenerativas</i>	14
1.2. <i>Deterioro cognitivo vascular</i>	16
1.3. <i>Factores de riesgo asociados con el Deterioro Cognitivo (DCV o DCC)</i>	17
1.4. <i>Los mecanismos patogénicos en relación con deterioro cognitivo crónico</i>	20
1.5. <i>Situación del Deterioro Cognitivo en Latinoamérica, Costa Rica y epidemiología de enfermedad en el mundo</i>	23
2. <i>Aspectos de la Enzima Convertidora de Angiotensina</i>	25
2.1. <i>La enzima convertidora de angiotensina (ECA -1 y ECA-2)</i>	25
2.2. <i>Funciones del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)</i>	28
2.3. <i>Polimorfismos de ECA</i>	35
2.4. <i>La ECA y su acción cerebral</i>	38
Capítulo II. Justificación	41
Capítulo III. Propósito	43
a. <i>Pregunta de investigación</i>	43
b. <i>Objetivo General</i>	43
c. <i>Objetivos Específicos</i>	43
Capítulo IV. Metodología	44
a. <i>Diseño</i>	44
b. <i>Variables del estudio</i>	44
c. <i>Participantes</i>	44
d. <i>Procedimientos</i>	45
a. <i>Muestras sanguíneas</i>	45
b. <i>Estudio Genético</i>	46
e. <i>Análisis Estadístico</i>	47
f. <i>Consideraciones éticas</i>	48

Capítulo VI. Discusión.....	61
Capítulo VII. Conclusiones y recomendaciones.....	66
Capítulo VIII. Referencias.....	69

Tabla de Figuras

Figura 1. Esquema del sistema renina-angiotensina-aldosterona.....	30
Figura 2. Sistema renina angiotensina aldosterona, vías clásicas, no clásica y sus principales acciones.....	34
Figura 3. Polimorfismo I/D del Gen ECA.....	36
Figura 4. Simplificación del flujograma de estudios.....	51
Figura 5. Electroforesis PCR I, Polimorfismo I/D del gen ECA.....	57
Figura 6. Electroforesis PCR II, Polimorfismo I/D del gen ECA.....	58

Tabla de Cuadros

Tabla 1. Variables analizadas en el estudio.....	50
Tabla 2. Características sociodemográficas.....	52
Tabla 3. Distribución de Escala de GDS de los participantes del estudio.....	54
Tabla 4. Factores de Riesgo y epidemiología de los sujetos con DCC.....	55
Tabla 5. Distribución del Polimorfismo I/D de ECA en la población de estudio.....	58
Tabla 6. Distribución alélica de gen ECA en población costarricense.....	65

Resumen

Contexto: La edad y la presencia de diversas patologías pueden afectar la vascularización cerebral, lo cual posteriormente se asocia con la disfunción del tejido cerebral y la progresión hacia el deterioro cognitivo crónico (DCC). Se considera que el sistema renina-angiotensina podría desempeñar un papel importante en la resistencia cerebrovascular y en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral. Entre los factores de riesgo vasculares relacionados con el deterioro cognitivo, se ha observado que el polimorfismo de inserción/delección del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) desempeña un papel relevante. Esta variante genética, en sus efectos negativos, podría estar asociada con la presencia de cambios funcionales y bioquímicos en varias regiones cerebrales, incluyendo su acción sobre la beta amiloide, la cual se relaciona posteriormente con el desarrollo del DCC. Por otro lado, se ha planteado que esta variante genética también podría tener efectos positivos en diferentes áreas del cerebro, como la sobreexpresión de la enzima, lo cual podría incrementar la respuesta inmune cerebral y potencialmente actuar contra células tumorales y las infecciones bacterianas. El alelo I de la ECA se ha asociado con niveles más bajos de esta enzima en el suero y los tejidos, siendo considerado un posible factor de riesgo para la aparición de la enfermedad de Alzheimer (EA). Por su parte, el alelo D se ha relacionado con niveles elevados de ECA en plasma, que se asocia con la hipertensión arterial y un mayor daño vascular. Dado que la población de Costa Rica se considera una mezcla racial, particularmente en el Valle Central, donde los orígenes genéticos son una combinación de genes de origen africano, indígena y europeo, se plantea la hipótesis de que, a mayor herencia genética de origen africano, existe un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial, mientras que, a mayor herencia indígena, se incrementa el riesgo de síndrome metabólico. Por lo tanto, surge la

interrogante de si existe una mayor prevalencia de las variantes genéticas del polimorfismo ECA I/D en adultos mayores costarricenses con el diagnóstico de DCC.

Propósito: El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de la variante genética ECA I/D y su asociación con los factores de riesgo vascular en una muestra de adultos mayores costarricenses con deterioro cognitivo crónico en un área urbana específica de San José. La muestra fue obtenida a partir de los individuos que acuden al Hogar de Ancianos Santa María en Moravia, Costa Rica.

Metodología: Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo y retrospectivo, en el cual se recolectaron datos de los registros médicos de los expedientes clínicos y se recopilaron datos de 24 pacientes institucionalizados en el Hogar de Ancianos Santa María en Moravia, Costa Rica, para detectar el polimorfismo ECA I/D y establecer su relación con la presencia de factores de riesgo vascular.

Resultados: En este estudio, se encontró una representación del 83% de participantes con hipertensión y demencia, lo cual confirma la relación entre la hipertensión arterial (HTA) y el trastorno neurocognitivo mayor. Además, se observó una tendencia a la disminución de las cifras de presión arterial en pacientes con demencia a medida que progresaba el cuadro, donde un 40% de los hipertensos previamente tratados ya no requerían tratamiento médico continuo. Además, se observó que todos los participantes con antecedentes de tabaquismo eran hipertensos. Este estudio ha corroborado la existencia de una relación entre el tabaquismo y la hipertensión, y ha señalado la posible influencia de esta relación en el riesgo cognitivo. Se ha observado la presencia de diabetes mellitus en el 20.8% de los casos analizados. La enfermedad cerebrovascular (ECV) ha sido el diagnóstico más frecuente como enfermedad cerebral potencialmente demenciante, representando el 66.6% de los casos estudiados. De estos pacientes diagnosticados con ECV, un

75% eran mujeres. En cuanto a la distribución de los polimorfismos I/I y D/D, se observó una distribución similar, con la mayoría de los participantes, principalmente mujeres, portando la combinación alélica I/D en un 58.3%.

Conclusiones: En este estudio, se abordó la relación entre diversos factores epidemiológicos, factores de riesgo vascular y factores genéticos, como el polimorfismo de la ECA, en el contexto del deterioro cognitivo crónico, incluyendo la EA y la demencia vascular. Se reconoce la importancia de una comprensión más profunda de la patogenia vascular en la demencia, con el fin de desarrollar nuevas intervenciones diagnósticas y terapéuticas. Esto implica la importancia de un control adecuado y constante de los factores de riesgo, desde edades tempranas, ya que se ha demostrado que estos factores influyen en la evolución clínica de las enfermedades degenerativas y vasculares cerebrales.

Palabras claves:

Demencia, Cambios Cognitivos, Deterioro Funcional, Adulto Mayor, Institucionalización.

Abstract

Age and the presence of various pathologies may influence cerebral vascularization, subsequently associated with cerebral tissue dysfunction and the progression toward chronic cognitive impairment (CCI). The renin-angiotensin system is considered to play a pivotal role in cerebrovascular resistance and cerebral blood flow autoregulation. Among the vascular risk factors associated with cognitive decline, the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene has been observed to have a significant role. This genetic variant could be linked to functional and biochemical changes in different brain regions, including its influence on beta-amyloid, which is associated with CCI development. Furthermore, it has been suggested that this genetic variant might exhibit positive effects in various brain areas, such as enzyme overexpression, potentially enhancing the cerebral immune response and acting against tumor cells and bacterial infections. The I allele of ACE has been associated with lower levels of this enzyme in serum and tissues, considered a possible risk factor for Alzheimer's disease (AD). Conversely, the D allele has been linked to elevated ACE levels in plasma, associated with arterial hypertension and increased vascular damage. The Costa Rican population is considered racially mixed, particularly in the Central Valley, where genetic origins are a combination of African, indigenous, and European genes. This raises the hypothesis that a higher genetic inheritance of African origin could be associated with a greater risk of cardiovascular disease and arterial hypertension, while a higher indigenous heritage might increase the risk of metabolic syndrome. Consequently, the question arises as to whether there is a higher prevalence of ACE I/D genetic variants among elderly Costa Ricans diagnosed with CCI.

Objective: This study aims to determine the prevalence of the ACE I/D genetic variant and its association with vascular risk factors in a sample of elderly Costa Ricans with chronic cognitive impairment in a specific urban area of San José. The sample was obtained from individuals attending the Santa María Nursing Home in Moravia, Costa Rica.

Methodology: A descriptive and retrospective observational study was conducted, collecting data from medical records of 24 institutionalized patients at the Santa María Nursing Home in Moravia, Costa Rica, to detect the ACE I/D polymorphism and establish its relationship with the presence of vascular risk factors.

Results: This study identified that 83% of the participants had hypertension and dementia, confirming the relationship between arterial hypertension and major neurocognitive disorders. Additionally, a trend of decreasing blood pressure values was observed in patients with dementia as the condition progressed, where 40% of previously treated hypertensive patients no longer required continuous medical treatment. Furthermore, all participants with a history of smoking were hypertensive, corroborating the relationship between smoking and hypertension and suggesting its potential influence on cognitive risk. Diabetes mellitus was identified in 20.8% of the analyzed cases. Cerebrovascular disease (CVD) was the most common diagnosis as a potentially dementing brain disease, representing 66.6% of the studied cases, of which 75% were women. Regarding the distribution of I/I and D/D polymorphisms, a similar distribution was observed, with the majority of participants, especially women, carrying the I/D allelic combination in 58.3% of cases.

Conclusion: This study addressed the relationship between epidemiological factors, vascular risk factors, and genetic factors, such as ACE polymorphism, in the context of chronic cognitive impairment, including AD and vascular dementia. The importance of a deeper understanding of vascular pathogenesis in dementia for the development of improved diagnostic and therapeutic interventions is recognized. The relevance of adequate and continuous control of risk factors from early stages is highlighted, given their demonstrated influence on the clinical evolution of degenerative and cerebrovascular diseases.

Keywords: Dementia, Cognitive Changes, Functional Impairment, Older Adults, Institutionalization

Lista de abreviaturas

AMS: atrofia multisistémica

DCB: degeneración cortico basal

DCC: deterioro cognitivo crónico

DCL: deterioro cognitivo leve

DCLw: demencia de cuerpos de Lewy

DCV: deterioro cognitivo vascular

DEP: demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

DFT: demencia frontotemporal

DVa: demencia vascular

EA: enfermedad de Alzheimer

ECJ: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

ECV: enfermedad cerebrovascular

GDS: Escala de deterioro global

PSP: parálisis supranuclear progresiva demencia de cuerpos de Lewy

Capítulo I: Marco teórico

1. *El Deterioro Cognitivo*

El envejecimiento de la población es un fenómeno global y natural que tiene profundas implicaciones en la salud y en los cambios en las necesidades de atención médica e investigación. La capacidad cognitiva, que nos permite llevar una vida plena sin dificultades, se mantiene con cambios sutiles asociados al proceso fisiológico del envejecimiento, siempre y cuando no haya procesos patológicos involucrados. Sin embargo, el deterioro cognitivo crónico (DCC) es la manifestación clínica de diversas enfermedades cerebrales que se relacionan con el envejecimiento cerebral y otros factores. Este deterioro se caracteriza por ser progresivo y tener una evolución variable, con impacto en la dependencia funcional y una mayor repercusión en la calidad de vida de las personas afectadas y su entorno¹.

El deterioro cognitivo (DC) se define como la alteración de varias capacidades intelectuales, como la orientación, la memoria reciente, el razonamiento, el cálculo, el lenguaje y la capacidad para realizar tareas complejas, entre otras. Diferentes enfermedades cerebrales, tanto de origen degenerativo como vascular, están asociadas con una disminución del flujo sanguíneo al tejido cerebral (hipoperfusión) y cambios metabólicos en las neuronas, lo que posteriormente puede dar lugar a cambios cognitivos funcionales a lo largo del tiempo. Las patologías más comúnmente asociadas con el DCC son las enfermedades degenerativas cerebrales, como la enfermedad de Alzheimer (EA), así como las demencias de origen vascular.

La clasificación de las demencias se basa en su origen etiológico y puede dividirse en varios grupos, incluyendo demencias primarias de tipo degenerativo, demencias de origen vascular y demencias secundarias, como las causadas por traumatismos, trastornos metabólicos, infecciones,

tumores y sustancias tóxicas, entre otros. También existen formas de clasificar las demencias según sus características neuropsicológicas e imágenes en demencias corticales y subcorticales. La progresión del trastorno neurocognitivo mayor puede dividirse en etapas, que se evalúan objetivamente mediante la Escala de Deterioro Global (GDS). Estas etapas van desde la fase prodrómica, que presenta síntomas inespecíficos y muy leves, hasta las etapas más avanzadas con una mayor alteración funcional del cerebro. La velocidad de cambio funcional en los pacientes con demencia tiene una gran repercusión en la sociedad moderna, ya que cada década se observa un aumento en la población de adultos mayores, lo que conlleva una mayor demanda económica y de atención, especialmente debido al predominio de enfermedades crónicas degenerativas².

El grupo de personas que presenta síntomas iniciales de cambios cognitivos que superan lo esperado para su edad, pero que no afectan las actividades de la vida diaria, se define como trastorno neurocognitivo menor o deterioro cognitivo leve (DCL). No todas las personas con diagnóstico de DCL desarrollan demencia; sin embargo, el diagnóstico de DCL se asocia con una mayor probabilidad de progresar hacia un síndrome clínico dentro del rango de demencia en comparación con las personas cognitivamente sanas.

En particular, el DCL de subtipo amnésico se considera una etapa intermedia entre el envejecimiento cognitivo normal y la demencia, con una amplia variación en la tasa de progresión anual. Se estima que entre el 4% y el 31% de las personas con DCL pueden progresar hacia demencias degenerativas como EA³. Se han propuesto varias medidas clínicas, neuroimágenes y biomarcadores relacionados con la evolución del DCL, como los niveles de amiloide- β y tau fosforilada en el líquido cefalorraquídeo, entre otros.

La velocidad de los cambios cognitivos a lo largo de este proceso degenerativo cerebral es muy variable. Por esta razón, es importante contar con una historia clínica precisa, verificada por

familiares o cuidadores, que proporcione información para identificar los criterios diagnósticos del DCL. Las características conductuales o funcionales particulares nos permiten precisar el diagnóstico en conjunto con los estudios y evidenciar las causas relacionadas con el inicio, la trayectoria, el patrón de cambio neuropsicológico a lo largo del tiempo y la naturaleza de los síntomas cognitivos.

