

## APOLIPOPROTEÍNA ÉPSILON CUATRO Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN PACIENTES DEL INSTITUTO SALVADOREÑO DEL SEGURO SOCIAL

Héctor Emilio Castillo Reyes<sup>1</sup>  
José Ricardo López Contreras<sup>2</sup>  
Michelle Carolina Soto Maravilla<sup>3</sup>  
Claudia Guadalupe Vega Romero<sup>4</sup>

Recibido :23/11/20

Aceptado :05/05/21

### RESUMEN

El alelo apolipoproteína E (ApoE) E4 es un factor de riesgo genético independiente que modifica el riesgo de la enfermedad de Alzheimer (EA) de inicio tardío y temprano. El objetivo fue determinar la asociación entre la ApoE e4 y la EA en adultos mayores que consultan en Hospital Policlínico Arce del Instituto Salvadoreño del Seguro Social entre 2018-2019. La metodología del estudio fue de casos y controles; el universo de estudio fueron los pacientes diagnosticados por primera vez con EA entre octubre/18 y septiembre/19. Se reclutaron de forma consecutiva 49 casos recién diagnosticados con EA y un número igual de controles. La prueba para la identificación de los alelos E2, E3 y E4 de apolipoproteína E se basó en la reacción en cadena de la polimerasa e hibridación inversa. Los resultados concluyeron que la edad de 75 y más años fue un factor de riesgo para desarrollar Alzheimer. (OR=7.3; IC95 %: 2.9-18.2). Un nivel de escolaridad < 7 años se encontró en el 49 % de los casos y en el 40.8 % de los controles. El índice de masa corporal menor de 25 fue un factor de riesgo para desarrollar EA. (OR=2.9; IC95%: 1.2-6.9). El alelo E4 estuvo presente en el 40.8 % de los casos y en un 20.4 % de los controles. En los menores de 75 años la apolipoproteína E4 presentó asociación significativa con el Alzheimer (OR=6.5; IC95%: 1.4-30.5). En conclusión, el alelo E4 presentó una fuerza de asociación moderada con la EA y fue más frecuente en los casos que en los controles.

**Palabras clave:** Apolipoproteína E4, demencia, factor de riesgo, tauopatías, El Salvador.

1 Universidad Evangélica de El Salvador, Magister en Salud Pública, coordinador de investigación en salud. Email: [hecr\\_1954@hotmail.com](mailto:hecr_1954@hotmail.com)

2 Instituto Salvadoreño del Seguro Social, Neurólogo, staff de la clínica de memoria. Email: [jrlopezcontreras@yahoo.com](mailto:jrlopezcontreras@yahoo.com)

3 Instituto Salvadoreño del Seguro Social, Psiquiatra, staff de la clínica de memoria. Email: [mcsmaravilla@hotmail.com](mailto:mcsmaravilla@hotmail.com)

4 Instituto Salvadoreño del Seguro Social, Psiquiatra, staff de la clínica de memoria. Email: [claus.vega@hotmail.com](mailto:claus.vega@hotmail.com)

## APOLIPOPROTEIN EPSILON FOUR AND ALZHEIMER'S DISEASE IN PATIENTS FROM THE SALVADORAN SOCIAL SECURITY INSTITUTE

### ABSTRACT

The apolipoprotein E (ApoE) E4 allele is an independent genetic risk factor that modifies the risk of late and early-onset Alzheimer's disease (AD). Objectives: To determine the association between ApoE e4 and AD in older adults who consult at Hospital Policlínico Arce of the Salvadoran Institute of Social Security between 2018-2019. The study was of cases and controls; the study universe was the patients diagnosed for the first time with AD between October / 18 and September / 19. 49 newly diagnosed AD cases and an equal number of controls were recruited consecutively. The test for the identification of the E2, E3 and E4 alleles of apolipoprotein E was based on the polymerase chain reaction and reverse hybridization. Results an age of 75 and over was a risk factor for developing Alzheimer's. (OR = 7.3; 95% CI: 2.9-18.2) A level of education <7 years was found in 49% of the cases and in 40.8% of the controls. Body mass index less than 25 was a risk factor for developing AD. (OR = 2.9; 95% CI: 1.2-6.9) The E4 allele was present in 40.8% of the cases and in 20.4% of the controls. In those under 75 years of age, apolipoprotein E4 showed a significant association with Alzheimer's (OR = 6.5; 95% CI: 1.4-30.5). Conclusion, the E4 allele presented a moderate strength of association with AD and was more frequent in cases than in controls.

**Key words:** Apolipoprotein E4, dementia, risk factor, tauopathies, El Salvador.

### Introducción

Estimaciones recientes indican que la prevalencia global de la demencia es de unos 50 millones de personas en el mundo para el 2018<sup>1</sup> y, de estas, alrededor del 60-80 % tienen enfermedad de Alzheimer. La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo que progresa desde la pérdida de memoria hasta la demencia profunda y la muerte en un promedio de ocho años<sup>2</sup>. Se calcula que aproximadamente el 13 %

de las personas mayores de 65 años y el 45 % de los mayores de 85 años de edad tienen EA. La EA de inicio temprano se presenta antes de los 65 años y solamente representa alrededor del 1 % de los casos. La mayor proporción de pacientes con EA son de inicio tardío<sup>3</sup> y no siguen la herencia mendeliana, a pesar de mostrar una heredabilidad significativa<sup>2</sup>.

