



TRABAJO FIN DE GRADO

APOLIPOPROTEINA E Y ENFERMEDAD DE ALTHEIMER EN PACIENTES CON SINDROME DE APNEA DEL SUEÑO

Realizado por D. Antonio Aragón Moreno.

Tutor D. Tomás Ruiz Albi.

Cotutor D. Daniel Álvarez González



INDICE

1	INTRODUCCIÓN	3
1.1	PRESENTACIÓN DE LA APOE Y SUS POLIMORFISMOS.....	3
1.2	SAHS: DEFINICIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.....	4
1.3	ASOCIACIÓN APOE Y SAHS.....	4
1.4	APOE Y ENFERMEDAD DE ALTHEIMER	5
1.5	ENFERMEDAD DE ALTHEIMER Y APOE EN PACIENTES CON SAS.....	5
2	JUSTIFICACIÓN	6
3	OBJETIVOS	6
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL	6
3.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	6
4	MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
4.1	Descripción del proyecto.....	7
4.2	Muestra del estudio	7
4.3	Protocolo para la obtención de la muestra.....	7
4.4	Análisis estadístico.....	7
5	ASPECTOS ÉTICOS.....	8
6	RESULTADOS.....	9
7	DISCUSIÓN	13
8	CONCLUSIONES	14
9	BIBLIOGRAFÍA	15



1 INTRODUCCIÓN

1.1 PRESENTACIÓN DE LA APOE Y SUS POLIMORFISMOS

El gen de la apolipoproteína E (ApoE) presenta tres alelos principales: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, que se heredan de forma codominante y dan lugar a seis genotipos posibles. El alelo $\epsilon 3$ es el más común, con una frecuencia de aproximadamente 79-85%¹ de la población, y se considera el alelo estándar. Por su parte, el alelo $\epsilon 4$ tiene una frecuencia de 10-13%¹ y se asocia con niveles elevados de LDL y un mayor riesgo cardiovascular. El alelo $\epsilon 2$, el menos frecuente (6-8%)¹, se relaciona con un efecto protector frente a enfermedades cardiovasculares y con niveles más bajos de LDL, aunque en algunos casos puede provocar hipertrigliceridemia.(2)(4)(5)

En cuanto a los efectos metabólicos, los portadores del alelo $\epsilon 4$ presentan concentraciones más altas de LDL y triglicéridos, lo que incrementa su riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. En cambio, el alelo $\epsilon 2$ favorece niveles más bajos de LDL, contribuyendo a una protección frente a enfermedades del corazón. Sin embargo, este alelo puede estar asociado también con niveles elevados de triglicéridos en ciertos individuos.(4)(5)

Los polimorfismos de ApoE tienen importantes implicaciones clínicas. El alelo $\epsilon 4$ no solo está vinculado con un mayor riesgo cardiovascular, sino también con la enfermedad de Alzheimer(6) y con el desarrollo temprano de diabetes, antes de los 40 años(2). En cuanto a las interacciones, se ha demostrado que los efectos de estos polimorfismos pueden variar según el género, con diferencias en la influencia sobre los lípidos entre hombres y mujeres, así como dependiendo de factores ambientales como la dieta y el estilo de vida(3). En este sentido, los polimorfismos de ApoE son determinantes genéticos clave en el metabolismo lipídico y en el riesgo de diversas enfermedades, tanto cardiovasculares como neurodegenerativas.

La prevalencia de los alelos de ApoE varía entre diferentes poblaciones, lo que puede influir en los riesgos asociados a las condiciones mencionadas. En resumen, los polimorfismos de ApoE tienen un impacto significativo en la salud, modulando tanto el metabolismo de los lípidos como la susceptibilidad a diversas enfermedades



1.2 SAHS: DEFINICIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.

El síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS) se caracteriza por episodios repetidos de obstrucción de las vías respiratorias superiores durante el sueño, lo que provoca diversos efectos, tales como somnolencia excesiva diurna, alteraciones cognitivas y conductuales, y problemas respiratorios, cardíacos, metabólicos e inflamatorios.(7) El diagnóstico se establece mediante el índice de apneas-hipopneas (IAH), que mide la cantidad de eventos respiratorios por hora de sueño. Se considera diagnóstico de SAHS cuando el IAH es superior a 5 y está asociado con síntomas de la enfermedad.(8,9)

Este trastorno representa un problema importante de salud pública, afectando entre el 3-6% de los hombres y el 2-5% de las mujeres en sus formas graves.(7,8) Se asocia con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, disminución de la calidad de vida, accidentes de tráfico y una mayor mortalidad.(8)

La fisiopatología del SAHS es compleja. Se sabe que involucra factores anatómicos y funcionales de las vías respiratorias superiores, con un papel crucial de los músculos dilatadores de la faringe, donde se han identificado fenómenos adaptativos debido a su estimulación durante los episodios de apnea.(9,10)

El diagnóstico se realiza a través de la historia clínica, la evaluación de los patrones de sueño, un examen físico y otorrinolaringológico, y estudios específicos de sueño como la polisomnografía o la poligrafía.(9,10) El tratamiento más efectivo y rentable en casos graves es la utilización de un dispositivo de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP). Sin embargo, se estima que solo el 10% de las personas afectadas han sido diagnosticadas y tratadas adecuadamente.(8)

El SAHS es un trastorno complejo con diversas repercusiones para la salud. Por ello, es necesario destacar la importancia de un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado para prevenir complicaciones a largo plazo.