1.1. *Demencias degenerativas*

En el caso de los trastornos neurocognitivos mayores de tipo degenerativo, se asocian con proteinopatías de origen poligénico, lo que implica la interacción de múltiples factores intrínsecos, incluyendo diferentes polimorfismos genéticos, con factores externos como el ambiente, la nutrición y la exposición a diversos tóxicos. Esto se conoce como la epigenética de la enfermedad. Estas interacciones pueden llevar a modificaciones fisiopatológicas en proteínas específicas del cerebro, lo que altera la función y el metabolismo neuronal o de la microglía en particular, así como la activación cerebral en general.

De todas las demencias de origen degenerativo, la más frecuente es la EA, que se asocia con la acumulación de beta-amiloide y cambios en la proteína tau como parte de una amiloidosis cerebral y alteraciones en el metabolismo cerebral. Otras proteinopatías cerebrales conocidas incluyen la demencia frontotemporal (DFT), la degeneración corticobasal (DCB), la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la demencia de cuerpos de Lewy (DCLw), la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (DEP) y la atrofia multisistémica (AMS), entre otras, que se relacionan con cambios en las proteínas sinucleína, tau o priones⁵.

En la actualidad, se utilizan diferentes biomarcadores para el diagnóstico de EA: a) biomarcadores que reflejan factores de riesgo vascular, disminución del flujo sanguíneo cerebral en pruebas de neuroimagen con depósito de beta-amiloide en el cerebro (a través del líquido cefalorraquídeo o el plasma, y también se puede observar beta- amiloide fibrilar mediante tomografía por emisión de positrones), y b) biomarcadores que reflejan daño neuronal, como los niveles y cambios en las proteínas tau y p-tau, así como cambios estructurales y funcionales cerebrales, como la atrofia del hipocampo y la corteza entorrinal mediante resonancia magnética. Sin embargo, el riesgo individual de desarrollar EA está determinado por las interacciones entre factores genéticos, ambientales, nutricionales y demográficos⁴. Los cambios clínicos del daño cerebral pueden evidenciarse en pruebas de evaluación neuropsicológica que permiten monitorear el trastorno neurocognitivo. Por ejemplo, se ha encontrado que el 88% de los pacientes con DCL que progresaron a demencia con cuerpos de Lewy presentaron alteraciones en la atención y las habilidades visoespaciales en la línea base, y el 99% de los que desarrollaron EA presentaron deterioro de la memoria en la línea base⁵.

En el ámbito clínico, se ha establecido una asociación entre determinados factores y la aparición y evolución diferencial de las enfermedades degenerativas. Entre estos factores, se destacan aquellos relacionados con el riesgo vascular, tales como la hipertensión arterial (HTA), las dislipidemias (DLP) y la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM). La implementación de un seguimiento médico riguroso y metódico de estos factores posibilita la modificación de la progresión de las patologías cerebrales, al tiempo que contribuye a la reducción de la duración de la discapacidad asociada.

1.2. *Deterioro cognitivo vascular*

La Guía de Clasificación del Deterioro Cognitivo Vascular (VICCCS, por sus siglas en inglés) define el deterioro cognitivo vascular (DCV) como la presencia de déficits clínicamente significativos en al menos un dominio cognitivo, lo suficientemente graves como para causar una alteración significativa en las actividades de la vida diaria. El segundo criterio principal para el DCV es la presencia de signos de enfermedad cerebrovascular (ECV) en pruebas de imagen.

La forma más grave de DCV es la demencia vascular (DVa)⁶. Además, se ha establecido que la demencia y el ictus comparten los mismos factores de riesgo, y la presencia de un ictus duplica la probabilidad de desarrollar demencia. El riesgo de demencia posterior a un ictus depende de la edad, la carga y ubicación de la lesión del ictus, así como de la vulnerabilidad y reserva cerebral. En la actualidad, existen cuatro subtipos principales de DVa:

- a. Demencia post-ictus (DPI), se manifiesta dentro de los seis meses posteriores a un ictus.
- b. Demencia vascular isquémica subcortical (DVaIS).
- c. Demencia multiinfarto (cortical).
- d. Demencia mixta (EA y ECV).

Las manifestaciones clínicas en pacientes con DCV pueden estar relacionadas con el tamaño de las lesiones cerebrales, que varían según el territorio cerebral más afectado⁷. Sin embargo, se observa con mayor frecuencia deterioro en las funciones ejecutivas y en la velocidad de procesamiento en las pruebas neuropsicológicas. Para el diagnóstico de DCV, es fundamental contar con imágenes cerebrales que muestren:

- a. Atrofia cerebral, que incluye estimaciones de la atrofia general, el tamaño de los ventrículos y la atrofia del lóbulo temporal medial.
- b. Hiperintensidades de sustancia blanca (HSB) evaluadas mediante escalas

semicuantitativas.

- c. Infartos, incluyendo el número, tamaño estratificado en infartos grandes (> 1 cm) y pequeños (3 a 10 mm), y la localización.
- d. Hemorragias, incluyendo el número, tamaño estratificado en hemorragias grandes (> 1 cm) y pequeñas (< 1 cm), y la localización.

Además, es común encontrar alteraciones anatomopatológicas mixtas neurodegenerativas y cerebrovasculares en la mayoría de las personas de mayor edad (i.e., > 75 años) que fallecen con demencia, lo que evidencia la contribución vascular a la demencia de cualquier origen. Existen familias con antecedentes de demencia hereditaria asociada a enfermedad cerebrovascular, por lo que los análisis genéticos también son relevantes en este tipo de trastorno cognitivo.

La demencia mixta, que involucra tanto la EA como la ECV, es una forma común de presentación de cambios cognitivos en personas de edad avanzada, especialmente en aquellos mayores de 80 años. Un estudio *post mortem* realizado en pacientes con EA reveló que el 38% de los casos también presentaban infartos lacunares. Esto sugiere que en la población con alto riesgo vascular es probable encontrar patrones cognitivos de tipo mixto⁷. Los estudios patológicos cerebrales han demostrado que pueden coexistir las alteraciones anatomopatológicas de la EA, así como otros trastornos neurodegenerativos, como los cuerpos de Lewy y la enfermedad frontotemporal, con los problemas vasculares. Esto ha llevado a la clasificación de la demencia mixta o de etiología múltiple como el tipo más frecuente de demencia en el envejecimiento.

1.3. Factores de riesgo asociados con el Deterioro Cognitivo (DCV o DCC)

Durante la evaluación de pacientes con trastorno neurocognitivo mayor, es fundamental

identificar los factores relacionados con la ECV y los factores protectores. Entre los factores protectores, se incluyen marcadores asociados con un mayor nivel de reserva cognitiva, como la educación superior, la ocupación, el nivel de actividad cognitiva y física. Además, se ha observado una relación estadísticamente débil, pero significativa, entre la dieta mediterránea, el consumo de café y los AINES como factores protectores.

En cuanto a los factores de riesgo asociados con un mayor riesgo de demencia, especialmente en casos de demencia degenerativa como la EA, se deben investigar los años de padecer hipertensión, el uso de pesticidas, antecedentes de traumatismo craneoencefálico grave, niveles elevados de colesterol en la mediana edad, hiperhomocisteinemia y depresión. Existen factores de riesgo para el desarrollo de trastornos neurocognitivos, aunque su relación estadística es más débil. Estos factores incluyen la exposición a redes eléctricas, el aumento de la ingesta de aluminio en el agua, la diabetes con hiperinsulinemia, la obesidad en la mediana edad y la presencia de anemia crónica. Además, ser diabético se ha relacionado con un mayor riesgo de patología cerebrovascular.

Se ha establecido una relación entre la HTA, los niveles elevados de colesterol en suero en la mediana edad, la obesidad asociada con una dieta hipercalórica en la mediana edad, la resistencia a la insulina, la presencia de aterosclerosis y los factores de riesgo genéticos vasculares con una mayor carga de amiloide en el cerebro en comparación con aquellos individuos que no presentan estos factores de riesgo⁸.

La variante del gen de apolipoproteína E4 (APOE 4) se ha asociado como un factor de riesgo genético para la EA, especialmente en mujeres, aunque su relación con la enfermedad cerebrovascular vascular (DCVa) es menos clara y requiere más investigación¹⁵.

Otros factores importantes por considerar en estos pacientes son aquellos asociados con una

mayor conversión de cambios cognitivos leves a etapas clínicas de demencia. Estos factores incluyen la edad avanzada, la presencia de al menos un alelo de APOE 4, reducción del área del hipocampo, puntuaciones bajas en pruebas de memoria viso espacial, orientación y lenguaje, dificultades en la ambulación, subtipo amnésico multidominio, eventos vasculares con DCL y antecedentes familiares de demencia de primer grado. Los factores de riesgo vascular que están directamente relacionados con disfunción vascular y cambios funcionales a nivel de la unidad neurovascular incluyen alteraciones en el flujo sanguíneo, permeabilidad de la barrera hematoencefálica y suministro de nutrientes al cerebro.

La HTA en conjunto con la edad es el principal factor de riesgo para desarrollar un infarto cerebral silente (ICS), aumentando el riesgo en 2.3 veces⁸. Las isquemias cerebrales también tienen consecuencias cognitivas, incrementando el riesgo de progresar hacia un DCL y duplicando el riesgo de padecer demencia. El déficit cognitivo relacionado con la HTA suele ser sutil y afectar múltiples dominios neuropsicológicos, incluyendo el aprendizaje, la memoria, la atención, el razonamiento abstracto, la flexibilidad mental y las habilidades psicomotrices y visuoespaciales. También puede producir déficits en el pensamiento abstracto y la formulación de objetivos dentro de las funciones ejecutivas⁹.

El envejecimiento y su relación con la HTA conllevan a una pérdida de elasticidad en las paredes arteriales y rigidez vascular. Además, la aterosclerosis cerebral se asocia con un aumento en el depósito de amiloide en el cerebro envejecido¹¹.

Las dislipidemias son factores de riesgo conocidos para la aterosclerosis y se relacionan con enfermedades como la cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica y enfermedad renal crónica. Estos factores de riesgo ateroscleróticos incluyen el aumento de la homocisteína, el fibrinógeno elevado y el tabaquismo.

La DM también es un factor de riesgo vascular, y la resistencia a la insulina con una alta concentración periférica puede disminuir la concentración de insulina cerebral, lo cual puede afectar el aclaramiento de amiloide. El estado proinflamatorio asociado con la hiperglicemia también puede ser parte de los mecanismos que afectan la cognición.

La progresión de enfermedades cerebrales de origen diverso está relacionada con alteraciones en los vasos sanguíneos cerebrales, tanto grandes como pequeños, incluyendo los que afectan la microcirculación de la sustancia blanca subcortical. Estos factores son clave en la producción de la expresión clínica de la disfunción cognitiva¹².

El polimorfismo del gen de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y su actividad fisiológica se ha postulado como un posible factor de riesgo vascular de origen genético para diversas patologías vasculares, como la isquemia miocárdica, arteriopatía periférica y progresión de la nefropatía en pacientes diabéticos¹³. Este polimorfismo, conocido como la variante genética inserción/delección (I/D) del gen ECA, está relacionado con los cambios de actividad cerebral de la ECA, sus efectos vasculares y el nivel de óxido nítrico. La combinación de esta variación genética de la ECA con la mutación de APOE se ha vinculado con un mayor riesgo de presentar cambios patológicos de depósito de beta amiloide a nivel cerebral.

1.4. Los mecanismos patogénicos en relación con deterioro cognitivo crónico

El cerebro no cuenta con depósitos de energía propios, por lo que aumentos en la demanda energética inducidos por la actividad neuronal se satisfacen mediante un aumento en el suministro de oxígeno y glucosa a través de la circulación vascular cerebral, que posee características específicas de irrigación para proteger el cerebro. Sin embargo, el envejecimiento y la presencia de diferentes patologías pueden afectar la vascularización cerebral, lo que se asocia posteriormente

con disfunción del tejido cerebral y la progresión hacia el deterioro cognitivo crónico (DCC)³. La circulación cerebral se realiza a través de las arterias cerebrales principales, que recorren la superficie del cerebro. Las arterias de la membrana piamadre forman una red anastomótica y entran al tejido cerebral como arterias penetrantes directamente desde el polígono de Willis. Sin embargo, estas arterias penetrantes tienen pocas ramificaciones colaterales. La oclusión de un solo vaso sanguíneo es suficiente para causar una lesión isquémica pequeña llamada infarto lacunar.

Las arterias penetrantes largas son especialmente sensibles a una presión de perfusión baja y se consideran especialmente vulnerables a la insuficiencia hemodinámica. Estas arterias penetrantes están rodeadas por espacios perivascuales conocidos como espacios de Virchow-Robin, los cuales tienen una vía de drenaje conectada a los linfáticos meníngeos. Estos espacios perivascuales están relacionados con varios tipos de células, como macrófagos perivascuales, fibroblastos y otras células cerebrales. A medida que las arteriolas se convierten en capilares, las membranas basales vasculares y gliales se fusionan y el espacio perivascular desaparece. La superficie endotelial de los capilares está cubierta por pericitos y está envuelta por una capa de astrocitos que cubre alrededor de dos tercios del perímetro capilar, formando la barrera hematoencefálica (BHE). Estas células endoteliales son reguladoras importantes del tono vasomotor a través de la liberación de moléculas vasoactivas, como el óxido nítrico (NO), que es un potente vasodilatador.

La BHE limita la entrada de componentes plasmáticos que también pueden ser neurotóxicos, como el fibrinógeno, y de células sanguíneas. Se caracteriza por tener:

- a. Uniones estrechas que sellan las células endoteliales adyacentes.
- b. Una tasa baja de transporte de vesículas endoteliales (transcitosis).

- c. Múltiples variaciones de transportadores moleculares bidireccionales que regulan el intercambio molecular entre la sangre y el cerebro.

Con el envejecimiento, las células endoteliales pueden experimentar diversas alteraciones que afectan el metabolismo celular. Además, la cobertura pericitaria disminuye con la edad, lo que modifica la función de la BHE. Estos cambios en la permeabilidad de la BHE se reflejan en la disfunción de la eliminación del líquido, lo que puede resultar en la acumulación de productos de desecho nocivos que tienen la capacidad de dañar el tejido cerebral. Además, la disfunción endotelial está relacionada con la reducción de la biodisponibilidad de NO, lo cual se relaciona con la disfunción tisular cerebral¹⁶.

En pacientes con demencia vascular (DVa), se han observado reducciones significativas en la dilatación de las arteriolas, especialmente en las arteriolas penetrantes de la sustancia blanca, en estudios *post mortem*. Estos cambios están relacionados con modificaciones en el flujo sanguíneo cerebral y son resultado de factores de riesgo vascular, como la HTA y el envejecimiento. La disfunción y el daño endoteliales causados por los factores de riesgo vascular y la edad pueden llevar a una disfunción neurovascular, un aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y una trombosis microvascular. Además, las células endoteliales disfuncionales pueden secretar factores tóxicos que contribuyen al deterioro de la mielinización.