Los mayores factores de riesgo para el Alzheimer de aparición tardía son la edad avanzada, tener antecedentes familiares de la enfermedad y llevar el gen de la apolipoproteína E (ApoE) Épsilon (E) 4<sup>4</sup>. El gen ApoE existe como tres alelos polimórficos diferentes (E2, E3 y E4), que engendran seis diferentes genotipos (E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4 y E4/E4)<sup>4</sup>. El alelo ApoE E3 es el más común en la población (77 %) y el E2 el menos común con un 8 %. La frecuencia del alelo E4 es de alrededor del 15 % en la población general, y de aproximadamente un 40 % en los pacientes con EA<sup>5</sup>. Los estudios a nivel genómico han demostrado que la presencia del gen de la ApoE E4 es el factor de riesgo genético más importante para el desarrollo de la EA<sup>3</sup>.

Aunque la presencia de ApoE ε4 no implica necesariamente el desarrollo de la enfermedad, su presencia probablemente acelera la tasa de conversión y progresión de la enfermedad. Entendiendo el vínculo patogénico entre la ApoE E4 y la función cognitiva podría aceptarse la identificación previa de personas con riesgo de desarrollar Alzheimer. En combinación con otros biomarcadores de EA, el status del alelo ApoE E4 podría añadir valor predictivo al diagnóstico clínico y a la evaluación de la eficacia del tratamiento<sup>3</sup>.

En El Salvador, hasta el momento no se cuenta con estudios de este tipo, por lo que es de suma importancia el desarrollo de esta investigación. Así mismo se realiza con el fin de hacer un aporte a la generación de conocimiento, específicamente, en lo concerniente a la presencia del alelo ApoE ε4 y su asociación con el incremento del riesgo de EA en pacientes que están asegurados en el ISSS.

Como la asociación entre el alelo 4 del gen ApoE y la enfermedad de Alzheimer (EA) difiere entre los grupos étnicos, el objetivo principal de esta investigación fue determinar la fuerza de asociación entre la Apolipoproteína Épsilon 4 y la presencia de enfermedad de Alzheimer.

## Metodología

Para cumplir con los objetivos se diseñó un estudio de casos y controles que se realizó en el período de octubre 2018 a septiembre 2019. El universo del estudio, que fue un total de 163 pacientes, tomó como base al número de pacientes diagnosticados por primera vez en la clínica de memoria del Policlínico Arce del ISSS, en el período de enero a diciembre de 2017. Por lo que, el universo de estudio fueron los pacientes diagnosticados por primera vez con EA entre octubre/18 y septiembre/19. Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó la expresión siguiente:

$$n = \frac{[z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

La muestra del estudio se calculó con base en un intervalo de confianza del 95 %, una potencia del 80 %, una razón de controles por caso de 1 a 1, un porcentaje de exposición entre los controles del 15 % y un porcentaje de exposición entre los casos del 40 %, dando como resultado 98 participantes, 49 casos y 49 controles. La técnica utilizada fue la de muestreo consecutivo de los casos diagnosticados por primera vez y para los controles con base en referencias de neurólogos y la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios para el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer que se utilizaron en la investigación fueron los de diagnóstico probable y los criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Una edad $\geq$ 60 años	Menores de 60 años
Casos nuevos	Casos subsecuentes
Consultante del Policlínico Arce	Haber sido diagnosticado con EA en otro centro de atención
Firmar el consentimiento informado	

Para los controles los criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Una edad $\geq$ 60 años	Menores de 60 años
Sin antecedentes por consanguinidad	Diagnóstico clínico de EA o de otras causas de demencia
Consultante del Policlínico Arce de EA	
Firmar el consentimiento informado	

Las variables estudiadas fueron la edad, el sexo, el nivel de escolaridad, el índice de masa corporal (calculado con base en la medición de la talla y peso), antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial y depresión y la presencia de genotipos de la apolipoproteína E. La técnica para la recolección de datos fue la encuesta dirigida a los participantes con y sin EA. En el caso de los participantes con EA, se utilizó un informador

indirecto. La encuesta fue validada por neurólogos. Los neurólogos y psiquiatras del servicio de Neurología captaron los participantes en la consulta externa de la clínica de memoria, a todo participante que cumplía con los criterios de inclusión se procedió informarle e invitarlo a participar en la investigación, si aceptaba participar y firmaba el consentimiento informado se le pasaba la encuesta.

Se obtuvieron muestras de sangre para extracción de ADN y pruebas genéticas de todos los pacientes y controles. La genotipificación se realizó en el laboratorio de biología molecular de la Universidad Evangélica, usando un termociclador de punto final marca THECNE, modelo Prime y un agitador termostático PST-60 HL del fabricante SiabioSan. Se siguió el protocolo de Apo E Stripassay del fabricante VIENNA LAB<sup>6</sup>. El análisis estadístico de los datos se realizó principalmente con el SPSS, versión 23. El análisis estadístico realizado consistió en medidas de frecuencia de la exposición a la ApoE4 en los pacientes con EA y los controles, medidas de asociación mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson incluyendo la prueba de hipótesis calculando un intervalo de confianza para nivel de confianza del 95 % para las variables edad, sexo, nivel de escolaridad, estilo de vida, patologías asociadas y ApoE4. Se realizó una estratificación de la edad para la estimación del efecto de la ApoE4 sobre la EA.