1.3 ASOCIACIÓN APOE Y SAHS

Diversos estudios han investigado la asociación entre los polimorfismos del gen ApoE y la presencia y gravedad del Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS). Además, se ha analizado cómo estos polimorfismos influyen en la aparición de comorbilidades cardiovasculares y neurodegenerativas en pacientes con SAHS. El alelo $\epsilon 4$ de ApoE ha sido señalado como un posible factor de riesgo en pacientes con SAHS. Un estudio reveló una odds ratio de 1.39 para los individuos portadores del alelo $\epsilon 4$ en comparación con los no portadores, lo que sugiere un mayor riesgo de



desarrollar SAHS. Gottlieb y colaboradores concluyeron que los portadores del alelo $\epsilon 4$ presentaban un mayor riesgo de SAHS, especialmente en personas menores de 65 años y en aquellos con hipertensión arterial o enfermedad vascular. No obstante, algunos estudios no han logrado encontrar una asociación clara entre el alelo $\epsilon 4$ y el riesgo cardiovascular o la hipertensión en pacientes con SAHS. También se ha propuesto que el alelo $\epsilon 2$ podría tener un efecto protector, aunque los resultados no son definitivos. (15)

1.4 APOE Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La enfermedad de Alzheimer consta de dos tipos fundamentales: el esporádico, que son la mayoría de los casos suponiendo un 75% y el familiar o heredado que representa un 25% de los casos. (26)

Es sabido comúnmente que la enfermedad de Alzheimer tiene un fuerte componente genético, y que este junto con unos determinados factores ambientales, hacen más probable el desarrollo de esta patología neurocognitiva. Centrándonos en el aspecto genético, uno de los genes con más repercusión en el desarrollo de esta enfermedad es el gen ApoE, sobre todo el alelo $\epsilon 4$, que aumenta no solo el riesgo de padecer la enfermedad sino también que aparezca a una edad más temprana.(27) De hecho, estudios recientes llevados a cabo en el hospital Sant Pau, reflejan que casi el 100% de las personas con un genotipo de dos copias del alelo $\epsilon 4$ desarrollan Alzheimer, pudiendo entender este hecho como una nueva variante genética del mismo.(26)

1.5 ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y APOE EN PACIENTES CON SAHS

Los polimorfismos del gen ApoE, especialmente el alelo $\epsilon 4$, han sido ampliamente estudiados en relación con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson. Estos polimorfismos influyen en la acumulación de péptidos amiloides y la neuroinflamación, factores clave en la patogénesis de estas enfermedades. En pacientes con Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS), la presencia del alelo $\epsilon 4$ de ApoE puede agravar los efectos neurodegenerativos debido a la hipoxia intermitente y el estrés oxidativo, exacerbando el deterioro cognitivo y aumentando el riesgo de mortalidad. La investigación sugiere que la combinación de SAHS y la predisposición genética conferida por los polimorfismos de ApoE podría tener un impacto significativo en la progresión de enfermedades neurodegenerativas.(11,13)



2 JUSTIFICACIÓN

La relación entre ApoE y SAHS sigue siendo compleja y no completamente comprendida. Es necesario realizar más investigaciones para aclarar el papel específico de los diferentes alelos de ApoE en el desarrollo y progresión del SAHS, así como los mecanismos moleculares mediante los cuales ApoE podría influir en las complicaciones neurodegenerativas del SAHS. Además, será importante determinar si los polimorfismos de ApoE pueden ser utilizados como marcadores de riesgo en estos pacientes. Estos hallazgos destacan la necesidad de seguir investigando las bases genéticas que contribuyen a la fisiopatología del SAHS y sus complicaciones asociadas.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal del proyecto es estudiar la asociación del riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer en pacientes con SAHS observando si se ven influenciados por los diferentes genotipos de ApoE.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Conocer la prevalencia de los distintos genotipos de APOE en pacientes con SAHS
- Analizar las variables que puedan estar asociadas al desarrollo de enfermedad de Alzheimer en pacientes con SAS



4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Descripción del proyecto

Este estudio retrospectivo longitudinal analizará una cohorte de pacientes con síndrome de apnea del sueño para evaluar la relación entre diferentes polimorfismos genéticos de la apolipoproteína E y la incidencia de enfermedad de Alzheimer en un periodo de seguimiento de 16 años.