La lesión de la sustancia blanca debido a la desmielinización, con o sin pérdida axonal, es frecuente en personas con DVa. Sin embargo, esta lesión no es específica y puede ocurrir en el contexto de otras demencias neurodegenerativas, como la EA y la enfermedad de pequeños vasos (EPV). La EPV engloba una variedad de hallazgos anatomopatológicos, como infartos pequeños, infartos microscópicos, microhemorragias, arteriosclerosis y aterosclerosis intracraneal.

Características importantes de la EPV son los espacios perivasculares agrandados y la palidez de la sustancia blanca, los cuales son prevalentes en el envejecimiento cerebral.

Los infartos están presentes en alrededor del 50% de las personas de mayor edad, y se cree que desempeñan un papel clave en la progresión del deterioro cognitivo, pudiendo estar asociados a diversos problemas degenerativos cerebrales barrera hematoencefálica¹⁷.

1.5. Situación del Deterioro Cognitivo en Latinoamérica, Costa Rica y epidemiología de enfermedad en el mundo

El envejecimiento de la población mundial, especialmente en América Latina, es un fenómeno que presenta desafíos significativos. Se proyecta que el grupo de personas de 60 años y más aumentará considerablemente en tamaño entre los años 2000 y 2060, lo que tendrá implicaciones en diversas áreas como el seguro médico, los sistemas de atención de salud, la tecnología médica, las pensiones, los ahorros, las transferencias intergeneracionales y la lucha contra la pobreza²². Sin embargo, se considera que los sistemas de salud y seguridad social en Costa Rica y América Latina no están preparados para enfrentar este reto.

La demencia, siendo una causa importante de morbilidad, discapacidad y mortalidad, se convierte en un problema de salud pública con repercusiones significativas en distintos niveles de atención. Se estima que actualmente existen más de 40 millones de personas con demencia en el mundo, y se espera que esta cifra se duplique cada 20 años, afectando principalmente a los países en vías de desarrollo. Con un pronóstico de 100 millones de personas con demencia para el año 2050, esta enfermedad representa un gran desafío para los pacientes, cuidadores, sistemas de salud y la sociedad en general. Cada año aparecen alrededor de 4.6 millones de nuevos casos de demencia en el mundo, lo que equivale a un caso nuevo cada 7 s²².

Según el informe mundial sobre la EA, se espera un aumento progresivo del doble de personas afectadas cada 20 años. Para el año 2040 se estima que habrá 81.1 millones de personas con esta enfermedad, y la mayoría de ellas estarán en países en vías de desarrollo. En países desarrollados, la prevalencia de demencia en personas mayores de 65 años oscila entre el 6% y el 9%²².

En Latinoamérica, la prevalencia de demencia varía entre el 4% y el 8.2% en diferentes ciudades, como Montevideo (Uruguay), Lima (Perú), Sao Paulo (Brasil), Maracaibo (Venezuela) y La Habana (Cuba). En Colombia, la prevalencia de demencia en personas mayores de 50 años se encuentra entre el 1.3% y el 5.4%, mientras que un estudio en mayores de 65 años en la ciudad de Neiva reportó una prevalencia del 23%.

En México, la prevalencia de demencia en la población de adultos mayores es del 8.6% en áreas urbanas y del 8.5% en áreas rurales, ajustándose a un 7.4% y 7.3% respectivamente cuando se considera la edad, el género y el área de residencia¹⁰.

En Costa Rica, la población de adultos mayores representa actualmente alrededor del 9% del total de habitantes, y se espera que para el año 2025 esta cifra aumente en aproximadamente un 20%. Según los datos nacionales publicados en el Informe de Prevalencia, con el proyecto de Detección Temprana de Enfermedades Neurodegenerativas, se ha detectado un 4.1% de diagnósticos de demencia en la población en general, y un 8% de deterioro cognitivo leve². Además, los resultados del proyecto CRELES indican que aproximadamente el 18% de los adultos mayores califican para un grado de deterioro cognitivo, de los cuales el 51.8% muestra deterioro cognitivo moderado y el 14.2% muestra deterioro cognitivo severo²³.

Se estima que la prevalencia de la demencia aumenta con la edad avanzada, y se sabe que alrededor del 7% de las personas mayores de 65 años y el 30% de los mayores de 80 años la

presentan. En cuanto a los factores de riesgo vascular en Costa Rica, se ha determinado que la prevalencia de HTA diagnosticada presenta un mayor crecimiento en el grupo etario de 65 años y más, con un 66.4% en el grupo masculino y un 72.8% en el grupo femenino. Además, se ha observado que las personas con presión arterial normal, pero con una vida sedentaria tienen un mayor riesgo de desarrollar HTA, entre un 20% y un 50%. Se estima que el 60% de las personas con HTA también tienen sobrepeso.

Estos datos indican la importancia de abordar adecuadamente los factores de riesgo vascular y promover el diagnóstico temprano de enfermedades neurodegenerativas, como la demencia, en Costa Rica. El crecimiento de la población de adultos mayores y la prevalencia de condiciones como la HTA plantean desafíos significativos para el sistema de salud y requieren políticas y estrategias específicas para brindar una atención adecuada a esta población en crecimiento.

2. *Aspectos de la Enzima Convertidora de Angiotensina*

2.1. *La enzima convertidora de angiotensina (ECA -1 y ECA-2)*

La Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA) es una proteína que desempeña un papel importante en la regulación de la presión arterial a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Sin embargo, también tiene múltiples funciones metabólicas y se ha estudiado su relación con la fertilidad, la inmunidad, la hematopoyesis y enfermedades como la obesidad, la fibrosis y la EA. La ECA es una enzima transmembranal que se encuentra ampliamente distribuida en la superficie endotelial y las células epiteliales. Es producida por el endotelio de los tejidos somáticos y consta de dos dominios catalíticos activos, uno en el extremo N-terminal y otro en el extremo C-terminal. La clivación del dominio C-terminal genera la carboxipeptidasa soluble, que convierte la angiotensina I en angiotensina II, mientras que ambos

dominios participan en la hidrólisis de los péptidos vasodilatadores llamados bradiquininas¹⁹.

La ECA forma parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y desempeña un papel en la regulación del sodio, la presión arterial y el tono vascular. Además, juega un papel importante en el sistema kallicreína-kinina (KKS), que también está relacionado con la inflamación y el control de la presión arterial.

Existen dos isoformas de esta enzima: a) la forma somática (sECA), que se encuentra en células endoteliales, epiteliales y neuronales, y b) la forma testicular (tECA), que se encuentra en células germinales. Estas isoformas difieren en su masa molecular y cumplen diversas funciones. La forma somática tiene un peso molecular de 170 kDa y consta de dos regiones extracelulares homólogas, cada una con un sitio activo. La forma germinal, por otro lado, tiene un peso molecular de 100 kDa y solo tiene una región extracelular y un sitio activo

Estas dos isoformas se generan a partir del mismo gen, pero tienen diferentes promotores y se generan dos ARNm diferentes mediante un proceso de edición alternativa del ARN. El transcrito del ARNm de la forma somática (sECA) se genera desde el exón 1 al 26, pero se elimina el exón 13. En el caso del ARNm de la forma germinal (gECA), se transcribe desde el exón 13 al 26¹⁹.

El gen de la proteína ECA se encuentra en el cromosoma 17 (17q23) y consta de 26 exones y 25 intrones. La ECA somática, también conocida como ECA tipo 1 (ECA-1), es una enzima convertidora de angiotensina que se encuentra principalmente en las células endoteliales pulmonares, pero también está presente en otros tejidos. Su función principal es catalizar la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, un potente vasoconstrictor, a través de la vía clásica del SRAA. Además, la ECA somática inactiva la bradiquinina, un potente vasodilatador, generando un metabolito inactivo conocido como bradiquinina 1-5. La bradiquinina forma parte del KKS, que también está involucrado en la regulación de la presión arterial²⁴.

La ECA somática juega un papel destacado en la regulación de la presión arterial al promover la vasoconstricción a través de la producción de angiotensina II y la degradación de la bradiquinina. Esta enzima ha sido relacionada con diversas enfermedades y condiciones, como la aterosclerosis, la HTA, el infarto de miocardio (IM) y el accidente cerebrovascular (AVC). Se ha sugerido que la ECA somática puede ser un indicador de estas enfermedades y podría estar involucrada en su desarrollo²⁶.

Además de su papel en la regulación de la presión arterial y su relación con enfermedades cardiovasculares, la ECA somática ha sido objeto de estudio en relación con enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson, la depresión y la EA²⁹. También se ha investigado su posible implicación en patologías metabólicas como la diabetes mellitus (DM). Estos estudios han explorado la asociación entre la ECA somática y estas enfermedades, pero aún se requiere más investigación para comprender completamente los mecanismos y las implicaciones clínicas.

En cuanto a la relación entre el SRAA y el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina, hay evidencia que sugiere que este sistema puede tener una acción moduladora en el metabolismo de la glucosa y estar involucrado en la aparición de la resistencia a la insulina. Sin embargo, es importante destacar que la relación entre el SRAA, el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina aún está siendo investigada y se requiere más estudio para comprender completamente estos mecanismos³¹.

Es cierto que existen estudios que han investigado la relación entre la ECA y la EA. Estos estudios han encontrado que los individuos diagnosticados con EA tienen una mayor actividad de la ECA en el hipocampo y el córtex temporal en comparación con aquellos que no tienen este diagnóstico. Esto sugiere que la actividad de la ECA puede estar involucrada en la fisiopatología de la EA y la degradación del péptido β -amiloide a nivel cerebral¹⁸. Además, se ha relacionado la

acción de la ECA sobre la proteína precursora de amiloide (APP), que está involucrada en la formación de los péptidos amiloides que se depositan en las placas características de la EA.

En el año 2000, se descubrió una nueva variante de la ECA llamada ECA-2, que actúa en una vía no clásica del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La ECA-2 convierte la angiotensina II (ATII) en angiotensina 1-7 (AT1-7), lo cual tiene efectos de vasodilatación, natriuresis, aumento de la producción de NO y efecto antiinflamatorio. La ECA-2 tiene una distribución más restringida que la ECA, ubicándose principalmente en el corazón, riñón y testículos, pero también se ha demostrado su expresión en el pulmón y el sistema gastrointestinal³¹. Recientemente, ha surgido un gran interés en la ECA-2 debido a su relación con la proteína Spike del virus SARS-CoV-2, que causa la enfermedad del COVID-19. Se ha evidenciado que el virus se une a los receptores de la ECA-2 para ingresar a las células humanas. Sin embargo, es importante destacar que la relación entre la ECA-2 y el COVID-19 aún está siendo investigada y se requiere más estudio en este campo³¹.

Aunque se han realizado avances en la comprensión de las funciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la ECA y su variante ECA-2 en el organismo humano, todavía existen aspectos que no se comprenden completamente, especialmente en relación con sus efectos en el cerebro. Por lo tanto, se necesita continuar realizando estudios clínicos para obtener un mayor entendimiento de estos mecanismos y su implicación en diversas enfermedades.

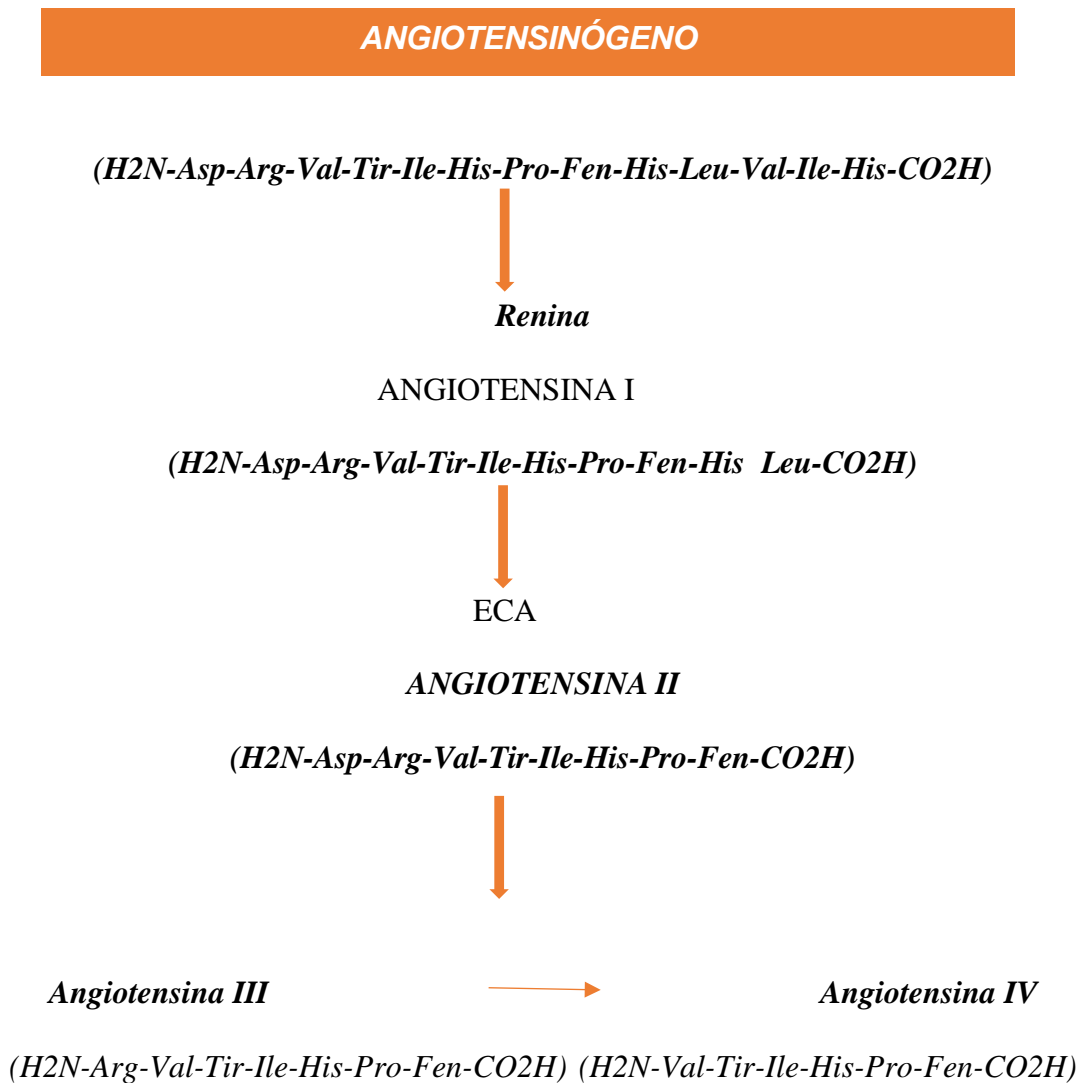
2.2. *Funciones del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)*

El SRAA es de gran importancia fisiológica, ya que desempeña un papel vital en la salud vascular y la función renal normal. Regula la homeostasis hidroelectrolítica, la filtración glomerular, la actividad tubulointersticial, el balance corticomedular y la reabsorción y secreción de aniones, entre otras acciones. Sin embargo, una estimulación excesiva de este sistema puede

tener graves efectos negativos en la dinámica vascular y las relaciones vasculotisulares, lo cual es un elemento clave en la patogenia de la hipertensión arterial¹². El SRAA se puede dividir en dos partes según su origen y sitio de acción:

- a. SRAA endocrino-renal o sistémico: La angiotensina II (Ang II) generada en este sistema tiene como principales blancos al riñón, las glándulas suprarrenales y los vasos sanguíneos. También afecta al corazón, el cerebro y las células sanguíneas. Este sistema está implicado en la regulación hormonal de la presión arterial, así como en la resistencia y el tono vascular
- b. SRAA paracrino o autocrino: Estas funciones se llevan a cabo localmente o en regiones específicas y se denominan también sistemas locales o tisulares. Se ha encontrado la presencia del SRAA en el corazón, los vasos sanguíneos, el cerebro, el riñón y las glándulas suprarrenales. Su acción consiste en la liberación local de factores de crecimiento, la liberación de citocinas, la acción en las sinapsis neuronales y la apoptosis celular¹². El SRAA es un sistema hormonal complejo y multifuncional que desempeña un papel esencial en la regulación de la presión arterial, el tono vascular y la homeostasis hidroelectrolítica. Su disfunción puede tener consecuencias graves, como la hipertensión arterial, y su actividad no se limita solo al sistema endocrino-renal, sino que también se extiende a nivel local en diversos tejidos y órganos del cuerpo.