Tanto el desarrollo del estudio como la recopilación de la información se realizaron de acuerdo a los principios éticos de autonomía, beneficencia/no maleficencia y justicia. Además, el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investiga-

ción de la Universidad Evangélica de El Salvador y del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.

## Resultados

La edad promedio de los participantes con EA fue de  $79.8 \pm 2$  años, y para los controles fue de  $70.9 \pm 2.3$  años. El grupo etario con mayor proporción de casos fue el de 80 a 84 años, por otra parte, la mayor proporción de controles se encontró entre los 60 y 64 años. El sexo predominante fue el femenino. Se estratificaron los casos y los controles en mayores y menores de 75 años.

Un nivel de escolaridad inferior a los 7 años se encontró en el 50 % de los casos y en el 40.8 % de los controles. La escolaridad superior a los seis años se registró en un 50 % de los pacientes con Alzheimer y en un 59.2 % de los reclutados como controles (ver Figura 1).

De los 46 casos y 48 controles donde se pudo obtener el peso y la talla para determinar el estado nutricional a través del IMC se encontró que 47.8 % de los casos y 72.9 % de los controles presentaron sobrepeso (IMC: 25-29.9) y obesidad (IMC  $\geq 30$ ).

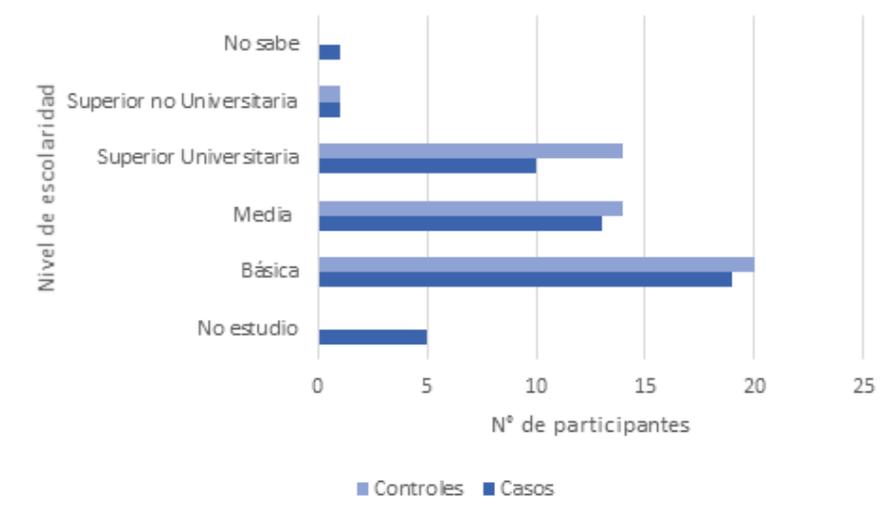


Figura 1. Distribución de participantes según nivel de escolaridad.

## Variabilidad genética

El genotipo E3/E3 lo mostraron el 76 % de los controles y el 57 % de los casos. El genotipo E4/E4 lo presentaron el 6 % de los casos y el 2 % de los controles. El alelo E4 estuvo presente en el 23.5 % de los casos y en el 11.2 % de los controles

y su razón fue de 2.1. En los casos la prevalencia del alelo E4 fue similar entre hombres y mujeres 23.7 % frente a 23.3 % (Tabla 1).

## Antecedentes patológicos

El 36.6 % de los casos y el 21.3 % de los controles refirieron padecer diabetes mellitus (DM), por otra

parte, el 65.3 % de los casos y el 63.3 % de los controles contestaron padecer de hipertensión arterial (HTA). El 20.4 % de los casos y el 13 % de los controles manifestaron haber sufrido depresión (Tabla 2).

**Tabla 1. Genotificación y alelos de Apolipoproteína E de casos y controles**

Categoría	Genotipo	Individuos (n)	Frecuencia genotípica % IC95%	Alelo	Sexo (n)		Frecuencia alelica % IC95%
					M	F	
Enfermos EA	E2/E3	1	2% (1.9-6.0)	E2	-	2	2.0% (0.8-4.8)
	E2/E4	1	2% (1.9-6.0)	E3	29	44	74.5% (65.9-83.1)
	E3/E3	28	57% (43.1-70.9)	E4	9	14	23.5% (15.1-31.9)
	E3/E4	16	33% (19.8-46.2)				
	E4/E4	3	6% (0.7-12.7)				
Grupo control	E2/E3	2	4% (1.5-9.6)	E2	1	1	2% (0.8-4.8)
	E2/E4	-	-	E3	32	53	87% (80.0-93.5)
	E3/E3	37	76% (63.2-87.6)	E4	5	6	11% (5.0-17.5)
	E3/E4	9	18% (7.5-29.2)				
	E4/E4	1	2% (1.9-6.0)				

## Análisis estadístico

En la Tabla 2 se muestra el análisis estadístico encontrando una asociación significativa entre el factor de riesgo edad (75 y más años) y la enfermedad de Alzheimer. De la misma manera, se encontró que tener un IMC menor de 25 fue un factor de riesgo para desarrollar EA. Sin embargo, poseer un IMC  $\geq 25$  se manifestó como un factor de protección. Para la estimación del efecto del alelo ApoE4 se realizó una estratificación en menores de 75 años y en iguales o mayores a 75 años, ya que en los datos crudos se observó un OR= 2.7. Después de la estratificación, se halló que en el grupo de menores de 75 años el alelo E4 presentó una asociación significativa con la EA con un OR=6.5.