4.2 Muestra del estudio

La cohorte incluirá 122 pacientes con apnea del sueño, en los cuales se ha determinado previamente los polimorfismos genéticos de la apolipoproteína E. Se incluyen pacientes remitidos de forma consecutiva a la unidad de sueño y ventilación del Hospital Río Hortega de Valladolid, durante el primer trimestre del año 2008. Las variables del estudio serán recogidas de forma protocolizada. La información clínica se obtendrá de la historia clínica y de la base de datos de servicio de Neumología.

4.3 Protocolo para la obtención de la muestra

La muestra se basa en una cohorte de un estudio previo que investigó la incidencia de hipertensión arterial tras 8 años de seguimiento. En este estudio actual, se revisarán de forma detallada las historias clínicas de estos pacientes para evaluar la aparición de enfermedad de Alzheimer tras 16 años de seguimiento.

Se recogen las siguientes variables: Variables sociodemográficas, antropométricas, hábitos, y comorbilidades; pruebas de laboratorio; variables polisomnográficas y test de Epworth; la genética ApoE de los pacientes en relación con la enfermedad de Alzheimer; y por último, un análisis multivariante siendo la variable dependiente la enfermedad de Alzheimer.

4.4 Análisis estadístico

El objetivo principal del estudio es la incidencia de eventos de novo en la cohorte de pacientes con trastornos respiratorios del sueño. Las variables numéricas se expresarán como medias y desviación estándar y las cualitativas como valores absolutos y porcentajes. Las diferencias basales entre las variables las vamos a comparar mediante la prueba T y para variables cualitativas el Chi cuadrado. Se considera significación estadística una p menor de 0,05. Para la determinación del riesgo de los genotipos de ApoE se realizará regresión logística binaria. Para el análisis multivariante se incluyen en los modelos variables con significación p menos de 0,1 o



relevancia clínica, para la selección de las variables se utiliza un modelo hacia atrás basado en la razón de verosimilitud. Los resultados se expresarán como odds ratios con su intervalo de confianza del 95%. Para los cálculos estadísticos utilizaremos el paquete SPSS 29 con licencia de la Universidad de Valladolid.

5 ASPECTOS ÉTICOS

En el TFG se analizarán los datos de la cohorte de pacientes mencionada anteriormente. La investigación propuesta se ajusta a la legislación vigente del Gobierno español, así como a los principios éticos de la Carta de Derechos Fundamentales de la Unión Europea (2000/C 364/01) y los del Grupo Europeo de Ética de la Ciencia y las Nuevas Tecnologías (SEC(97)2404). Todos los datos serán tratados de acuerdo con el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) de la Comisión Europea (UE 2016/679) y la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales (LOPDGDD) de España (3/2018). Todos los datos de los pacientes serán anonimizados durante la adquisición de estos.

A continuación, señalo los acuerdos tomados por el CEIM de las áreas de salud de Valladolid en relación a dicho Proyecto de Investigación: el estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos. Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto. La capacidad del investigador, los colaboradores, las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio. Este CEIM emite dictamen favorable del citado proyecto de investigación, en la reunión celebrada el 22/01/2025 (acta no1 de 2025) y acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado por el investigador principal y su equipo.



6 RESULTADOS

De los 122 pacientes incluidos en el estudio, 11 (9%) desarrollaron enfermedad de Alzheimer durante el periodo de seguimiento. En la tabla 1 se muestran los resultados de las variables sociodemográficas, hábitos y comorbilidades. Podemos observar como la edad es uno de los factores con asociación significativa en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (65 vs 54; $p = 0,004$). La presencia de arritmia también tiene una fuerte asociación con esta enfermedad. El consumo de tabaco en nuestro estudio se muestra como un factor de protección frente al desarrollo de Alzheimer (2% en fumadores y 9% en no fumadores; $p = 0,028$). No hemos encontrado asociación significativa en el resto de las variables estudiadas.

Tabla 1. Variables sociodemográficas, antropométricas, hábitos, y comorbilidades

Variable		Total X(DS)/%	Enfermedad de Alzheimer		p
			Sí	No	
Edad		55 (12,2)	65	54	0,004
Sexo	Hombre	84%	8,7%	91,3%	0,803
	Mujer	16%	10,5%	89,5%	
Fumador	Sí	40%	2,0%	98%	0,028
	No	60%	13,7%	86,3%	
Bebedor	Sí	10%	8,3%	91,7%	0,931
	No	90%	9,1%	90,9%	
HTA	Sí	57%	13,0%	87%	0,076
	No	43%	3,8%	96,2%	
Diabetes	Sí	9%	10%	90%	0,841
	No	91%	8,2%	91,8%	
Dislipemia	Sí	47%	8,6%	91,4%	0,884
	No	53%	9,4%	90,6%	
Arritmia	Sí	11,5%	28,6%	71,4%	0,007
	No	88,5%	6,5%	93,5%	
Cardiopatía isquémica	Sí	14,8%	11,1%	88,9%	0,737
	No	85,2%	8,7%	91,3%	
Ictus	Sí	7,4%	22,2%	77,8%	0,151
	No	82,6%	8%	92%	
IMC		31,1 (5,9)	29,5	31,3	0,327
Per. cuello		43,1 (4,2)	46,2	42,8	0,065
Per. cintura		110 (10,4)	116	109	0,098
TA sistólica		134 (30,1)	144	133	0,380
TA diastólica		81 (15,1)	82	81	0,856

X: media; DS: desviación estándar; HTA: hipertensión arterial; Per.: perímetro; TA: tensión arterial.