Figura 1.
Esquema del sistema renina-angiotensina-aldosterona.



Fuente: Coto E (2001). *Polimorfismos del gen de la ECA y enfermedad cardiovascular.*

La ECA es una dipeptidil-carboxipeptidasa que desempeña un papel crucial en la formación de angiotensina II (Ang II). La ECA actúa sobre la angiotensina I (Ang I), una molécula compuesta por diez aminoácidos, rompiendo el enlace entre la fenilalanina y la histidina, lo que da lugar a la formación de Ang II, un octapéptido (Figura 2). La producción de Ang II se inicia con la liberación de la proteína renina, que se produce en las células yuxtaglomerulares de los riñones en respuesta a la disminución de la presión y el flujo sanguíneo renal.

El angiotensinógeno, una globulina sintetizada en el hígado circula en el plasma y es la molécula precursora de la Ang I. La renina actúa sobre el angiotensinógeno, rompiendo el enlace entre los aminoácidos leucina y valina, lo que da lugar a la formación de Ang I, un decapeptido. La conversión de Ang I a Ang II por medio de la ECA ocurre principalmente en los pulmones cuando la sangre pasa por ellos, aunque también puede haber conversión en otras partes del cuerpo²¹. La Ang II se metaboliza rápidamente en los humanos, con una vida media de 1 a 2 minutos, mediante la acción de diversas peptidasas. Una aminopeptidasa elimina el residuo de aspartato del extremo amino, lo que resulta en la formación de un heptapéptido conocido como angiotensina III (Ang III). La eliminación de un segundo residuo en Ang III produce un hexapéptido denominado angiotensina IV (Ang IV). La mayoría de los productos de degradación que se forman son inactivos.

La Ang II ejerce sus efectos principalmente a través del receptor AT1, provocando vasoconstricción sistémica, aumento del estrés oxidativo y desencadenando fenómenos inflamatorios y profibróticos. También estimula la liberación de aldosterona desde la corteza adrenal, lo que promueve la reabsorción de sodio y agua en los segmentos del nefrón sensibles a la aldosterona. Por otro lado, la acción de la Ang II sobre el receptor AT2 produce efectos opuestos, como vasodilatación y efectos antiproliferativos³¹. El gen del receptor AT1 se encuentra en el cromosoma 3 y codifica una proteína con siete dominios transmembranales que está acoplada a la proteína G. Este receptor media la vasoconstricción, la proliferación celular y la secreción de aldosterona, promoviendo los efectos de la Ang II.

En los seres humanos, el receptor AT-2 también está presente y se codifica en el cromosoma X. Al igual que los receptores AT-1, el receptor AT-2 tiene siete regiones transmembranales y actúa a través de la proteína G para activar varias fosfatasa que contrarrestan los efectos de

crecimiento celular y abren los canales de potasio (K⁺), promoviendo efectos opuestos a los del receptor AT-1. El receptor AT-2 se une preferentemente a la angiotensina III (Ang III) en lugar de la Ang II¹⁹.

En cuanto a los efectos fisiológicos, la ECA potencia el efecto hipertensor al convertir la Ang I en Ang II, y también inactiva la bradiquinina, un potente vasodilatador, al estimular la liberación de óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI) y activador del plasminógeno tisular (t-PA). La Ang I no tiene una actividad fisiológica conocida debido a su rápida conversión a Ang II. Por otro lado, la Ang III se ha relacionado con acciones similares e incluso más potentes que la Ang II, pero debido a su corta vida media, sus efectos son menos potentes²¹.

El objetivo principal del sistema RAA es la producción de Ang II, que produce vasoconstricción arterial y aumenta la presión sistólica y diastólica. También actúa directamente en la corteza suprarrenal para aumentar la secreción de aldosterona. Otras acciones incluyen facilitar la liberación de noradrenalina en las neuronas simpáticas posganglionares, contraer las células mesangiales para disminuir el índice de filtración glomerular y aumentar la reabsorción de sodio en los túbulos renales. La Ang II también tiene efectos en el cerebro, donde disminuye la sensibilidad del reflejo barorreceptor, estimula la ingesta de agua y aumenta la secreción de vasopresina y la hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

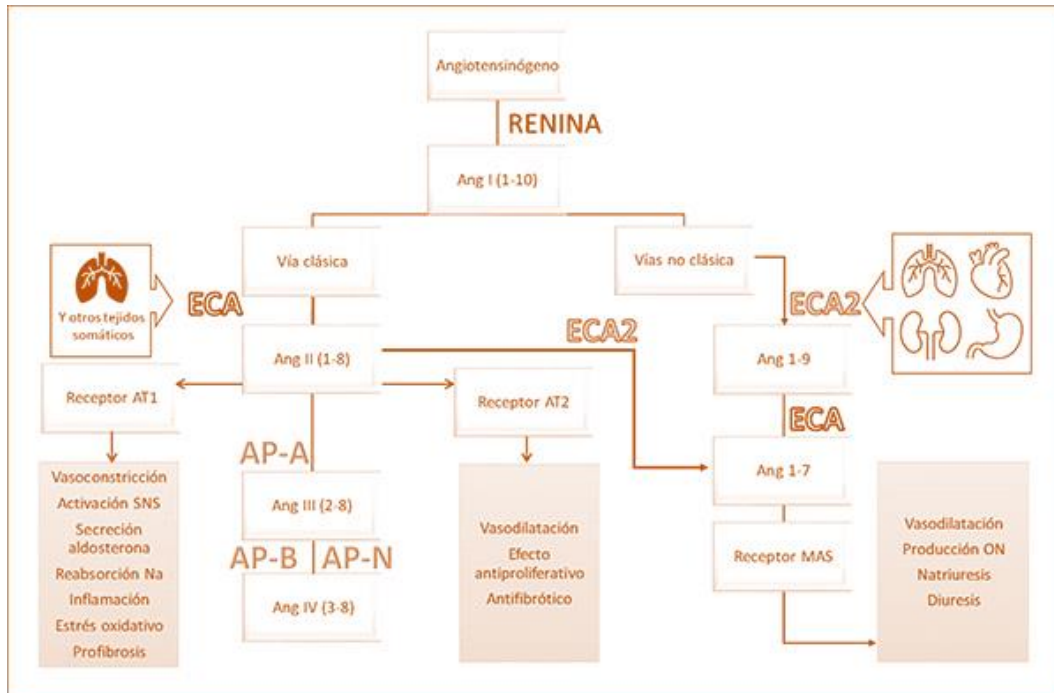
En los últimos años se ha descubierto que el SRAA no se limita solo a la vía clásica que involucra la ECA y la formación de angiotensina II (Ang II). Se ha evidenciado la existencia de otra vía contrarreguladora que funciona de forma independiente y autocrina, conocida como la vía no clásica del SRAA.

En esta vía no clásica, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) desempeña un papel importante. La ECA2 convierte la angiotensina I (Ang I) en angiotensina 1-9 (A1-9), y

posteriormente la ECA clásica convierte la A1-9 en angiotensina 1-7 (A1-7). La A1-7 es un péptido con propiedades vasodilatadoras, lo cual produce un efecto contrario a la vasoconstricción inducida por la Ang II. Además, la A1-7 tiene efectos natriuréticos, aumenta la producción de NO y posee propiedades antiinflamatorias. Este shunt entre la vía de la ECA2 y la vía clásica de la ECA genera un equilibrio en el sistema, favoreciendo la vasodilatación, la eliminación de sodio, la producción de NO y la reducción de la inflamación. Esta vía no clásica del SRAA a través de la ECA2 ha adquirido mayor relevancia debido a su implicación en diversas condiciones patológicas y su relación con la proteína Spike viral del SARS-CoV-2, como se mencionó anteriormente.

El descubrimiento de estas vías sistémicas contrarreguladoras del SRAA ha ampliado nuestra comprensión del sistema y ha llevado a un mayor interés en su estudio clínico y terapéutico.

Figura 2.
Sistema renina angiotensina aldosterona, vías clásicas, no clásica y sus principales acciones.



Fuente: (Rev Chil Ped 2020;91(3):330-338) Ang: Angiotensina. SNS: Sistema nervioso simpático. Na: Sodio. ECA: Enzima convertidora de angiotensina. AP: Antipeptidasa. EcA2: Enzima convertidora de angiotensina 2. ON: Óxido nítrico.

Existe una relación directa entre el sistema renina-angiotensina y el sistema fibrinolítico. La angiotensina II, que es producida por la acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), estimula la producción de inhibidores del plasminógeno, específicamente el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1), en células endoteliales y células del músculo liso. El PAI-1 es un regulador clave de la fibrinólisis, ya que inhibe la activación del plasminógeno y, por lo tanto, limita la degradación del coágulo de fibrina. La inhibición de la ECA, mediante fármacos conocidos como inhibidores de la ECA (IECA), está asociada con una disminución en la concentración plasmática y la actividad del PAI-1. Esto sugiere que el sistema renina-angiotensina puede participar en la regulación del sistema fibrinolítico y, por lo tanto, pueden influenciar en el progreso de la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.

Además, se ha observado que el sistema renina-angiotensina vascular puede participar en la resistencia cerebrovascular y en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral. La ECA, al disminuir los límites de la autorregulación del flujo cerebral, puede influir en el mantenimiento del flujo sanguíneo cerebral en condiciones de cambios en la presión arterial. Esto se ha observado en estudios en ratas normotensas y ratas espontáneamente hipertensas. En humanos, este hecho pudiera explicar la preservación del flujo cerebral a pesar de la reducción de la presión arterial en pacientes con falla cardíaca tratados con inhibidores ECA⁴³.

2.3. *Polimorfismos de ECA*

El polimorfismo más estudiado del gen de la ECA es el polimorfismo de inserción/delección (I/D) en el intrón 16, donde se encuentra una secuencia Alu de 287 pares de bases. Este polimorfismo se denota como rs1799752 en la base de datos del NCBI. El alelo I representa la presencia de la secuencia Alu (inserción) y el alelo D representa la ausencia de la secuencia Alu (delección).

Se ha observado que la presencia del alelo I (inserción) está asociada con niveles más bajos de actividad de la ECA en suero y tejidos, lo que resulta en una disminución en la conversión de la angiotensina I a angiotensina II. Como consecuencia, se produciría una reducción en los niveles de angiotensina II, que es un potente vasoconstrictor. Esto ha llevado a sugerir que la presencia del alelo I puede tener un efecto protector frente al riesgo de padecer un infarto agudo de miocardio (IAM) y otras enfermedades cardiovasculares.

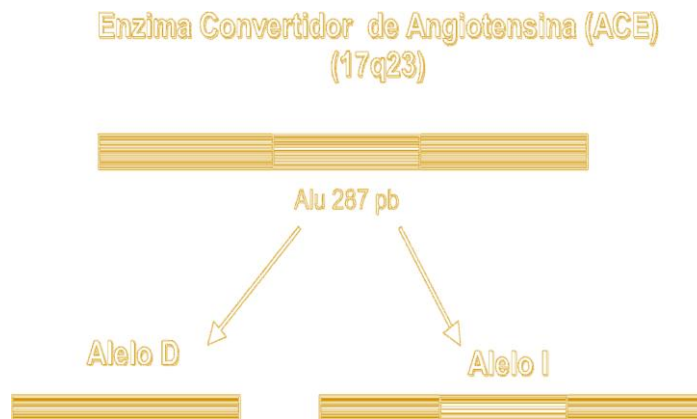
Sin embargo, es importante destacar que los estudios sobre la asociación entre el polimorfismo I/D de la ECA y el riesgo de enfermedad cardiovascular han mostrado resultados

inconsistentes y contradictorios en diferentes poblaciones. La influencia del polimorfismo I/D de la ECA en la salud cardiovascular es compleja y puede estar influenciada por factores genéticos y ambientales adicionales.

Además del polimorfismo I/D, también se han identificado otros polimorfismos en el gen de la ECA. Estos polimorfismos pueden tener efectos diferentes sobre la actividad enzimática y la expresión de la ECA, y pueden estar asociados con variaciones en la respuesta individual a los inhibidores de la ECA y la susceptibilidad a enfermedades cardiovasculares. La investigación sobre estos polimorfismos y su implicación clínica aún está en curso. Sin embargo, la relación entre este polimorfismo y las enfermedades cardiovasculares es compleja y requiere más investigación para comprender completamente su implicación clínica¹³.

Figura 3.

Polimorfismo I/D del Gen ECA.



Fuente: Rev. chil. pediatr. vol.91 no.3 Santiago jun. 2020F. CanoM. GajardoM. Freundlich.Eje Renina Angiotensina, Enzima Convertidora de Angiotensina 2 y Coronavirus.

El polimorfismo I/D del gen de la ECA ha sido ampliamente estudiado en relación con diversas patologías, incluyendo enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, aterosclerosis, diabetes mellitus, enfermedad de Alzheimer, entre otras. Los individuos homocigotos para el alelo D de la ECA tienden a presentar niveles séricos más altos de la enzima ECA y angiotensina II, así como niveles más bajos de bradicinina, un vasodilatador, en comparación con los homocigotos para el alelo I¹⁸.