## Discusión

El alelo E4 presentó una fuerza de asociación moderada con la EA (OR: 6.5) y fue más frecuente en los casos que en los controles.

Este estudio epidemiológico brinda apoyo sobre la asociación entre la Apolipoproteína Épsilon 4 y la presencia de la enfermedad de Alzheimer. La frecuencia alélica y genotípica de la Apolipoproteína E en una población es muy importante ya que determina consecuencias funcionales tanto a nivel celular como molecular. La ApoE3 es considerada la isoforma normal en todas las funciones conocidas, mientras que los alelos E2 y E4 pueden ser disfuncionales<sup>7</sup>.

En el presente estudio los resultados indican que aproximadamente 3 de cada 4 copias de alelos de ApoE presentes en los pacientes con EA son alelos ApoE3. Estos resultados coinciden con lo reportado previamente en el meta-análisis de Farrer et al. <sup>8</sup> que encontró una frecuencia del alelo E3 en los casos de EA hispanos de un 74.5 %.

**Tabla 2. Variables explicativas para pacientes con EA y controles**

Variable explicativa	Pacientes con EA	Controles	OR sin ajustar
	N = 49	N = 49	(IC 95%)
	número (porcentaje)		

#### Factores sociodemográficos

Edad				
	<75 años	10 (20.4)	34 (69.4)	0.1 (0.04-0.3)
	≥75 años	39 (79.6)	15 (30.6)	8.8 (3.5-22.2)
Sexo				
	Femenino	30 (61.5)	30 (61.5)	1
	Masculino	19 (38.5)	19 (38.5)	1
Escolaridad				
	<7 años de estudio	24 (50)	20 (40.8)	1.4 (0.65-3.2)
	>6 años de estudio	24 (50)	29 (59.2)	0.7 (0.3-1.54)

#### Estilo de vida

IMC				
	IMC < 25	23(50.0)	13 (27.1)	2.7 (1.14-6.36)
	IMC >25	23(50.0)	35 (72.9)	0.4 (0.2-0.9)

#### Patologías asociadas

Diabetes mellitus				
	Si	15 (36.6)	10 (21.3)	2.1 (0.8-5.5)
	No	26 (63.4)	37 (78.7)	0.5 (0.18-1.2)
Hipertensión arterial				
	Si	32 (65.3)	31 (63.3)	1.1 (0.5-2.5)
	No	17 (34.7)	18 (36.7)	0.9 (0.4-2.09)

#### Depresión

	Si	10 (20.4)	6 (13)	1.7 (0.57-5.2)
	No	39 (79.6)	40 (87)	0.6 (0.19-1.76)

#### Apolipoproteína E4

<75 años	Si	6 (60)	6 (18.8)	6.5 (1.4-30.5)
	No	4 (40)	26 (81.2)	0.1 (0.03-0.72)
≥ 75 años	Si	14 (35.9)	4 (23.5)	1.8 (0.5-6.7)
	No	25 (64.1)	13 (76.5)	0.7 (0.15-2.0)

En el estudio la frecuencia del alelo E4 concuerda con lo reportado para los casos en los estudios de Yi et al.<sup>9</sup>, Silva-Escobedo et al.<sup>10</sup> y Farrer et al.<sup>8</sup> que obtuvieron frecuencias de 23.6 %, 27.7 % y 19.2 %. La razón encontrada entre la frecuencia del alelo E4 de los casos y los controles fue más alta que lo reportado en el estudio de Farrer et al.<sup>8</sup> en los afroamericanos (32.2 %/19.0 %=1.7) e hispanos (19.2 %/11.0 %=1.75) y menor que la encontrada en los caucásicos (36.7 %/13.7 %=2.7) y japoneses (27.8 %/8.9 %=3.1); esto es explicable por la heterogeneidad geográfica, racial y genética de los grupos estudiados. La copia del alelo E2 es la que se encontró en menor proporción afín con los resultados de Jacquier et al.<sup>11</sup> que obtuvo un 0.9 % en los casos esporádicos.