En la tabla 2 situada debajo, analizamos las pruebas de laboratorio. En este estudio, no hemos hallado la significación estadística en ninguno de los parámetros estudiados. Siendo la ApoE una proteína implicada en el metabolismo lipídico, podríamos esperar a priori que los diferentes polimorfismos, al comportarse de manera distinta en el funcionamiento de dicho metabolismo tuviesen cierta influencia en la aparición de esta enfermedad; sin embargo, hemos comprobado que esto no es así.

Tabla 2. Pruebas de laboratorio

Variable	Total X(DS)	Enfermedad de Alzheimer		p
		Sí	No	
Glucosa	106 (23,4)	103	106	0,747
Colesterol	219 (45,5)	217	219	0,899
HDL	50 (10,5)	54,1	49,7	0,234
LDL	140 (37,3)	148	139	0,510
Triglicéridos	147 (68,9)	131	148	0,494
Riesgo	5,1 (7,6)	4,35	5,21	0,748
Insulina	13,1 (17,6)	9,8	13,3	0,569
Fibrinógeno	425 (93,9)	479	420	0,232
Proteína C reactiva	5,1 (5,18)	4,04	5,30	0,617

X: media; DS: desviación estándar

Las variables polisomnográficas, mostradas en la tabla 3, nos aportan información de mucho interés en nuestro estudio. Apreciamos como podemos encontrar una asociación significativa entre las alteraciones de la fase REM y el desarrollo a largo plazo de enfermedad de Alzheimer. Una de las hipótesis realizadas antes del comienzo del estudio era si un SAHS de mayor severidad favorecía la aparición de Alzheimer, hecho, que como se puede comprobar no se ha demostrado en nuestro estudio (IAH 40 vs 38; p0,86)



Tabla 3. Variables polisomnográficas y test de Epworth

Variable		Total X(DS)/%	Enfermedad de Alzheimer		p
			Sí	No	
Test de Epworth		11,3 (4,7)	10,2	11,4	0,441
Eficacia		87,8 (11,1)	85,3	88,1	0,428
Fase 1 (%)		10,7 (8,1)	11,6	10,7	0,723
Fase 2 (%)		65,7 (72,0)	63,3	55,8	0,087
Fase 3 (%)		9,2 (5,1)	7,6	9,4	0,244
Fase REM (%)		10,8 (8,4)	17,7	24,4	0,050
Índice Apnea-hipopnea		38,7 (27,2)	40,1	38,6	0,865
Saturación Mínima		77,9 (11,6)	78,7	77,8	0,799
CT90 (%)		28,4 (35,9)	25,9	28,7	0,813
Índice desaturación 3%		35,5 (28,3)	32,4	35,9	0,701
SAS grave	Sí	53%	10,9%	99,1%	0,454
	No	47%	7%	83%	

X: media; DS: desviación estándar ;CT90: tiempo debajo de 90% de saturación; SAS: síndrome apnea del sueño

La tabla 4 se analiza la relación de la genética con la aparición de Alzheimer. Al igual que en la población general el genotipo más prevalente es el $\epsilon 3/\epsilon 3$ que supone un 63'1%, $\epsilon 3/\epsilon 4$ supone un 18'9% siendo el genotipo más prevalente con desarrollo de Alzheimer al presentar la enfermedad un 17'4% de los pacientes pertenecientes a este grupo.

Tabla 4. Genética APOE y relación con enfermedades neurodegenerativas

Variable		Total	Enfermedad de Alzheimer		p
		%	Sí	No	
Genética APOE	E3E3	63,1%	7,8%	92,2%	0,407
	E2E3	12,3%	6,7%	93,3%	
	E3E4	18,9%	17,4%	82,6%	
	E2E4	5,7%	0,0%	100%	
Alelo E2	Sí	18%	4,5%	95,5%	0,412
	No	82%	10,1%	89,9%	
Alelo E4	Sí	24,6%	13,3%	86,7%	0,351
	No	75,4%	7,7%	92,3%	



Teniendo esto en consideración, podemos apreciar en la última fila de la tabla (donde se analiza el alelo $\epsilon 4$), como la presencia del alelo $\epsilon 4$ parece influir en la aparición de la enfermedad; ya que los pacientes con la enfermedad y este alelo suponen un 13'3% frente a un 7'7% de los que no portan el alelo, si bien no hemos podido establecer la significación estadística.