Se ha observado una asociación entre el alelo D y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, incluyendo enfermedad coronaria, cardiopatía isquémica, re-estenosis post-angioplastia e infarto de miocardio. Además, el polimorfismo I/D se ha relacionado con la hipertensión arterial, aterosclerosis, diabetes mellitus, enfermedad de Alzheimer y otras condiciones. En cuanto al comportamiento de este polimorfismo en la población con deterioro cognitivo, el estudio busca describir su frecuencia en pacientes con deterioro cognitivo comparándola con los reportes mundiales y nacionales de la población en general. Esto permite investigar si existe alguna relación entre este polimorfismo genético y el deterioro cognitivo.

Es importante destacar que la asociación entre el polimorfismo I/D del gen de la ECA y las enfermedades mencionadas es compleja y multifactorial. Además del polimorfismo I/D, otros factores genéticos y ambientales pueden influir en el desarrollo de estas patologías. Se requiere más investigación para comprender completamente el papel de este polimorfismo en la fisiopatología de estas enfermedades y su relevancia clínica en diferentes poblaciones.

2.4. *La ECA y su acción cerebral*

El síndrome demencial vascular, así como degenerativo, son multifactorial y poligenético, donde hay interacción de diversos genes con factores externos (ambientales, nutricionales, factores de riesgo vasculares etc.) capaces de inducir a los cambios fisiopatológicos cerebrales, de interferir con la función y el metabolismo, así como neuronal en particular, como de cerebro en general¹. Las funciones enzimáticas en el cerebro humano están en investigación.

Uno de los factores de riesgo vascular, cual está en estudio en relación con el deterioro cognitivo es el polimorfismo de gen de ECA. Esta variante genética en sus efectos negativos puede estar relacionada con la presencia de cambios funcionales y bioquímicos en varias partes cerebrales, como ya escritos en su acción sobre beta amiloide, posteriormente relacionadas con el desarrollo de deterioro cognitivo. La ECA está hiperexpresada en el hipocampo, córtex frontal y núcleo caudado de pacientes con EA²⁹. Pero al igual como en estudios de otras enzimas con su expresión cerebral, ECA cumple también funciones cerebrales que están descubriendo continuamente. Se ha demostrado que la ECA puede tener efectos muy positivos en el cerebro y la sobreexpresión de esta, se podría elevar la respuesta inmune cerebral y hasta actuar contra células tumorales y las infecciones bacterianas. Las investigaciones en ratones han demostrado los resultados positivos para la EA con su acción sobre la angiotensina cual está presente en los astrocitos, microglía y es necesaria para el mantenimiento funcional de la barrera hematoencefálica que se ve afectado en EA. La actividad de la ECA en el cerebro varía significativamente entre individuos con EA o en pacientes con DCL y controles sanos, demostrando que la ECA inhibe la agregación del péptido beta- amiloide y actúa en la placa de amiloide in vitro, ya que la actividad de conversión de amiloide cerebral de A β 42 en A β 40 en el cerebro humano se relaciona con la actividad de esta enzima³⁴.

A diferencia de la mayoría de las proteasas, la ECA somática de mamífero tiene dos dominios catalíticos. La actividad de conversión de angiotensina está mediada predominantemente por el dominio C-terminal, mientras que la actividad de conversión de A β 42 a A β 40 solo está mediada por el dominio N-terminal¹⁸.

El alelo I de la ECA se asocia con niveles más bajos de ECA en el suero y los tejidos y fue un potente factor de riesgo para la aparición de la EA en algunos estudios genéticos y de grandes metaanálisis. La presencia de este polimorfismo también fue asociada con modulación de inflamación. Hay estudios contradictorios pero un aumento de la frecuencia del alelo I entre pacientes con enfermedad de Alzheimer ha sido descrito por Kehoe et al. Estos autores que analizaron tres poblaciones diferentes y reportaron un aumento de frecuencia del alelo I con los OR que oscilaron entre 1,82 a 2.71 en el grupo de EA.

En un estudio en la población asiática muestra que el alelo I se asoció con una menor puntuación de escala de cambios vasculares de sustancia blanca total relacionados con la edad en comparación con el alelo D (4,83 frente a 5,93, P = 0,013). La puntuación total de la escala de cambios en la sustancia blanca relacionados con la edad fue significativamente menor para el genotipo I / I que para los genotipos I / D (4,37 frente a 5,87, P = 0,009) e I / D + D / D (4,37 frente a 5,91, P = 0,006), sin diferencias observadas entre los genotipos I / I + I / D y D / D (5,08 vs 6,09, P = 0,373), después del ajuste por edad e hipertensión. Un análisis estratificado por sexo demostró que el genotipo I / I se asoció con menos daño vascular de SB que otros genotipos en mujeres, pero no en hombres³⁰.

En el contexto de la población costarricense con deterioro cognitivo leve (DCL), se ha encontrado una frecuencia similar de los alelos I y D, con el genotipo I/D siendo el más frecuente (53,57%), y el menos frecuente fue el Genotipo D / D (19,05%)³⁴. Estos hallazgos destacan la

variabilidad en la expresión y el comportamiento del polimorfismo de la ECA en diferentes poblaciones y géneros. Es necesario realizar más investigaciones para comprender mejor la influencia de este polimorfismo en la fisiopatología del deterioro cognitivo y su relevancia clínica en diferentes contextos.

Capítulo II. Justificación

La demencia es un campo de investigación activo y se están llevando a cabo numerosos estudios para comprender mejor los factores epidemiológicos, genéticos y de riesgo asociados con las enfermedades relacionadas con el deterioro cognitivo. El aumento de la esperanza de vida de la población ha puesto de relieve la importancia de comprender la epidemiología y el impacto de las enfermedades crónicas, incluyendo los trastornos cognitivos, en los sistemas de salud.

El deterioro cognitivo y la velocidad de su progresión pueden ser el resultado de la combinación de diversas condiciones clínicas y factores que generan cambios patológicos en el cerebro, los cuales pueden manifestarse con la alteración de habilidades cognitivas. Estas condiciones clínicas pueden incluir estados depresivos, eventos cerebrovasculares, cambios metabólicos, deficiencias vitamínicas, enfermedades oncológicas, infecciones, entre otros. Cuando se asocian con factores genéticos, estos pueden influir no solo en la génesis del deterioro cognitivo, sino también en velocidad de su progresión y la evolución hacia la demencia.

Los estudios de los factores de riesgo asociados con el desarrollo del deterioro cognitivo en la población costarricense nos permiten comparar los datos a nivel nacional con los reportes a nivel mundial, y evidenciar la relación entre múltiples variables y la salud cognitiva en Costa Rica. Existe un interés clínico en identificar marcadores biológicos de la progresión de las enfermedades cerebrales, de modo que el conocimiento de los factores relacionados con la evolución diferente de la enfermedad cerebral pueda ser útil como medida adicional en el seguimiento de los pacientes, considerando su perfil genético específico.

La investigación en demencia se centra en comprender los factores de riesgo, los aspectos genéticos y las condiciones clínicas asociadas con el deterioro cognitivo. Esta información es crucial para el desarrollo de estrategias de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento de las

enfermedades relacionadas con la demencia, y para mejorar la atención y el seguimiento de los pacientes.

Capítulo III. Propósito

a. Pregunta de investigación

¿Existe una diferencia en la prevalencia de variantes genéticas de polimorfismo ECA I/D en adultos mayores con el diagnóstico de DCC en población costarricense?

b. Objetivo General

Determinar la prevalencia de la variante genética ECA I/D y su asociación con los factores de riesgo vascular con el DCC, en una muestra de adultos mayores costarricenses con deterioro cognitivo crónico de área urbana de San José, que acuden al Hogar de Ancianos Santa María, Moravia, Costa Rica.

c. Objetivos Específicos

1. Describir las características epidemiológicas y clínicas de la población de adultos con DCC del área urbana de San José, acuden al Hogar de Ancianos Santa María, Moravia, Costa Rica.
2. Estimar la prevalencia de polimorfismo de la ECA en los pacientes con DCC.
3. Comparar entre diferentes diagnósticos relacionados con DCC y el polimorfismo.

Capítulo IV. Metodología

a. Diseño

El tipo de diseño de este estudio es observacional, descriptivo, retrospectivo, basado en la recolección de datos provenientes de registros médicos tomados del expediente clínico y de datos recopilados de los pacientes institucionalizados en el Hogar de Ancianos Santa María, Moravia, Costa Rica.

b. Variables del estudio

En este estudio se analizaron variables epidemiológicas, y clínicas. En la Tabla 1 se describen todas las variables que se recolectaron y analizaron.

El presente estudio es parte de un proyecto de investigación inscrito, relacionado con estudios genéticos de factores de riesgo vascular en población con demencia, proyecto inscrito en la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica (N°A6322).

c. Participantes

La población de estudio comprende a todos los pacientes mayores de 60 años que residen en el Hogar de Ancianos Santa María, ubicado en Moravia, Costa Rica. Todos los participantes del estudio contaron con el consentimiento informado, el cual fue aprobado previamente por el Comité Ético Científico, y fue firmado por un familiar o un representante legal autorizado.

Los participantes deben tener un diagnóstico previo de Trastorno Neurocognitivo Mayor antes del inicio de este estudio, el cual se determinará mediante la revisión de su expediente clínico, epicrisis y una entrevista con su cuidador. A todos los sujetos de estudio se les aplicará la escala

de deterioro global (GDS) para confirmar el grado de deterioro cognitivo al momento del estudio. Se utilizaron criterios de inclusión y exclusión para la selección de los participantes:

1) Criterios de inclusión

Los voluntarios debían cumplir todos y cada uno de los siguientes criterios para ser considerados para el estudio:

- a. Rango de edad de 60 años o más.
- b. Diagnosticados con DCC
- c. Pertenecer o estar ingresado en el Hogar de Ancianos Santa María, Moravia, Costa Rica

2) Criterios de exclusión

Los voluntarios no debían cumplir alguno de los criterios siguientes, pues se les excluía del estudio:

- a. Sujetos sin el reporte o datos confiables de las variables a estudiar.
- b. No acceso o disponibilidad a la información del expediente clínico.
- c. Ausencia del consentimiento informado autorizado por un representante legal del sujeto de estudio.
- d. *Procedimientos*

- a. Muestras sanguíneas

A cada sujeto de estudio se le recolectó una muestra de sangre venosa, de aproximadamente 8-10 ml, en tubos con el anticoagulante K3 EDTA. Las muestras fueron debidamente rotuladas y

trasladadas al laboratorio de la Sección de Medicina Molecular de la Escuela de Medicina de la UCR. Posteriormente, se centrifugaron las muestras y se ubicaron en un congelador a una temperatura de -20°C.

b. Estudio Genético

Para realizar el análisis genético, primero se extrajo el ácido desoxirribonucleico (ADN) de las muestras de sangre con K3 EDTA según el método de Miller et al. (20). Posteriormente se realizó la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) convencional. El Polimorfismo ECA I/D, se realizó una PCR de acuerdo a la presencia o ausencia del intron 16 según el protocolo descrito por Rigat¹⁹.

La reacción se llevó a cabo en un volumen final de 25 l, conteniendo 20 ng/μl de ADN; 2X PCR Master Mix de Fermentas a una concentración final de 1X, 0.20 μM de cada iniciador cuyas secuencias son: 5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3' y 5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'.

Las condiciones de la RCP fueron 30 ciclos, a una temperatura de desnaturalización de 94C por 1 min, una temperatura de alineación de 58C por 1 min y de extensión a 72C por 2 min. El producto de RCP fue un fragmento de 190 pb en ausencia de la inserción (alelo D) y un fragmento de 490 pb en presencia de la inserción (alelo I). Los individuos heterocigotos presentaron ambas bandas (I/D).

A las muestras con el genotipo heterocigoto (I/D) se les realizó una segunda PCR, con otro juego de iniciadores, según lo descrito por Odawara et al. ²¹, esto con el objetivo de evitar en el diagnóstico falsos negativos. Las concentraciones de los reactivos de la PCR fueron igual a la primera, sólo la secuencia de los iniciadores fue diferente: 5'-

TGGGACCACAGCGCCCGCCACTAC-3' y 5'-TCGCCAGCCCTCCCATGCCCATAA-3'. El ADN fue desnaturalizado a una temperatura de 94C por 5 min, luego por 30 ciclos a 94C por 1 min, a 67C por 1 min y una temperatura de extensión de 72C por 2 min y un paso final de extensión de 72C por 5 min²¹.

d. Análisis Estadístico

Para el análisis de los datos, se utilizó estadística descriptiva, empleando distribuciones de frecuencia absolutas y relativas para las variables cualitativas, y medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Los datos se analizaron como valores absolutos, medias, desviación estándar o porcentajes. Para el análisis estadístico, se utilizó el programa SPSS versión 16.

Los resultados de los antecedentes indicados previamente, obtenidos a través de la revisión de los datos clínicos y confirmados, se agruparon y analizaron mediante el cálculo de asociación (p).

Para determinar si existe una asociación entre el polimorfismo descrito y los factores de riesgo vascular, se realizó la prueba de χ^2 bajo la hipótesis de independencia para las variables cualitativas. Para la variable edad, se realizaron las pruebas de χ^2 , t-student y análisis de varianza (ANOVA). Los datos nominales fueron analizados con χ^2 para determinar si el comportamiento de las categorías de una variable presentaba diferencias estadísticamente significativas, o con el test de Fisher cuando dos variables eran fijas, en caso necesario. Se consideró significativo un valor de χ^2 con un $p < 0.05$. Además, se determinaron las frecuencias alélicas de cada polimorfismo según la ley de Hardy-Weinberg (HW) y se comprobó si cumplían con el equilibrio propuesto por esta ley mediante la prueba de χ^2 .

e. Consideraciones éticas

Este estudio se llevó a cabo siguiendo las normativas nacionales sobre investigación biomédica y se ejecutó siguiendo las Buenas Prácticas de Investigación. Se realizó una evaluación de riesgo/beneficio en la que se consideró que, al tratarse de un estudio observacional, el mayor riesgo potencial sería la pérdida de confidencialidad. Para mitigar este riesgo, se anonimizó a cada participante mediante un código y, en caso de publicación de los datos del estudio, no se revelarán nombres ni identificaciones de los participantes

Este estudio tiene el potencial beneficio de aclarar dudas en relación con los factores genéticos en el síndrome demencial, lo cual podría implementarse a nivel local para mejorar la comprensión de esta enfermedad.

Debido a la naturaleza observacional del estudio, no se vio afectado el principio de autonomía. Se incluyeron participantes sin discriminación de grupos, lo que mantuvo el principio de justicia. El principio de beneficencia se respetó, ya que existe la posibilidad de un beneficio potencial para la población. Se cumplió con el principio de no maleficencia al llevar a cabo la investigación de acuerdo con la normativa vigente y al reducir al mínimo el riesgo para los participantes, manteniendo la confidencialidad de la información recopilada.