La frecuencia del genotipo E3/E3 en los casos es similar a lo encontrado anteriormente por Farrer et al.<sup>8</sup> en los casos hispanos que fue del 54.4 %. La presencia del genotipo E3/E4 en los pacientes con EA es comparable con lo identificado en el estudio de Farrer et al.<sup>8</sup> que reportó una frecuencia del 30.7 % en los casos hispanos analizados. El genotipo E4/E4 identificado en los casos es semejante al 2.7 % reportado por Farrer et al.<sup>8</sup>. De la misma manera, el genotipo E2/E4 encontrado en los casos con EA es concordante con lo reportado en los casos hispanos del estudio de Farrer et al.<sup>8</sup> que menciona una proporción del 2.3 %. Por otra parte, la presencia del genotipo E2/E3 en los casos que coincide con lo

encontrado en un estudio colombiano<sup>11</sup> en pacientes con Alzheimer esporádico que fue de 1.9 %, y es diferente a lo reportado entre hispanos en los Estados Unidos por Farrer et al.<sup>8</sup> que fue del 9.6 % y también difiere de lo reportado por Yi et al.<sup>9</sup> que fue del 8 %. Esta diferencia, denota un mayor riesgo para desarrollar EA en la población estudiada, considerando que el Alelo E2 tiene un efecto protector contra la EA<sup>3</sup>. Aunque ApoE2 reduce el riesgo de demencia, en mayores de 90 años, tanto los alelos E2 como E4 de la ApoE aumentan la carga amiloide en comparación con ApoE3, lo que sugiere que los efectos protectores de ApoE2 contra EA podrían no estar asociados con la deposición de beta amiloide<sup>3</sup>. El alelo ApoE2 es un factor de riesgo para la hemorragia relacionada con angiopatía amiloide cerebral, una de las características principales de la patología amiloide en los cerebros de los enfermos con Alzheimer<sup>3</sup>.

Los resultados de este estudio apoyan la evidencia sobre la asociación de riesgo entre la ApoE4 y la EA al encontrar que la presencia de la ApoE4 en los menores de 75 años es un factor de riesgo para presentar Alzheimer. Esto es explicable ya que la Apolipoproteína E4 neuronal aumenta la muerte celular y la liberación de p-tau en la enfermedad de Alzheimer<sup>5</sup>. En los casos de 75 y más años, también se encuentra asociación de la ApoE4 y la EA, pero no es significativa por razones muestrales. La fuerza de la asociación encontrada entre los portadores del alelo E4 y

la EA fue superior a la calculada con base en datos de población y frecuencia de los genotipos del estudio de Farrer et al.<sup>8</sup> en los hispanos (OR=2.1), afroamericanos (OR=1.97), caucásicos (OR=4.08) y japoneses (OR=4.25); lo que significa que los portadores del alelo E4, en este estudio, tienen más riesgo de desarrollar la EA que otras poblaciones.

### Factores sociodemográficos asociados

La edad es el mayor factor de riesgo para desarrollar la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío<sup>12</sup>, siendo la promotora fundamental para su desarrollo en personas de 65 años y más. El porcentaje de personas con Alzheimer aumenta notablemente con la edad, así su prevalencia es del 3 % en personas de 65 a 74 años, el 17 % en las personas de 75 a 84 años y el 32 % en las personas de 85 o más años<sup>13</sup>.

En el caso particular, este estudio apoya la evidencia de la influencia de la edad en el desarrollo del Alzheimer al encontrar que una edad inferior a los 75 años es un factor de protección y que para el grupo etario de 75 y más años, la edad es un factor de riesgo para desarrollar EA.

La prevalencia de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias es mayor en las mujeres que en los hombres<sup>13</sup>. Hay una serie de razonamientos con respecto a porque es más frecuente el Alzheimer en la mujer, la opinión preponderante ha sido que esta discrepancia se debe al hecho de que la mortalidad cardiovascular es significativamente mayor entre los hombres en comparación con las mujeres entre las edades de 45 y 54 años, lo que puede explicar una selección de hombres con el menor riesgo de demencia o EA, y explicar al menos en parte la diferencia entre los géneros<sup>14</sup>. Por lo tanto, el mayor

riesgo general de demencia o EA en las mujeres en comparación con los hombres podría interpretarse como el efecto combinado de una mayor esperanza de vida entre las mujeres y una supervivencia selectiva hasta los 65 años de los hombres con el menor riesgo de desarrollar demencia<sup>14</sup>. Otros investigadores aducen que las mujeres de cualquier edad podrían tener un riesgo mayor debido a variaciones biológicas, psicosociales y culturales<sup>15</sup>. Otros estudios señalan que el genotipo ApoE4, puede tener una asociación más fuerte con la demencia de Alzheimer en mujeres que en hombres<sup>16</sup>.

Por otra parte, un meta-análisis reciente que analizó datos de varios estudios independientes, encontró que -en el rango de edad de 55 a 85 años- tanto los hombres como las mujeres con el genotipo APOE E3/E4 tenían casi las mismas probabilidades de desarrollar EA, excepto por un riesgo levemente elevado para las mujeres entre los 65 y 75 años<sup>17</sup>. Sin embargo, estudios más recientes indican que las mujeres muestran mayores niveles de tau en ovillos neurofibrilares presentando más neurodegeneración y más alteraciones patológicas que los hombres<sup>18,19</sup>.

En este estudio, aproximadamente, dos tercios de los casos fueron mujeres, similar a lo reportado por la Asociación de Alzheimer de los Estados Unidos<sup>13</sup>, distribución observada tanto en los menores de 75 años como en los casos de mayor edad. Por otra parte, la tasa de portación del alelo apoE4 fue mayor en los hombres menores de 75 años, pero para los casos >75 años las mujeres presentaron una tasa más elevada.