En última instancia se ha realizado un análisis multivariante empleando la enfermedad de Alzheimer como variante dependiente. La edad es el factor más influyente en la aparición de la enfermedad durante el tiempo de estudio, aumentando 1'116 el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer por cada año que se cumple. El ser fumador multiplica el riesgo de desarrollo de la enfermedad por 0'062, es decir, previene contra la aparición de Alzheimer aunque no llega a alcanzar esa significación estadística. Un mayor perímetro de cuello se ha asociado a un riesgo de 1'447 veces más de padecer la enfermedad. Aunque no se alcance la significación estadística, si bien esta cerca, el alelo $\epsilon 4$ vemos como aumentaría el riesgo en 6'328 de poder desarrollar Alzheimer. La presencia de arritmia que en la tabla 1 (univariante) tenía una fuerte asociación, pierde ese potencial interés cuando se practica este análisis en el que lidia con otras variables.

Tabla 5. Análisis multivariante. Variable dependiente: Enfermedad de Alzhéimer

Variable	OR	IC95%		p
		L. inferior	L. superior	
Edad	1,116	1,001	1,239	0,049
Fumador (sí)	0,062	0,002	2,062	0,120
P. Cuello	1,447	0,985	2,125	0,060
Alelo E4 (sí)	6,328	0,497	80,529	0,155



7 DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio reflejan que la asociación entre la tenencia de SAHS y desarrollar enfermedad neurodegenerativa no puede establecerse al no ser estadísticamente significativa, en contraposición con otros estudios como la tesis dirigida por Gutiérrez donde de una cohorte de pacientes con alteraciones del sueño, un 48% desarrollaba enfermedad neurodegenerativa (18). Así mismo, tampoco se relaciona la presencia de un SAHS de mayor gravedad, en función del IAH, con el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, en consonancia con otro estudio publicado, en el que se analiza una cohorte de pacientes con SAHS severo y, a pesar de obtener resultados similares con la mayoría de los estudios en cuanto a prevalencia, no pudieron demostrar la significación estadística (19).

El Apo $\epsilon 3$ es el alelo que con más frecuencia presentan los pacientes de este estudio, ya que es el más prevalente de la población, y por tanto con mayor número de pacientes que desarrollaron enfermedad neurodegenerativa, seguido de $\epsilon 4$ el cual a pesar de no ser significativo tiene más repercusión, ya que 4/11 pacientes con enfermedad de Alzheimer presentaban dicho alelo, suponiendo casi la mitad de los casos, esto por otra parte discrepa con el estudio genético realizado en 2024 en la comunidad de Castilla y León, donde se estableció significación estadística entre la población que presentaba $\epsilon 4/\epsilon 4$ y el desarrollo de enfermedad de Alzheimer (20).

Haciendo hincapié en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, se han encontrado varias asociaciones de interés, por ejemplo, su asociación con arritmias. Dicha asociación no ha sido muy estudiada hasta el momento y siendo favorecida la arritmia por la presencia de $\epsilon 4$, podría estar relacionada la tenencia de dicho gen con esta asociación, si bien solo es una hipótesis. Un metaanálisis, que incluyó 14 estudios, concluyó que la fibrilación auricular se asocia con un aumento del 34% del riesgo de deterioro cognitivo, dando credibilidad a nuestros resultados (23). Si que es cierto que en nuestros resultados, aunque en el análisis univariante encontramos una asociación significativa de las arritmias con la enf. De Alzheimer esta potencial asociación pierde fuerza al realizarse un análisis multivariante, lo que indica que esta asociación univariante se verá influida por el resto de las variables.

Una asociación interesante que se ha encontrado en nuestro estudio es la que relaciona el hábito tabáquico con el desarrollo de enfermedad neurodegenerativa. Hemos comprobado como el consumo de tabaco en nuestro estudio supone un factor de protección frente al desarrollo de este trastorno neurológico, esto concuerda con un



estudio realizado en 2024 (24) donde se pone de manifiesto que el tabaco protege frente al desarrollo de la enfermedad de Parkinson (un tipo de enfermedad neurodegenerativa). También se corresponde con el trabajo de Grisolia que indica que el consumo de tabaco se asocia a una disminución del riesgo relativo de padecer enfermedad de Alzheimer (25).