Capítulo V. Resultados

Los resultados se presentan en las siguientes secciones:

a. Factores de riesgo y las características epidemiológicas de los sujetos de estudio:

En esta sección se describen los factores de riesgo y las características epidemiológicas de los participantes del estudio. Se incluyen variables como la edad, el género, la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus y hábito de fumar. Se presentan las distribuciones de frecuencia absoluta y relativa de cada factor de riesgo.

b. Resultados del estudio genético:

En esta sección se presentan los resultados del estudio genético realizado en los participantes. Se incluye el análisis del polimorfismo ECA y se muestran las frecuencias alélicas y genotípicas encontradas.

Tabla 1.
Variables analizadas en el estudio

VARIABLE	DEFINICIÓN	CLASIFICACIÓN	UNIDAD MEDICIÓN
Edad	Número de años del nacimiento	cuantitativa discreta	Años
Género	Femenino o masculino	cuantitativa nominal	masculino femenino
Cantón de residencia	Lugar de residencia según registrado en expediente	cuantitativa nominal	Sitio geográfico (cantón)
Factores	Fumando	cuantitativa nominal	Presencia
Riesgo	Hipertensión		Ausencia
Vascular	Diabetes Mellitus II		
Polimorfismo		cuantitativa nominal	II
ECA I D	Variable		ID
	Genotipo		DD

c. Asociación en los sujetos de estudio de los factores de riesgo:

En esta sección se analiza la asociación entre los factores de riesgo (hipertensión arterial, diabetes mellitus y hábito de fumar) y el polimorfismo ECA en los sujetos de estudio. Se utilizan pruebas estadísticas como el χ^2 para determinar si existe una relación significativa entre estas variables. Se presentan los valores de p y se discuten los hallazgos encontrados.

Cada sección se presenta de manera clara y organizada, utilizando tablas, gráficos y análisis estadísticos pertinentes para comunicar los resultados de manera precisa y comprensible:

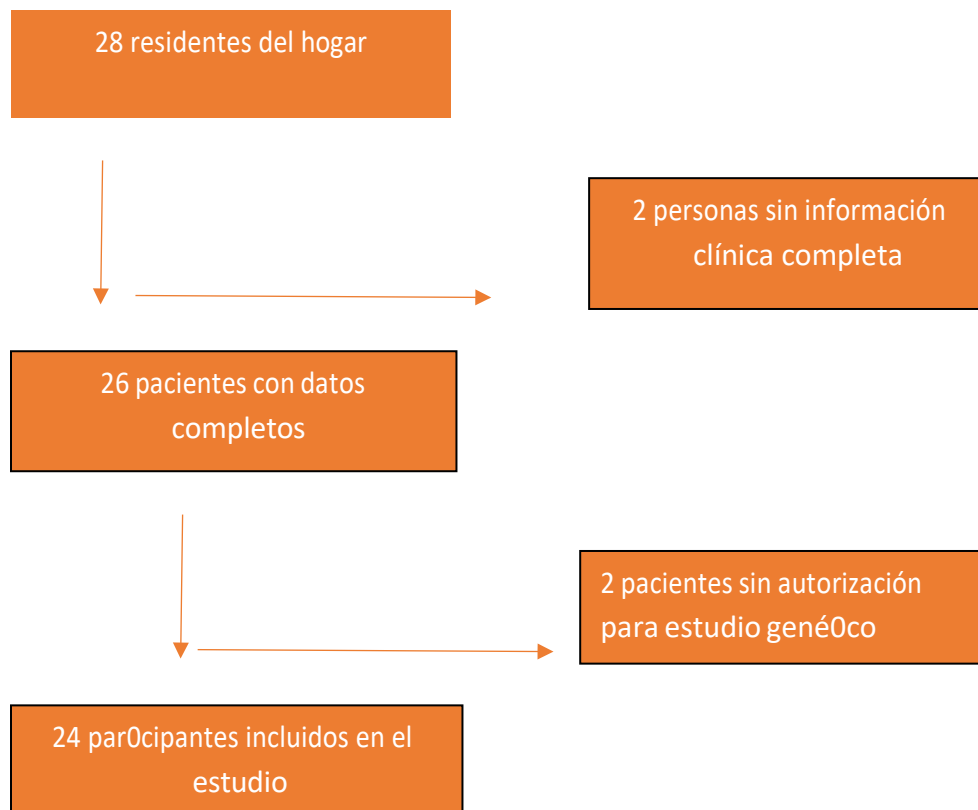
a. Factores de riesgo y epidemiológicos de los sujetos de estudio

Se analizó la totalidad de personas que estaban institucionalizadas en el momento del estudio en la residencia geriátrica privada, Hogar Santa María, ubicado en Moravia, San José, en el área urbana de Costa Rica. Inicialmente, se contó con un número total de 28 personas, pero se logró

obtener la información completa de 26 pacientes. Sin embargo, debido a dificultades para obtener el consentimiento informado y la muestra sanguínea, el número final de participantes incluidos en el estudio fue de 24 adultos mayores de 65 años.

Figura 4.

Simplificación del flujograma de estudios.



Fuente: Elaboración propia, 2023.

En la Tabla 2, se presenta la descripción de las principales características de la población compuesta por los 24 adultos mayores incluidos en el estudio. La edad media de los participantes fue de 83.8 años, siendo el rango de edad entre 80 y 89 años el más representado, con un 41.67% de los participantes. Por otro lado, el rango de edad de más de 90 años tuvo la menor proporción

de participantes, con un 25.00%. En cuanto al género, el 70.83% de los participantes fueron mujeres. En relación con el origen geográfico, se encontró que el 45.83% de las personas provienen de la provincia de San José, seguido de Heredia con un 12.50% y Cartago con un 8.33%. Es importante mencionar que no se contó con participantes de la provincia de Limón. Además, se identificaron 3 casos de pacientes nacionalizados y un residente permanente de origen estadounidense.

Tabla 2.

Características sociodemográficas

Característica Sociodemográfica	Absoluto	Relativo
Edad		
65-79	8	33.33
80-89	10	41.67
90 y mas	6	25
Genero		
Femenino	17	70.83
Masculino	7	29.17
Origen según Registro Civil		
San José	11	45.83
Heredia	3	12.5
Alajuela	1	4.17
Cartago	2	8.33
Puntarenas	1	4.17
Guanacaste	1	4.17
Otros	5	20.83
Causa asociada al DCC		
AVC	16	66.67
EA	3	12.5
EP	2	8.33
DFT	1	4.17
HSD	1	4.17
PSP	1	4.17

Fuente: Elaboración propia, 2023.

La causa asociada al Trastorno Neurocognitivo Mayor (DCC) fue determinada previamente a la institucionalización mediante evaluaciones realizadas por especialistas y confirmada a través de la revisión de epicrisis, historia clínica y entrevistas con cuidadores o familiares para obtener información sobre los antecedentes médicos de trastorno neurocognitivo y la duración de la enfermedad. Además, se tuvieron en cuenta los informes de los estudios de imágenes correspondientes.

En cuanto a las causas asociadas al DCC en los participantes, se encontró lo siguiente: 16 pacientes (66.66%) tenían antecedentes de Accidente Cerebrovascular (AVC), de los cuales el 75% eran mujeres. En segundo lugar, un 12.5% correspondió a la EA, seguido de un 8.3% de los casos relacionados con la Enfermedad de Parkinson (EP). También se registró un caso de demencia frontotemporal (DFT), un caso de deterioro cognitivo asociado a un hematoma subdural (HSD) intervenido quirúrgicamente y un caso de parálisis supranuclear progresiva (PSP).

En cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad cerebral desde el diagnóstico de DCC, se encontró que variaba entre 2 años y 18 años. En un 92% de los casos, el diagnóstico se había realizado 5 años antes del estudio. Se observó que en un 29.1% de los casos, los pacientes sobrevivieron 10 años después del diagnóstico, y se destacó que un paciente había sobrevivido 18 años después del diagnóstico de DCC.

Para cuantificar la presencia de cambios funcionales en los participantes con DCC en el momento del estudio, se utilizó la Escala de Deterioro Global (GDS, por sus siglas en inglés). Los resultados mostraron que la categoría GDS 7 fue la más predominante, presente en un 70.8% de los casos. La categoría GDS 5 fue representada en un 4.17% de los residentes del hogar. Puede consultar la tabla 3 para más detalles sobre los resultados de la Escala de Deterioro Global.

Tabla 3.

Distribución de Escala de GDS de los participantes del estudio

Grado	N°	%
GDS 5 moderado-grave	1	4.16
GDS 6 enfermedad grave	6	25
GDS 7 muy grave	17	70.8

Fuente: Elaboración propia, 2023.

Con relación a los factores de riesgo presentes en los participantes de este estudio, se encontraron los siguientes hallazgos principales, los cuales se detallan en la Tabla 4.

Cuatro sujetos (16.66%) eran fumadores, mientras que el 83.33% restante eran no fumadores. Todos los exfumadores del estudio tenían un diagnóstico de HTA.

Se registró un diagnóstico de HTA en 20 pacientes, lo que representa el 83.33% de los pacientes con DCC. Se observó una predominancia del género femenino en un 65% de los casos. En cuanto al tiempo de diagnóstico de HTA, se obtuvieron diferentes resultados, variando desde 5 hasta 40 años, siendo el 70% de los pacientes hipertensos durante más de 10 años. El promedio de tiempo de padecer hipertensión en el grupo completo fue de 13.9 años.

Se presenta la Tabla 4 para obtener más información detallada sobre los resultados de la presencia de factores de riesgo en los participantes del estudio.

Tabla 4.

Factores de Riesgo y epidemiología de los sujetos con DCC.

Factor de Riesgo	Casos	P=
Hombres	7 (29.1%)	
Mujeres	17 (70.8%)	0.16
Hipertensos	20 (83.33%)	
Sin hipertensión	4 (16.66%)	0.33
Años de ser hipertenso	13.90 ± 9.11	
Fumadores	4 (16.66%)	0.53
No fumadores	20 (83.33%)	
Diabéticos	5 (20.8%)	0.29
Sin DM	19 (79.16%)	
Años de diagnóstico DCC	7.96 ± 4.07	0.87

Fuente: Elaboración propia, 2023.

En cuanto al tratamiento antihipertensivo en los pacientes con DCC, se encontró que el 60% de los casos han mantenido el tratamiento a lo largo de los años de evolución de la enfermedad, mientras que el 40% restante no tenía indicación médica para continuar con el tratamiento.

Con relación a la asociación entre hipertensión arterial y accidente cerebrovascular (AVC), se observó que en el 87.5% de los sujetos con antecedentes de AVC también tenían historia de hipertensión.

En la población estudiada, se encontró que el 20.8% de los participantes padecían diabetes mellitus tipo 2 (DM2), siendo más frecuente en el sexo femenino (60% de los casos). Se observó una estrecha relación entre la DM2 y la historia de hipertensión, ya que todos los pacientes con DM2 también tenían antecedentes de hipertensión.

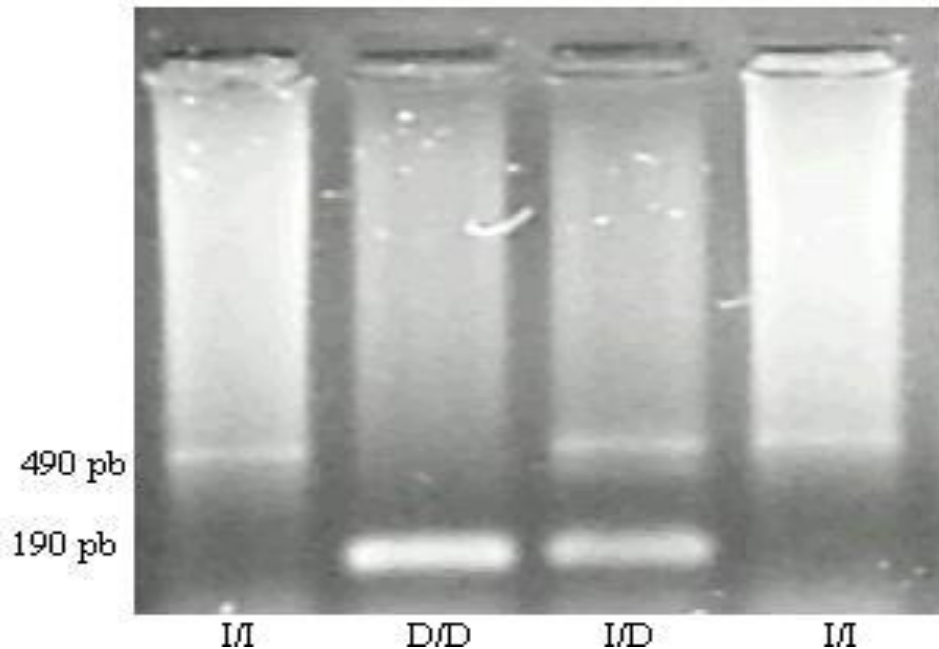
Entre otras patologías reportadas en este grupo de estudio, se encontró un 20.8% de casos con hipotiroidismo y un 25% de casos con diagnóstico oncológico de diferentes orígenes. Ninguno de los participantes presentaba afectación del sistema nervioso central. Se registró la presencia de fibrilación auricular crónica en tres participantes (12.5% de los casos) y el diagnóstico de neumopatía crónica en un 8.3% de los casos.

b. Resultados del estudio genético

El Polimorfismo ECA I/D ECA. En la figura 1, se describe el producto obtenido en la RCP I fue un fragmento de 190 pb en ausencia de la inserción (alelo D) y un fragmento de 490 pb en presencia de la inserción (alelo I). Los sujetos heterocigotos presentaron ambas bandas (I/D) (Figura 5)

Figura 5.

Electroforesis PCR I, Polimorfismo I/D del gen ECA.

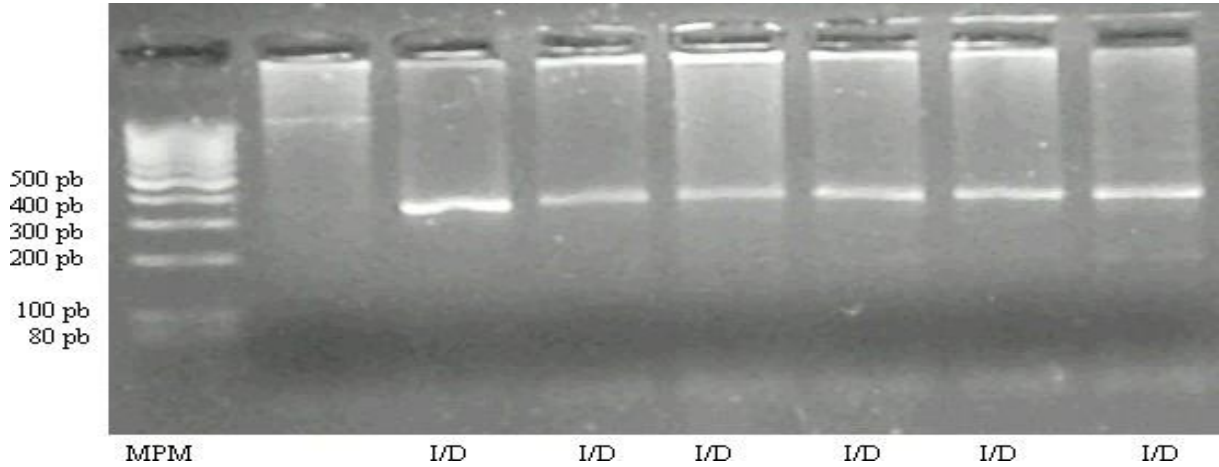


En los canales No. 1 y 4 se observa un fragmento de 490 pb, correspondiente al genotipo I/I. En el canal No. 2 se observa una banda de 190 pb, corresponde D/D. En canal No. 3 se observa el heterocigoto (I/D).