### Factores relacionados con el estilo de vida

Los estudios epidemiológicos sugieren que las experiencias de toda la vida, incluidos los logros edu-

cativos y ocupacionales, y las actividades de ocio en la vida, pueden aumentar la reserva cognitiva<sup>20</sup>. La reserva cognitiva proporciona una explicación de las diferencias entre los individuos en cuanto a susceptibilidad a cambios cerebrales relacionados con la edad o patología relacionada con la enfermedad de Alzheimer. Las personas con menos de 8 años de educación tienen 2,2 veces más riesgo de desarrollar demencia en comparación con las que tienen más educación<sup>20</sup>.

En otro estudio observaron, mediante resonancia magnética, las áreas del cerebro cuyo espesor cortical difería entre personas de edad avanzada que presentaban altos niveles de educación (quince años o más de escolarización), y personas que habían recibido menos años de educación formal. Los análisis indicaron que el grupo con más educación se caracterizaba por presentar mayores espesores corticales en el lóbulo frontal, concretamente en las regiones prefrontales del cíngulo anterior y la corteza orbital. Por lo que, los años de educación son la medida más habitual para referirse al concepto de reserva cognitiva<sup>21</sup>.

En este estudio se consideró que una persona tenía baja escolaridad, cuando esta no había estudiado o solamente tenía educación básica; encontrando que la frecuencia de baja educación fue mayor en los pacientes con EA que en los controles lo cual concuerda con lo encontrado en otros estudios<sup>20,22,23</sup>.

La mayoría de los investigadores creen que el IMC bajo o en declive es un factor asociado con el desarrollo de la demencia en lugar de un verdadero factor de riesgo<sup>24</sup>. La asociación entre el peso y la EA puede cambiar con la edad, la obesidad en la

mediana edad se asocia con un riesgo significativamente mayor de demencia; sin embargo, al final de la vida, la obesidad se asocia con un menor riesgo de demencia, mientras que el bajo peso se asocia con un mayor riesgo debido a que el IMC disminuye hasta diez años antes del desarrollo de los síntomas de la enfermedad. Además, las personas con un IMC alto tienen un mejor rendimiento cognitivo debido a que la grasa corporal contiene leptina y estrógenos que son neuroprotectores<sup>25</sup>.

En este estudio se encontró que los casos con un IMC < 25 tenían riesgo de desarrollar EA y que un IMC > 24.9 se comportaba como un factor protector; estos resultados son consistentes con los resultados de estudios que encontraron que el IMC bajo estaba asociado con un mayor riesgo de demencia y que un IMC alto en la vejez era un factor protector de la EA<sup>22,24</sup>.

### Patologías asociadas

La diabetes mellitus tipo 2 se ha asociado con la Enfermedad de Alzheimer debido a que comparten mecanismos celulares y moleculares. La resistencia a la Insulina es el vínculo entre ambas enfermedades; la presencia de diabetes en los primeros años de vida duplica el riesgo de padecer demencia. Debido a la fuerte relación, algunos investigadores y clínicos sugieren que la EA podría ser considerada como diabetes tipo 3<sup>23</sup>. La diabetes mellitus también podría afectar la cognición a través de sus efectos en los niveles de glucosa en sangre, resistencia a la insulina, inflamación y alteraciones en el metabolismo beta-amiloide.

La HTA puede producir cambios en la pared de los vasos cerebrales, lo que conlleva a hipoperfusión, isquemia e hipoxia cerebral, lo que puede iniciar

el proceso patológico de la EA<sup>26</sup>. La hipertensión, particularmente en la mediana edad, está asociada con el riesgo de demencia en la vejez y con el riesgo de enfermedad de Alzheimer diagnosticada clínicamente. Sin embargo, la presión arterial elevada; no parece afectar el riesgo de enfermedad de Alzheimer a través de las vías amiloidogénicas entre los 69 y 71 años de edad<sup>27</sup>.

En un meta-análisis<sup>22</sup>, se encontró que la depresión aumentó el riesgo de EA, probablemente porque estos pacientes tienden a hacer menos actividad física, actividad cognitiva y tienen menos propósito en la vida, factores correlacionados con el riesgo de EA. Las observaciones encontradas en este estudio sobre una mayor proporción de pacientes con Alzheimer con antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial y depresión están de acuerdo con estudios anteriores que muestran asociación con estas patologías<sup>28-30</sup>.

Limitantes: el tamaño de la muestra fue insuficiente para encontrar asociación entre algunas variables secundarias del estudio.

## Conclusiones

En conclusión, la edad fue el factor de riesgo de mayor ponderación encontrado para desarrollar la enfermedad de Alzheimer, siendo más frecuente en los pacientes de 75 y más años, este hallazgo respalda la literatura que expone que la edad es el mayor factor de riesgo para desarrollar la EA de inicio tardío. Las mujeres constituyeron más de la mitad de los casos afectados por Alzheimer lo que coincide con investigaciones previas que mostraron que el sexo femenino soporta la mayor carga de la enfermedad.