La edad hemos comprobado que es el factor más influyente en la aparición de la enfermedad de Alzheimer en los sujetos a estudio, reflejando una media de edad de 10 años mayor los pacientes con esta enfermedad neurodegenerativa. Este hecho era de esperar, ya que así se corresponde con numerosos estudios, uno de ellos es el metaanálisis realizado en 2017 en Pamplona que analiza la prevalencia e incidencia de la enfermedad de Alzheimer en Europa. (28)

8 CONCLUSIONES

- En conclusión, podemos deducir que la presencia de SAHS no conlleva un mayor riesgo de sufrir a largo plazo Alzheimer, así como tampoco influye una mayor severidad de este.
- El alelo $\epsilon 4$ en los pacientes de nuestro estudio favorece el desarrollo de padecer enfermedad de Alzheimer.
- La edad es el principal factor que condiciona la aparición de esta enfermedad neurodegenerativa aumento el riesgo de padecerla un 1'144 por cada año que envejecemos.
- La prevalencia de los genotipos de ApoE en pacientes con SAHS es similar a la de la población estándar, por lo que deducimos que el Alzheimer se relaciona con los aspectos genéticos del estudio y no con el SAHS.
- Ser fumador es una condición beneficiosa en el contexto de prevención de enfermedad de Alzheimer; aunque estos resultados podrían estar sesgados por ser los sujetos a estudio fumadores más jóvenes que los no fumadores.



9 BIBLIOGRAFÍA

1. Ariza MJ, Hornos AM, Barón FJ, Calvo-Bonacho E, Rioja J, Valdivielso P, et al. Análisis de la influencia de polimorfismos en APOE, APOA5, LPL, LIPC y CETP sobre los niveles de triglicéridos en población laboral malagueña. Clin Investig Arterioscler [Internet]. 2011;23(2):62–71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2011.02.002>
2. Guerra A, Raggio V, Esperón P, Fraga L, Valiño J, Sánchez A, et al. Polimorfismos de ApoE y daño vascular en diabéticos tipo 2. Rev Med Urug (Montev) [Internet]. 2013 [citado el 29 de mayo de 2025];29(3):137–46. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-03902013000300002&script=sci_arttext
3. Cqssalud.com. [citado el 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.cqssalud.com/polimorfismo-de-apolipoproteina-e-en-hombres-y-mujeres-de-una-poblacion-espanola-frecuencias-alelicas-y-su-influencia-sobre-lipidos-plasmaticos-y-apolipoproteinas/>
4. Redalyc.org. [citado el 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/1702/170263334013/html/>
5. Com.ar. [citado el 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.cibic.com.ar/noticias/genotipos-de-apolipoproteina-e-apo-e/>
6. Martínez S, Ochoa B, Pérez MR, Torrico F, García I, Garcia CC. Polimorfismos del gen de la apolipoproteína E en adultos mayores de 60 años con disminución de la memoria cognitiva y enfermedad de Alzheimer en diferentes poblaciones venezolanas. Biomedica [Internet]. 2022;42(Sp. 1):116–29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.5889>
7. Revespcardiolog.org. [citado el 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.revespcardiolog.org/es-analisis-de-las-alteraciones-ecocardiogr-articulo-13114957>



8. Durán-Cantolla J, Martínez-Null C, Santaolalla CE. Tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) con dispositivos mecánicos generadores de presión positiva. CPAP, APAP y ventilación servoasistida. Rev médica Clin Las Condes [Internet]. 2013;24(3):375–95. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640\(13\)70174-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0716-8640(13)70174-3)
9. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Arch Bronconeumol [Internet]. 2011;47(3):143–56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2011.01.001>
10. Mearin F, Guarner F, Verdú E. Definición y concepto, fisiopatología, clínica y exploración del SAHS. Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2009 [citado el 29 de mayo de 2025];32 Suppl 1:1–14. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-definicion-concepto-fisiopatologia-clinica-exploracion-articulo-13084322>
11. Martínez-García MA, Durán-Cantolla J, Montserrat JM. El síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en edades avanzadas. Arch Bronconeumol [Internet]. 2010;46(9):479–88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2010.05.003>
12. Estudio de genes candidatos para el desarrollo de hipertensión en el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHS) [Internet]. Bancoadn.org. [citado el 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.bancoadn.org/proyectos/estudio-de-genes-candidatos-para-el-desarrollo-de-hipertension-en-el-sindrome-de-apnea-hipoapnea-obstructiva-del-sueno-sahs-.html>
13. Lorenzo A. Apnea obstructiva del sueño, tromboembolismo pulmonar y su influencia en los niveles de d-dímero [Internet]. Org.es. [citado el 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ses.org.es/docs/revista/posters-congresos-ses2014.pdf>
14. Barceló A, Barbé F. Estrés oxidativo y síndrome de apneas-hipopneas del sueño. Arch Bronconeumol [Internet]. 2005 [citado el 29 de mayo de 2025];41(7):393–9. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-estrs-oxidativo-sndrome-apneas-hipopneas-del-articulo-13076971>