Se cuantificaron a las muestras de los individuos detectados como heterocigotos (I/D), se les realizó una RCP II, para descartar la presencia de falsos negativos. De esta forma, se evidencia una banda de 300 pb para el genotipo heterocigoto (I/D) y para el homocigoto del alelo deleción (D/D) se observó una banda de 200 pb (Figura 6).

Figura 6.

Electroforesis PCR II, Polimorfismo I/D del gen ECA.



En todos los canales se observan un fragmento de 300 pb, correspondiente al genotipo I/D. En el canal No. 1 marcador de peso molecular (MPM) de 100 pb.

De esta forma, se puede observar en la tabla 5 la distribución del polimorfismo de ECA en los 24 participantes del estudio. Se refleja que las muestras obtenidas estaban representadas con polimorfismo ID en un 58.3% y las variantes DD y II se encontraron con un 20.8% cada una de total de examinados.

Tabla 5.

Distribución del Polimorfismo I/D de ECA en la población de estudio.

Polimorfismo	Casos	Hombres	Mujeres
I/I (%)	5 (20.83)	3 (42.85)	2 (11.76)
I/D (%)	14 (58.33)	2 (28.57)	12 (70.58)
D/D (%)	5 (20.83)	2 (28.57)	3 (17.64)

Fuente: Elaboración propia, 2023.

En relación con la distribución del polimorfismo ECA I/D según el género, se encontró que la variante ID fue más frecuente en el sexo femenino, presente en un 70.58% de los casos. En el género masculino, se observó una predominancia de la variante II en un 42.8%, mientras que las variantes ID y DD estuvieron representadas de manera igualitaria, cada una en un 28.57% de los casos. Estos resultados indican que hay una diferencia en la distribución de las variantes genéticas del polimorfismo ECA I/D entre hombres y mujeres en la población estudiada.

- c. Asociación en los sujetos de estudio de los factores de riesgo la relación de HTA, DM y el fumado con el polimorfismo ECA

Según el análisis de los resultados obtenidos sobre la variación genética del polimorfismo ECA en la población con DCC y su asociación con los factores de riesgo vascular, se observaron las siguientes relaciones:

En el grupo de participantes con antecedente de tabaquismo, se encontró una relación con la presencia de la variante ID en el 75% de los casos y la variante II en el 25% de los casos, sin presencia del polimorfismo DD.

En el grupo de participantes con hipertensión arterial, hubo un predominio de la variante ID en el 55% de los casos, al igual que en el grupo de participantes sin hipertensión arterial. Sin embargo, en el grupo de participantes con demencia, pero sin hipertensión arterial, no se encontró presencia de la variante II.

En la población con demencia y diabetes mellitus, se observó la mayor frecuencia alélica de la variante DD, con ausencia del genotipo II. En este grupo, el 40% de los sujetos presentaron demencia y diabetes con el polimorfismo DD, mientras que el 60% presentó el polimorfismo ID.

Estos resultados indican posibles relaciones entre el polimorfismo ECA y los factores de riesgo vascular en la población con demencia, específicamente con relación al tabaquismo, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus.

Capítulo VI. Discusión

En este estudio, se buscó relacionar la presencia de factores epidemiológicos, factores de riesgo vascular y factores genéticos con el deterioro cognitivo crónico y su origen en la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular. Se tomó en cuenta la población de Costa Rica, que se considera una mezcla racial con influencias genéticas de origen africano, indígena y europeo. La herencia genética de origen africano se relaciona con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, como el infarto de miocardio y la hipertensión arterial, mientras que la herencia indígena se asocia con un mayor riesgo de síndrome metabólico³³. Estas enfermedades están relacionadas con el origen del deterioro cognitivo crónico en edades avanzadas.

La Región Central de Costa Rica, donde se realizó el estudio, tiene una alta concentración de adultos mayores, representando el 67% de la población mayor de 65 años. Los participantes del estudio provienen de diferentes provincias de Costa Rica, siendo la provincia de San José la más representada.

La independencia de los adultos mayores en Costa Rica es un desafío para la salud pública. La discapacidad puede afectar hasta el 35% de la población de adultos mayores en general y el 55% de los mayores de 80 años. Las enfermedades discapacitantes que afectan la función cognitiva son la principal razón de institucionalización en residencias geriátricas.

En este estudio, se analizó un grupo de personas de una residencia geriátrica privada, donde la mayoría son mayores de 80 años, principalmente mujeres, y todos tienen un diagnóstico de trastorno neurocognitivo en etapas avanzadas. La evolución de la enfermedad cerebral desde el diagnóstico varía de 2 a 18 años.

El síndrome demencial afecta la funcionalidad global y tiene una evolución progresiva en el tiempo. En este estudio, se utilizó la escala funcional GDS para medir la funcionalidad de los

participantes. Se encontró una estrecha relación entre la institucionalización y una mayor dependencia en las actividades de la vida diaria, ya que todos los residentes de la residencia tenían una puntuación de GDS de 7 en el 70,8% de los casos, lo que indica la necesidad de cuidados más complejos con supervisión y asistencia permanente en estas etapas de enfermedad.

El análisis de los factores de riesgo vascular en los pacientes con deterioro cognitivo mostró que el 83% de los pacientes eran hipertensos. Esto concuerda con los datos de otros estudios en Costa Rica, donde se reporta una alta prevalencia de hipertensión en la población de adultos mayores. La relación entre la hipertensión y los trastornos neurocognitivos en adultos mayores es ampliamente respaldada por evidencia mundial.

El riesgo de desarrollar el daño cognitivo se encuentra relacionado con la hipertensión arterial desde edades medias de la vida hasta los 75 años o más. Sin embargo, para la población mayor de 80 años, la relación entre hipertensión arterial y daño cerebral es inversa. Se ha evidenciado la posibilidad de daño cerebral en mayores de 80 años asociado a bajas cifras de presión arterial, lo cual a su vez se relaciona con una mayor aceleración de la demencia²⁵.

El patrón cognitivo parece invertirse, de manera que los individuos normotensos presentan un peor rendimiento cognitivo que aquellos con hipertensión arterial de leve a moderada. Las cifras tensionales reducidas se han identificado como un predictor del deterioro cognitivo propio de la demencia, especialmente en el grupo de personas de 85 a 94 años.

Con relación a los pacientes con demencia, las cifras tensionales tienden a disminuir una vez que aparece el cuadro demencial. Este hallazgo también fue confirmado en el estudio, donde se observó que el 40% de los hipertensos tratados anteriormente ya no tenían indicación médica para continuar con el tratamiento antihipertensivo. Esto podría estar relacionado con el componente cognitivo-emocional de las cifras de presión arterial, y destaca la importancia de mantener una

vigilancia óptima de la presión arterial y una adaptación cambiante en el tratamiento antihipertensivo en términos de dosis y número de medicamentos.

Además, la relación entre hipertensión arterial y deterioro cognitivo no se limita solo al hecho de ser hipertenso, sino también al tiempo de padecer la enfermedad. En el estudio, los participantes con demencia tenían un promedio de 13,9 años de evolución de la hipertensión, con una duración mínima de 5 años y máxima de 40 años. Este dato resalta la importancia de mantener un rango de presión arterial adecuado a lo largo de toda la vida y durante la progresión del deterioro cognitivo crónico.

En el estudio se observó que todos los pacientes con antecedentes de tabaquismo también eran hipertensos. Existe un efecto sinérgico entre estos dos factores de riesgo, ya que la hipertensión arterial aumenta de manera exponencial el riesgo vascular asociado al tabaquismo. Este hallazgo confirma la relación entre el tabaquismo y la hipertensión, y su posible riesgo en el deterioro cognitivo crónico.

En cuanto al análisis de enfermedades metabólicas, se encontró que el 20,8% de los participantes con DCC presentaban DM. En la población general de adultos mayores en Costa Rica, se reporta una prevalencia de DM del 23,4%, siendo más común en mujeres. Este patrón se mantuvo en la población del estudio con DCC, donde también se observó un predominio del género femenino. Todos los pacientes con diabetes resultaron ser hipertensos, y una cuarta parte de los hipertensos también eran diabéticos. Esta correlación entre DM, HTA y DCC, confirmada en el estudio, resalta una vez más la importancia de mantener un control metabólico adecuado para reducir el riesgo vascular y el daño cognitivo posterior.

Las demencias y los eventos cerebrovasculares comparten factores de riesgo comunes, entre ellos la hipertensión arterial. No es sorprendente que, en pacientes con demencia, como la

enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal, la evolución pueda variar dependiendo de la carga de afectación vascular cerebral, lo que conlleva a un mayor declive cognitivo cuando se combinan con eventos vasculares.

El estudio realizado encontró que el evento cerebrovascular (EVC) fue el diagnóstico más común en los participantes con enfermedad cerebral demenciante, representando el 66,6% de los casos. Además, se observó que el 75% de los pacientes con EVC eran mujeres. Esta asociación entre EVC y deterioro cognitivo crónico es evidente por varias razones.

En primer lugar, el EVC implica una afectación cerebral estratégica en áreas responsables de la función cognitiva. Dependiendo de la ubicación y la extensión del daño cerebral, puede haber una progresión hacia la demencia vascular, que se caracteriza por un deterioro cognitivo sostenido.

En segundo lugar, el EVC puede contribuir al desarrollo y mayor afectación de enfermedades cerebrales degenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (EA). Se ha observado que el EVC desencadena cambios inflamatorios y causa un mayor daño cerebral, lo que puede aumentar el riesgo de desarrollar la EA y acelerar el deterioro cognitivo.

En tercer lugar, el daño cerebral acumulativo a lo largo del tiempo, como resultado de múltiples eventos cerebrovasculares, aumenta el riesgo de declive cognitivo. Cada EVC adicional contribuye a la lesión cerebral y afecta a áreas adicionales del cerebro, lo que lleva a un mayor deterioro cognitivo y un mayor riesgo de desarrollar demencia.

Estos hallazgos respaldan la clara asociación entre el EVC y la demencia, lo que enfatiza la importancia de la prevención y el control de los factores de riesgo vascular para reducir el riesgo de futuros eventos cerebrovasculares. La atención enfocada en la prevención de EVC y la promoción de un estilo de vida saludable puede beneficiar la salud cognitiva y ayudar a prevenir o retrasar la aparición de la demencia asociada con el EVC.

La distribución de los polimorfismos de ECA en los participantes de este estudio fue muy similar a los reportados previamente en la población general costarricense. En la tabla 6, se indica la distribución de los polimorfismos de ECA en la población general costarricense, según lo publicado por Salazar-Sánchez, Hidalgo Rodríguez, y Arauz Chavarría¹³.

Tabla 6.

Distribución alélica de gen ECA en población costarricense.

Frecuencia alélica	Género masculino	Género femenino	OR	P ≤
D	32.2 %	14.2%	2.25(0.25-5.47)	0.078
I	42.9%	10.7%	0.25(0.09-0.64)	0.004

Fuente: Elaboración propia, 2023.

Se considera que la secuencia del alelo I posee una estructura similar a un "silenciador", lo cual puede explicar la asociación del alelo D con el aumento de los niveles de ECA en plasma. Esto a su vez se relaciona con la hipertensión arterial (HTA) y el consecuente aumento del riesgo de enfermedad trombótica. Por otro lado, la presencia del polimorfismo II del gen de ECA puede aumentar el riesgo de desarrollar demencia degenerativa, como la Enfermedad de Alzheimer.

En este estudio, se observó que la distribución de los dos polimorfismos, I/I y D/D, se mantenía de forma similar. La mayoría de los participantes, predominantemente mujeres, portaban la combinación alélica I/D en un 58,3%.

Es importante tener en cuenta que la muestra de pacientes en este estudio fue reducida, y esto se debió a varios factores, como la pandemia. Esto limitó el alcance del estudio y es evidente que, dada la alta frecuencia de la enfermedad, sería beneficioso aumentar el número de participantes en futuras investigaciones para obtener datos más significativos.

Capítulo VII. Conclusiones y recomendaciones

El impacto de las medidas sanitarias adoptadas en nuestro país ha tenido un efecto positivo en el control de enfermedades crónicas y en el tratamiento oportuno, lo que se ha reflejado en un aumento en la expectativa de vida. Sin embargo, esto ha llevado a un cambio en la pirámide poblacional de Costa Rica, con una menor tasa de natalidad y una mayor expectativa de vida. Como resultado, ha habido un aumento en la incidencia y prevalencia de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y demencias.

Este trabajo proporciona una descripción actualizada del papel de los factores de riesgo vascular en la salud cognitiva, incluyendo su relación con las manifestaciones clínicas, la epidemiología, la patogenia y las correlaciones con el polimorfismo de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Se ha observado que la sobreexpresión de ECA y el aumento de los niveles de angiotensina II están relacionados con cambios cognitivos.

La variabilidad genética individual puede desempeñar un papel complejo en las enfermedades cerebrales, especialmente en aquellos pacientes que ya tienen uno o más factores de riesgo vascular clásicos o antecedentes familiares específicos. Es evidente que la enfermedad cerebral es multicausal y que los factores genéticos pueden influir en su aparición o modificar su evolución clínica esperada.

Entre los factores de riesgo clásicos conocidos, la presencia de HTA, especialmente durante un largo periodo de tiempo, y la ocurrencia de un EVC se han relacionado de manera significativa con el deterioro cognitivo. Esto resalta la importancia de controlar factores modificables como la presión arterial y los niveles de glucosa. Además, se debe prestar atención a la hipotensión en personas mayores de 80 años, ya que se ha observado que puede tener un efecto perjudicial en el

cerebro y deteriorar su función. En este estudio, se encontró que la presión arterial tiende a disminuir a medida que avanza el cuadro demencial, lo cual resultó en que el 40% de los hipertensos ya no necesitaban continuar con su tratamiento. Otro dato interesante obtenido en este estudio es que el diagnóstico más común de enfermedad cerebral potencialmente demenciante fue el EVC, que representó el 66,6% de los casos, y hubo un predominio de mujeres en el 75% de los participantes. El EVC fue la causa inicial de los cambios cognitivos observados, así como la acumulación de daño cerebral debido a múltiples eventos.