El IMC normal o de bajo peso encontrado en la mitad de los pacientes con EA se asoció como un

factor de riesgo significativo y es posible que esto se deba a que representan un grupo clínicamente más avanzado de la enfermedad.

La diabetes mellitus tipo 2 fue más frecuente en los pacientes con Alzheimer que en los controles lo que podría atribuirse a la neurodegeneración provocada o acelerada por la propia diabetes. En forma similar, la HTA fue más frecuente en los casos con EA, probablemente debido a los cambios producidos en los vasos cerebrales que se traducen en isquemia e hipoxia cerebral. De la misma manera, la depresión fue más frecuente en los pacientes con EA este hallazgo apoya lo encontrado en estudios previos que demuestran que la depresión acelera el deterioro cognitivo.

El alelo E4 presentó una fuerza de asociación moderada con la EA y fue más frecuente en los casos que en los controles, manifestación que apoya los hallazgos de otros estudios.

## Conflicto de intereses

Este trabajo fue financiado con fondos de investigación de la Universidad Evangélica de El Salvador. *Los autores declaran que la investigación se realizó en ausencia de relaciones comerciales o financieras que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.*

## Agradecimientos

Los autores agradecen a licenciada y Msp. Delmy Lisseth Recinos por su apoyo en la genotipificación de la apolipoproteína E.

## Fuentes consultadas

1. Alzheimer Disease International. The global voice on dementia, World Alzheimer report 2018 [Internet] Chicago USA: Alzheimer Disease International. [Consultada el 20 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2018.pdf>; .
2. Avramopoulos D. Genetics of Alzheimer's disease: recent advances. *Genome Med* [Internet] 2009; [Consultada el 20 de septiembre de 2019] 1(3):134. Disponible en: DOI: 10.1186/gm34.
3. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms, and therapy. *Nat Rev Neurol* [Internet] 2013; [Consultada el 21 de septiembre de 2019] 9(2):106-118 Disponible en: doi: <http://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.263>.
4. Hatters DM, Peters-Libeu CA, Weisgraber KH. Apolipoprotein E structure: insights into function. *Trends Biochem Sci*. [Internet] 2006; [Consultada el 18 de septiembre de 2019] 31(8):445-54 Disponible en: DOI: 10.1016/j.tibs.2006.06.008.
5. Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurosci*. [Internet] 2009; [Consultada el 23 de septiembre de 2019] 10(5):333-344. Disponible en: doi: 10.1038/nrn2620.
6. Apo E StripAssay [Internet] Austria: Vienna Lab. 2010 [Consultada el 19 de diciembre de 2019].
7. Disponible en: <https://www.amplitech.net/PDF/Viennalab/4280-description.pdf>; .
8. Mahley RW, Rall SC Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. [Internet] 2000; [Consultada el 2 de septiembre de 2019] 1:507-37. Disponible en: doi: 10.1146 / annurev. genom.1.1.507.
9. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: A meta-analysis. *JAMA*. [Internet] 1997; [Consultada el 22 de agosto de 2019] 278(16):1349-56. Disponible en: doi:10.1001/jama.1997.03550160069041.
10. Yi L, Wu T, Wenyuan L, Wen Z, Jun W. A non-invasive, rapid method to genotype late-onset Alzheimer's disease related apolipoprotein E gene polymorphisms. *Neural Regen Res* [Internet] 2014; [Consultada el 23 de agosto de 2019] 9 (1): 69-75. Disponible en: Doi: 10.4103/1673-5374.125332.
11. Silva-Escobedo JG, Berumen-Campos J, Valdés-Espinosa RA, Franco-Lira MO, Siller-Leiva JJ, Moguel-Mondragón J et al. Genotipificación de la apolipoproteína E en individuos de la población mexicana con demencia tipo Alzheimer. *Neurol Neurocir Psiquiat* [Internet] 2002; [Consultada el 24 de agosto de 2019] 35(3):119-124. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revneuneupsi/nnp-2002/nnp023a.pdf>.