15. De apolipoproteína RELP, de apnea sueño. e. HA en PCS. Trabajo fin de grado [Internet]. Uva.es. [citado el 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/24342/TFG-M-M871.pdf;jsessionid=5EB364564E95B80358214AB89DE95BCB?sequence=1>
16. Vigil L, Zapata T, Grau A, Bonet M, Montaña M, Piñar M. INNOVACION EN SUEÑO. Open Respir Arch [Internet]. 2024;6(Suppl 2):100402. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.opresp.2025.100402>
17. Rolon RE. Algoritmos avanzados para detección del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño. 2019.
18. Ucm.es. [citado el 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://produccioncientifica.ucm.es/documentos/63fd5ab702a5b52ea3dc01f2>
19. Bvsalud.org. [citado el 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-111433>
20. Unileon.es. [citado el 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://portalcientifico.unileon.es/documentos/66561d3884a81b680fb37679?lang=I>
21. Unirioja.es. [citado el 29 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=202231>
22. Campdelacreu J. Parkinson disease and Alzheimer disease: environmental risk factors. Neurologia [Internet]. 2014;29(9):541–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2012.04.001>
23. Morales-Bacas E, Duque-Holguera M, Portilla-Cuenca JC, Casado-Naranjo I. Fibrilación auricular y deterioro cognitivo: una revisión narrativa. Rev Neurol [Internet]. 2022;75(10):311–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33588/rn.7510.2022252>
24. Vargas Rodriguez LJ, Muñoz-Torres J, Meza DF, Vásquez JM, Saavedra Salinas O. Enfermedad de Parkinson y tabaquismo: una revisión sistemática. Neurol Argent [Internet]. 2024; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2024.05.001>



25. Grisolí S. Demencia y tabaco. Revista Española de Geriatria y Gerontología [Internet]. 2001 [citado el 29 de mayo de 2025];36:19–24. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-demencia-tabaco-10021763>
26. Riera DM. El gen APOE y el riesgo a desarrollar enfermedad de Alzheimer [Internet]. AdnInstitut.com. ADN Institut; 2024 [citado el 30 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.adninstitut.com/el-gen-apoe-el-riesgo-desarrollar-enfermedad-de-alzheimer-n-73-es>
27. La genética de la enfermedad de Alzheimer [Internet]. National Institute on Aging. [citado el 30 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.nia.nih.gov/espanol/alzheimer-causas-factores-riesgo/genetica-enfermedad-alzheimer>
28. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Neurologia [Internet]. 2017;32(8):523–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.02.016>



APOLIPOPROTEINA E Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN PACIENTES CON APNEA DEL SUEÑO

Realizado por: D. Antonio Aragón Moreno, Tutor: D. Tomás Ruiz Abi, Colutor: D. Daniel Álvarez González

INTRODUCCIÓN

El gen ApoE tiene tres alelos principales: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, que influyen en el metabolismo lipídico y el riesgo de enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas.

- El alelo $\epsilon 3$ es el más común
- $\epsilon 4$ se asocia con mayor riesgo cardiovascular y Alzheimer
- $\epsilon 2$ puede ser protector, aunque con posibles efectos adversos.

El SARS se caracteriza por obstrucciones respiratorias durante el sueño, provocando síntomas diurnos y riesgo de enfermedades graves. Su diagnóstico se basa en el índice de apneas-hipopneas (IAHI), y el tratamiento más eficaz es el CPAP. El SARS tiene una prevalencia del 5-8% de la población y está infradiagnosticado, afectando negativamente la calidad de vida y aumentando la mortalidad.

El alelo $\epsilon 4$ de ApoE se ha relacionado con mayor riesgo de:

- SARS
- Aterosclerosis y eventos cardiovasculares en pacientes con SARS.
- Enfermedad de Alzheimer.

Los modelos de matching learning permiten explorar las asociaciones entre SARS y otras patologías, mejorando el diagnóstico y pronóstico precisos.

OBJETIVOS

1. **OBJETIVO PRINCIPAL:** estudiar la asociación del riesgo de desarrollo de enfermedad de Alzheimer en pacientes con SARS viendo la influencia de ApoE.
2. **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**
 - Prevalencia de genotipos de ApoE en pacientes con SARS
 - Analizar las variables que puedan influir en el desarrollo de Alzheimer en pacientes con SARS.

MATERIAL Y METODOS

• **DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO:** estudio retrospectivo longitudinal de una cohorte de pacientes con SARS en seguimiento durante 16 años.

• **MUESTRA DEL ESTUDIO:** 122 pacientes con SARS en los que previamente se ha determinado los polimorfismos genéticos de la ApoE, pertenecientes al HURH de Valladolid y con estudio en el primer trimestre de 2008.

• **PROTOCOLO PARA LA OBTENCIÓN DE LA MUESTRA:** revisión detallada de historias clínicas de los pacientes en un periodo de 16 años.

• **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** para realizar los cálculos estadísticos se utilizó el paquete SPSSv22, comparando las variables cualitativas con chi-cuadrado y ajustando un riesgo al 5% del 5%.