Es cierto que la variabilidad genética puede desempeñar un papel importante en la evolución de la enfermedad cerebral, y la relación del polimorfismo del gen de la ECA en la población demenciada aún no está completamente clara. En la población de adultos mayores con demencia en nuestro estudio, se observó una distribución similar de los genotipos D/D y I/I. A nivel internacional, se ha demostrado que el genotipo D/D se asocia con enfermedades cardíacas y enfermedades protrombóticas, mientras que el genotipo I/I se relaciona con un mayor riesgo de cambios degenerativos cerebrales.

Sin embargo, se necesita realizar más ensayos con una mayor potencia estadística para comprender mejor la relación de este polimorfismo en la demencia. Es necesario profundizar en el conocimiento de la patogenia vascular en la demencia para desarrollar nuevas intervenciones diagnósticas y terapéuticas. Esto implica un control adecuado y persistente de los factores de riesgo vascular desde edades tempranas, ya que estos factores también influyen en la evolución clínica de las enfermedades degenerativas y vasculares cerebrales.

En resumen, este estudio encontró una relación significativa entre la hipertensión arterial y el deterioro cognitivo crónico en la población de adultos mayores en Costa Rica. También se destacó la importancia de otros factores de riesgo vascular y se exploraron las influencias genéticas en la

población racial mixta de Costa Rica. Estos hallazgos contribuyen al conocimiento sobre los factores que pueden influir en el desarrollo y progresión de la relación entre la hipertensión arterial y los trastornos neurocognitivos mayores.

Capítulo VIII. Referencias

1. Armas, J. Los factores de progresión del deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer. *Revista Habanera de Ciencias Médicas* 2008; 7(4).
2. Leandro, G. Impacto de la terapia de estimulación cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo leve en la Clínica de Memoria del Hospital Nacional de Geriátría y Gerontología. febrero 2007- agosto de 2008
3. Valls, C. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Rev Neurol* 2010; 51(8): 471-480
4. López Pérez-Díaz, A. G. y Jiménez-Jáimez, J. La hipertensión arterial como factor de riesgo para el deterioro cognitivo en la vejez: estudio de revisión. *Psicogeriatría* 2011; 3 (1): 19-28.
5. Rosselli, M. Deterioro Cognitivo Leve: Definición y Clasificación. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias* 2012; 12(1): 151-162
6. Véliz, M., Riffo, B. & Arancibia, B. (2010). Envejecimiento cognitivo y procesamiento del lenguaje: cuestiones relevantes. *Revista de lingüística teórica y aplicada*, 48(1), 75-103.
7. Merino, J.G. & Hachinski, V. Demencia e ictus: la importancia de la patología cerebral coexistente. *Rev Neurol* 2003;36 (01):61-63
8. Castilla, L; Fernández, M; Álvarez; Jiménez, M. Puede el tratamiento de la hipertensión arterial ayudar a prevenir la demencia. *Rev Neurología*. 2013; 56: 91-100
9. Frutos, M., Moltó, J., Morera, J., Sánchez, A., & Ferrer, M. Perfil neuropsicológico del deterioro cognitivo leve con afectación de múltiples áreas cognitivas. Importancia de la amnesia en la distinción de dos subtipos de pacientes. *Rev Neurología* 2007; 44: 455-459
10. Calvó, L., Osuna, M., Gich, J., Eligio, E., Linares, M., & Viñas, M. Características clínicas y demográficas de los casos de demencia diagnosticados en la Región Sanitaria de Girona durante el período 2007-2010: datos del Registro de Demencias de Girona. *RevNeurología* 2012; 54: 399-406
11. Falcon, A. Presión arterial y función cognitiva Unidad de Ictus Sección de Neurología Complejo Hospitalario de Cáceres, 2008
12. Wagner Grau, P. Pathophysiology of hypertension: New concepts. *Rev Peru Ginecol Obstet* 2018; 64(2): 175-184.
13. Salazar, L., Hidalgo, A., & Arauz, J. Polimorfismos del gen de la enzima convertidora de angiotensina y factores de riesgo asociados en pacientes con infarto agudo del miocardio. *Rev. Costarr. Cardiol.* 2009; 11(1).
14. Regalado, P. Vascular risk factors and Alzheimer's disease *Revista Española de Geriátría y Gerontología* 2009; 44: 98-105.
15. Custodio, N. Deterioro cognitivo leve: ¿dónde termina el envejecimiento normal y empieza la demencia? *An. Fac. med.* 2012; 73(4)
16. Hughes, T. & Ganguli, M. Factores de riesgo de demencia en la vejez modificables en las etapas medias de la vida. *Rev Neurol* 2010; 51(5): 259-262
17. Liu, S. A clinical dose of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor and heterozygous ACE deletion exacerbate Alzheimer's disease pathology in mice. *J Biol Chem.* 2019; 294(25): 9760–9770.
18. Coto, E. Polimorfismos del gen de la ECA y enfermedad cardiovascular. *Nefrología*, 21(1): 67-9. 2001.
19. Miller, S., Dykes, D., & Polesky, H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acid Research* 1998; 16: 1215.

20. Odawara, M., Matsunuma, A., & Yamashita, K. Mistyping frequency of the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and an improved method for its avoidance. *Hum Genet* 1997, 100: 163-166.
21. Sosa, A., y Acosta, G. Epidemiología de las demencias. Con acceso en línea en: [hppt//www.geriatria.salud.gob.mx](http://www.geriatria.salud.gob.mx)
22. CRELES - Costa Rica: Estudio de Longevidad y Envejecimiento Saludable. Proyecto N. 828-A2-825
23. Harrison. Principios de medicina Interna. 18 edición. Cap 70: 556-559
24. Williamson, J. D., Pajewski, N. M., Auchus, A. P., Bryan, R. N., Chelune, G., Cheung, A. K. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 321:553–561.
25. Yuan et al. Genetic polymorphism of angiotensin-converting enzyme and hypertrophic cardiomyopathy risk A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017; 96: 48
26. Deterioro cognitivo vascular y demencia. Panel de expertos científicos de JACC. Costantino Iadecola. VOL. 73, NO. 25, 2019
27. Fekih, N. Association between an ACE gene polymorphism and Alzheimer's disease in a Tunisian population. *Ann Gen Psychiatry* 2017; 16: 41
28. Yang, Y. H. ACE gene in Alzheimer's disease. *Tohoku J. Exp. med.* 2008; 215
29. Ping-Song Chou. ACE insertion/deletion polymorphism is associated with cerebral white matter changes in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(6): 945-950.
30. Cano, M., Gajardo, M., Freundlich, F. Eje Renina Angiotensina, Enzima Convertidora de Angiotensina 2 y Coronavirus. *Rev. chil. pediatr.* 2020; 91(3).
31. Lacour, A., & Espinosa, A. Genome-wide significant risk factors for Alzheimer's disease: role in progression to dementia due to Alzheimer's disease among subjects with mild cognitive impairment. *Psychiatry* 2017; 22(1): 153-160
32. Segura, M., Raventós, H., Escamilla, M., & Barrantes, R. Assessment of Genetic Ancestry and Population Substructure in Costa Rica by Analysis of Individuals with a Familial History of Mental Disorder. *Ann Hum Genet.* 2010, 74; 516–524
33. Román, N., Boza, C., Calvo, L., & Flores, A. Frequency of APOE, ACE, MTHFR an CCR5 Polymorphisms in Patients with Mild Cognitive Impairment in Costa Rican Population. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*, 2016; 6(286), 2161-0460.

Anexo 1. Consentimiento informado

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

VICERRECTORIA DE INVESTIGACIÓN

CIHATA

San José, Costa Rica. Tels. (506) 223.1385 Fax (506) 223.1385



CONSENTIMIENTO INFORMADO

(para ser sujeto de investigación)

DETECCION DE POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON TROMBOSIS EN LOS PACIENTES ADULTOS MAYORES CON DEMENCIA

Código o No de Proyecto: 807-A6-322

Investigador Principal: Dra. Alia Kozakova Valchuk,

Nombre del Paciente: _____

A- PROPOSITO DEL ESTUDIO: estimado paciente, o representante legal. Como es de su conocimiento usted o su representado presenta alteraciones mentales con pérdida de memoria, la cual puede originarse por diversas causas como trastornos de la coagulación, formación de coágulos o trombos en áreas importantes del cerebro. Motivo por el cual se le van a realizar una prueba especial de análisis de laboratorio para determinar si Usted presenta una alteración genética que podría ayudar a hacer un diagnóstico más preciso, explicando mejor la causa de su enfermedad. Estos análisis son gratuitos y no van a representar un gasto económico para ustedes y sólo se requerirá una muestra de sangre, y de esta forma participará en un proyecto de investigación que mediante pruebas especiales y estudios genéticos relacionados con este padecimiento que podrían ayudar a un diagnóstico preciso.

B- ¿QUE SE HARA? Este examen especial de ninguna manera va a representar un gasto económico para usted (es) y sólo se requerirá de la toma de una muestra de sangre, la cual será obtenida en el momento de ser referido a nuestro laboratorio o directamente del centro hospitalario donde es atendido.

Si acepto participar en este estudio se me a realizará lo siguiente:

- ◆ Se me tomará una muestra de sangre total (10 ml) para los estudios de la mutación genética relacionada con la formación de coágulos en el cerebro; con una jeringa y aguja nueva, estéril y desechable.
- ◆ Se recolectarán algunos datos e información personal e historia clínica con el fin de completar los hallazgos de laboratorio.

C- RIESGOS: Al participar en este estudio no se expondrá a ningún riesgo, ya que las muestras de sangre se obtendrán al igual que se toma una muestra para otro examen de laboratorio donde todo el material a usar (aguja, jeringas, tubos) es nuevo, estéril y desechable, por lo que no existe riesgo de infección o contaminación, solamente se le podría hacer un morete en el área donde se toma esta muestra.

D- BENEFICIOS: Como resultado de mi participación en este estudio, el beneficio que obtendré será un diagnóstico más preciso para tratar de conocer la causa de estos trastornos mentales y pérdida de memoria, además es posible que los investigadores aprendan más sobre los mecanismos de la demencia y su diagnóstico y este conocimiento beneficie a otras personas en el futuro.

E- He hablado con la Dra. Alia Kozakova Valchuk, médico especialista de GERIATRIA; sobre este estudio y me ha contestado todas mis preguntas, satisfactoriamente. Si quisiera más información más adelante, puedo obtenerla llamando a la Dra Kozakova al teléfono 2257.8122 de 8 am a 4pm de lunes a viernes. Además, puedo consultar sobre los derechos de los Sujetos Participantes en Proyectos de Investigación al CONIS- Consejo Nacional de Salud del Ministerio de Salud al 2223/3594,2223/0333 Ext. 292, de lunes a viernes de 8am a 4pm. Cualquier consulta puede comunicarse a la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica, 2207-5844 ó 2207-5845, de lunes a viernes de 8am a 4pm.

F-Recibiré una copia de esta fórmula para uso personal.

G -Mi participación en este estudio es voluntaria. Tengo el derecho de negarme a participar o a discontinuar mi participación en cualquier momento, sin que esta decisión afecte la calidad de la atención médica (o de otra índole) que requiero.

H-Mi participación en este estudio es confidencial, los resultados podrían aparecer en una publicación científica o ser divulgados en una reunión científica, pero de una manera anónima.

I-No perderé ningún derecho legal por firmar este documento.

CONSENTIMIENTO

He leído o se me ha leído, toda la información descrita en esta fórmula, antes de firmarla. Se me ha brindado la oportunidad de hacer preguntas y éstas han sido contestadas en forma adecuada. Por lo tanto, accedo a participar como sujeto de investigación en este estudio

Nombre, cédula y firma del sujeto fecha

Nombre, cédula y firma del testigo fecha

Nombre, cédula y firma del Investigador que solicita el consentimiento fecha

Anexo 2. Escala de deterioro global (GDS).

Fases evolutivas de una demencia degenerativa. Escala de deterioro global (GDS)

Estadio	Fase clínica	MEC	Comentarios
GDS 1 Ausencia de déficit cognitivo	Normal	30-35	<ul style="list-style-type: none"> No hay deterioro cognitivo subjetivo ni objetivo
GDS 2 Déficit cognitivo muy leve	Normal para su edad.	25-30	<ul style="list-style-type: none"> Quejas subjetivas de pérdida de memoria (nombres de personas, citas, etc.). No se objetiva déficit en el examen clínico. Hay pleno conocimiento y valoración de la sintomatología.
GDS 3 Déficit cognitivo leve	Deterioro límite	20-27	<ul style="list-style-type: none"> Dificultad para recordar palabras y nombres, retener información Pérdida en un lugar no familiar, pierde o coloca erróneamente objetos de valor, rendimiento laboral pobre Déficit en tareas ocupacionales y sociales complejas que generalmente observan familiares y amigos.
GDS 4 Déficit cognitivo moderado	Enfermedad de Alzheimer leve	16-23	<p>Orientación en tiempo y persona, en reconocimiento de caras familiares, capacidad de viajar a lugares conocidos</p> <ul style="list-style-type: none"> Defectos en olvido de hechos cotidianos o recientes y en el recuerdo de su historia personal. Negación del deterioro. Incapacidad para planificar viajes, finanzas o AVD complejas
GDS 5 Déficit cognitivo moderadamente grave	Enfermedad de Alzheimer moderada	10-19	<p>Sabe su nombre y generalmente el de su pareja e hijos</p> <ul style="list-style-type: none"> Incapaz de recordar dirección, teléfono, nombres de familiares. Desorientación en tiempo o lugar. Dificultad para contar en orden inverso desde 20 de 2 en 2 Necesita asistencia en AVD instrumentales, no en el aseo ni en la comida, pero sí para elegir su ropa adecuada.
GDS 6 Déficit cognitivo grave	Enfermedad de Alzheimer moderadamente grave	0-12	<p>Recuerda su nombre y algunos datos del pasado</p> <ul style="list-style-type: none"> Olvida a veces el nombre de su cuidador Desorientación temporo-espacial. Dificultad para contar de 10 en 10 Cambios de personalidad y afectividad (delirio, ansiedad, agitación o agresividad, apatía). Ritmo diurno alterado. Puede necesitar asistencia para AVD Básicas (vestirse, bañarse, lavarse y puede presentar incontinencia urinaria y fecal)
GDS 7 Déficit cognitivo muy grave	Enfermedad de Alzheimer grave	0	<ul style="list-style-type: none"> Pérdida progresiva de la capacidad verbal (limitada a 1-6 palabras) Dependencia completa en higiene personal y alimentación. Incontinencia. Pérdida progresiva de la capacidad motora

AVD: Actividades de la vida diaria