12. Jacquier M, Arango D, Villareal E, Torres O, Serrano ML, Cruts M et al. APOE epsilon4 and Alzheimer's disease: positive association in a Colombian clinical series and review of the Latin-American studies. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* [Internet] 2001; [Consultada el 27 de noviembre de 2019] 59(1): 11-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2001000100004>.
13. Hebert LE, Bienias JL, Aggarwal NT, Wilson RS, Bennett DA, Shah RC, Evans DA. Change in risk of Alzheimer disease over time. *Neurology.* [Internet] 2010; [Consultada el 2 de agosto de 2019] 75(9):786-91. Disponible en: doi: 10.1212/WNL.0b013e3181f0754f.
14. Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* [Internet] 2019; [Consultada el 20 de diciembre de 2019]15(3):321-87 Disponible en: <https://www.alz.org/media/documents/alzheimers-facts-and-figures-2019-r.pdf>; 2019.
15. Chêne G, Beiser A, Au R, Preis SR, Wolf PA, Dufouil C, Seshadri S. Gender and incidence of dementia in the Framingham Heart Study from mid-adult life. *Alzheimers Dement.* [Internet] 2015; [Consultada el 2 de diciembre de 2019]11(3):310-320. Disponible en: doi: 10.1016/j.jalz.2013.10.005.
16. Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol.* [Internet] 2014; [Consultada el 20 de noviembre de 2019] 6:37-48. Disponible en: doi: 10.2147/CLEP.S37929.
17. Ungar L, Altmann A, Greicius MD. Apolipoprotein E, gender, and Alzheimer's disease: an overlooked, but potent and promising interaction. *Brain Imaging Behav.* [Internet] 2014; [Consultada el 20 de octubre de 2019] 8(2):262-73. Disponible en: doi: 10.1007/s11682-013-9272-x.
18. Neu SC, Pa J, Kukull W, Beekly D, Kuzma A, Gangadharan P, et al. Apolipoprotein E genotype and sex risk factors for Alzheimer disease: A meta-analysis. *JAMA Neurol.* [Internet] 2017; [Consultada el 1 de diciembre de 2019] 74(10):1178-89. Disponible en: doi:10.1001/jamaneurol.2017.2188.
19. Buckley RF, Mormino EC, Rabin JS, Hohman TJ, y cols. Sex Differences in the Association of Global Amyloid and Regional Tau Deposition Measured by Positron Emission Tomography in Clinically Normal Older Adults. *JAMA Neurol.* [Internet] 2019; [Consultada el 20 de noviembre de 2019] 76(5):542-51. Disponible en: doi: 10.1001/jamaneurol.2018.4693.
20. Altmann A, Tian L, Henderson VW, Greicius MD; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Investigators. Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. *Ann Neurol.* [Internet] 2014; [Consultada el 2 de septiembre de 2019] 75(4):563-73. Disponible en: doi:10.1002/ana.24135.
21. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* [Internet] 2012; [Consultada el 21 de agosto de 2019]11(11):1006-12. Disponible en: doi:10.1016/S1474-4422(12)70191-6.

22. Bartrés-Faz D, González-Escamilla G, Vaqué-Alcázar L, Abellaneda-Pérez K, Valls-Pedret C, Ros E et al. Characterizing the Molecular Architecture of Cortical Regions Associated with High Educational Attainment in Older Individuals. *JNeurosci*. [Internet] 2019; [Consultada el 25 de agosto de 2019] 39 (23) 4566-4575. Disponible en: doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2370-18.2019>.
23. Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. [Internet] 2015; [Consultada el 22 de diciembre de 2019] 86 (12): 1299-306. Disponible en: doi: [10.1136/jnnp-2015-310548](https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310548).
24. Terrado Quevedo SP, Serrano Durán C, Galano Guzmán ZG, Betancourt Pulsán A, Jiménez de Castro Morgado M. Enfermedad de Alzheimer: algunos factores de riesgo modificables. *Rev. inf. cient*. [Internet] 2017; [Consultada el 8 de diciembre de 2019] 96(5):967-77. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/2124>.
25. Fitzpatrick A, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O'Meara ES, Longstreth WT, et al. Mid- and late-life obesity: Risk of dementia in the Cardiovascular Health Cognition Study. *Arch Neurol* [Internet] 2009; [Consultada el 3 de diciembre de 2019] 66(3):336-42. Disponible en: doi: [10.1001/archneurol.2008.582](https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.582).
26. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev*. [Internet] 2011; [Consultada el 19 de diciembre de 2019] 12(5): e426-37. Disponible en: doi: [10.1111/j.1467-789X.2010.00825x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00825x).
27. Ladecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci FM, Gorelick PB, et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. [Internet] 2016; [Consultada el 2 de noviembre de 2019] 68(6):e67-e94. Disponible en: doi: [org/10.1161/HYP.0000000000000053](https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000053).
28. Lane CA, Barnes J, Nicholas JM, Sudre CH, Cash DM, Parker TD et al. Associations between blood pressure across adulthood and late-life brain structure and pathology in the neuroscience substudy of the 1946 British birth cohort (Insight 46): an epidemiological study. *Lancet Neurol*. [Internet] 2019; [Consultada el 18 de noviembre de 2019] 18(10):942-952. Disponible en: doi: [10.1016/S1474-4422\(19\)30228-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30228-5).
29. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes Mellitus and Risk of Alzheimer Disease and Decline in Cognitive Function. *Arch Neurol*. [Internet] 2004; [Consultada el 22 de diciembre de 2019] 61(5):661-666. Disponible en: doi: [10.1001/archneur.61.5.661](https://doi.org/10.1001/archneur.61.5.661).
30. Kennelly SP, Lawlor BA, Kenny RA. Blood pressure and the risk for dementia-A double edged sword. *Ageing Res Rev*. [Internet] 2009; [Consultada el 17 de diciembre de 2019] 8:61-70. Disponible en: doi: [10.1016/j.arr.2008.11.001](https://doi.org/10.1016/j.arr.2008.11.001).
31. Chi S, Wang C, Jiang T, Zhu X, Yu J, Tan L. The Prevalence of Depression in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Current Alzheimer Research*. [Internet] 2015; [Consultada el 15 de diciembre de 2019] 12(2): 189. Disponible en: doi: [10.2174/1567205012666150204124310](https://doi.org/10.2174/1567205012666150204124310).