RESULTADOS

Alelo	Nº	%	Nº	%
$\epsilon 2$	10	8.2%	10	8.2%
$\epsilon 3$	60	49.2%	60	49.2%
$\epsilon 4$	52	42.6%	52	42.6%
Genotipo	Nº	%	Nº	%
$\epsilon 2/\epsilon 2$	1	0.8%	1	0.8%
$\epsilon 2/\epsilon 3$	19	15.6%	19	15.6%
$\epsilon 2/\epsilon 4$	1	0.8%	1	0.8%
$\epsilon 3/\epsilon 3$	40	32.8%	40	32.8%
$\epsilon 3/\epsilon 4$	50	40.9%	50	40.9%
$\epsilon 4/\epsilon 4$	11	9.0%	11	9.0%

Alelo	Nº	%	Nº	%
$\epsilon 2$	10	8.2%	10	8.2%
$\epsilon 3$	60	49.2%	60	49.2%
$\epsilon 4$	52	42.6%	52	42.6%
Genotipo	Nº	%	Nº	%
$\epsilon 2/\epsilon 2$	1	0.8%	1	0.8%
$\epsilon 2/\epsilon 3$	19	15.6%	19	15.6%
$\epsilon 2/\epsilon 4$	1	0.8%	1	0.8%
$\epsilon 3/\epsilon 3$	40	32.8%	40	32.8%
$\epsilon 3/\epsilon 4$	50	40.9%	50	40.9%
$\epsilon 4/\epsilon 4$	11	9.0%	11	9.0%

Alelo	Nº	%	Nº	%
$\epsilon 2$	10	8.2%	10	8.2%
$\epsilon 3$	60	49.2%	60	49.2%
$\epsilon 4$	52	42.6%	52	42.6%
Genotipo	Nº	%	Nº	%
$\epsilon 2/\epsilon 2$	1	0.8%	1	0.8%
$\epsilon 2/\epsilon 3$	19	15.6%	19	15.6%
$\epsilon 2/\epsilon 4$	1	0.8%	1	0.8%
$\epsilon 3/\epsilon 3$	40	32.8%	40	32.8%
$\epsilon 3/\epsilon 4$	50	40.9%	50	40.9%
$\epsilon 4/\epsilon 4$	11	9.0%	11	9.0%

Alelo	Nº	%	Nº	%
$\epsilon 2$	10	8.2%	10	8.2%
$\epsilon 3$	60	49.2%	60	49.2%
$\epsilon 4$	52	42.6%	52	42.6%
Genotipo	Nº	%	Nº	%
$\epsilon 2/\epsilon 2$	1	0.8%	1	0.8%
$\epsilon 2/\epsilon 3$	19	15.6%	19	15.6%
$\epsilon 2/\epsilon 4$	1	0.8%	1	0.8%
$\epsilon 3/\epsilon 3$	40	32.8%	40	32.8%
$\epsilon 3/\epsilon 4$	50	40.9%	50	40.9%
$\epsilon 4/\epsilon 4$	11	9.0%	11	9.0%

Se realizó un análisis de asociación entre el genotipo de ApoE y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Los resultados mostraron que el alelo $\epsilon 4$ se asoció con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer en pacientes con SARS.

Alelo	Nº	%	Nº	%
$\epsilon 2$	10	8.2%	10	8.2%
$\epsilon 3$	60	49.2%	60	49.2%
$\epsilon 4$	52	42.6%	52	42.6%
Genotipo	Nº	%	Nº	%
$\epsilon 2/\epsilon 2$	1	0.8%	1	0.8%
$\epsilon 2/\epsilon 3$	19	15.6%	19	15.6%
$\epsilon 2/\epsilon 4$	1	0.8%	1	0.8%
$\epsilon 3/\epsilon 3$	40	32.8%	40	32.8%
$\epsilon 3/\epsilon 4$	50	40.9%	50	40.9%
$\epsilon 4/\epsilon 4$	11	9.0%	11	9.0%

El análisis estadístico mostró que la asociación entre el genotipo de ApoE y el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer no fue estadísticamente significativa. Los resultados mostraron que el alelo $\epsilon 4$ se asoció con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer en pacientes con SARS.

BIBLIOGRAFIA

Cardenas J, Palacios J, et al. (2014). Genética y enfermedad de Alzheimer. Revista de Neurología, 48(1), 1-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3989/neu.13032>

Moreno-Arce A, Duque-Peláez M, Portillo-Cuervo JC, Ceballos-Munoz L, Hernández-Arce J, et al. (2014). Genética y enfermedad de Alzheimer. Revista de Neurología, 48(1), 1-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3989/neu.13032>

Varghese J, Muñoz-Torres J, Mesa-Lago J, et al. (2014). Genética y enfermedad de Alzheimer. Revista de Neurología, 48(1), 1-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3989/neu.13032>

DISCUSIÓN

El estudio no encontró una asociación estadísticamente significativa entre el SARS y el desarrollo de Alzheimer, en contraste con investigaciones previas. El alelo ApoE $\epsilon 3$ fue el más común entre los pacientes, mientras que $\epsilon 4$ mostró una posible mayor repercusión en el desarrollo de enfermedad de Alzheimer. El envejecimiento se relacionó con un mayor riesgo de enfermedad neurodegenerativa. Sorprendentemente, el hábito de fumar mostró una posible relación protectora frente al Alzheimer.