

Relación entre marcadores inflamatorios y estado nutricional, en pacientes con Enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (Antioquia-Colombia)

Relationship between inflammatory markers and nutritional status in patients with early-onset Alzheimer's disease (Antioquia-Colombia)

María Fernanda OSPINA CARDONA¹, Gloria Cecilia DEOSSA RESTREPO¹, Cristian SANTA¹, Mateo LONDOÑO PEREIRA², David Fernando AGUILLÓN NIÑO³, Francisco LOPERA RESTREPO³

1 Escuela de Nutrición y Dietética. Universidad de Antioquia.

2 Departamento de Nutrición Clínica. Clínica las Américas, Medellín.

3 Grupo de Neurociencias de Antioquia. Universidad de Antioquia.

Recibido: 11/abril/2024. Aceptado: 27/mayo/2024.

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: menos del 1% de los casos de enfermedad de Alzheimer (EA) son causados por mutaciones autosómicas dominantes E280A presenilina 1 (PSEN1) o presenilina 2 (PSEN2), que se relacionan con un inicio temprano y acelerada progresión de los síntomas clínicos. Poco se conoce de la relación entre el estado nutricional y los marcadores inflamatorios en esta población. El objetivo de este estudio fue relacionar los marcadores inflamatorios y el estado nutricional en pacientes con EA de inicio temprano con la mutación E280A-PSEN1.

Material y Métodos: estudio transversal, con muestra de 73 pacientes con variante genética PSEN1 E280A, en seguimiento por el Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA). Se incluyó información socio demográfica, evaluación del estado nutricional por el Mini Nutritional Assessment (MNA), seguridad alimentaria, y medición de citoquinas (IL-6, TNF- α e IFN- γ) por citometría de flujo. Se aplicó estadística descriptiva, análisis de varianza de una sola vía (ANOVA) para establecer la asociación entre los estados de la enfermedad

y el estado nutricional, pruebas post-hoc, pos t-test y Odds Ratio (OR).

Resultados: De los pacientes evaluados 64,86% eran mujeres y un 71,23% tenían edades comprendidas entre 36 y 50 años. Según MNA, el 71,62% se clasificó en riesgo de desnutrición y desnutrición; de estos, 59,46% se encontró en estadios moderado y severo de la enfermedad, reportándose diferencias estadísticas entre el MNA y el deterioro cognitivo. No se encontraron diferencias estadísticas entre marcadores inflamatorios con MNA o estadio de la enfermedad. 68,97% de los pacientes con riesgo de desnutrición tenían inseguridad alimentaria.

Conclusiones: En la medida que progresa la EA de inicio temprano, disminuyen el puntaje del MNA incrementándose la desnutrición. En este estudio no se encontró relación entre los marcadores inflamatorios y el estado nutricional. Es trascendental continuar explorando alternativas que contribuyan al manejo médico y nutricional, ralentizando el progreso de la enfermedad favoreciendo una mejor calidad de vida para los pacientes y sus familias.

PALABRAS CLAVES

Citoquinas, índice de masa corporal, seguridad alimentaria, mini valoración nutricional, Escala Latinoamericana y Caribeña de Seguridad Alimentaria.

Correspondencia:

Gloria Cecilia Deossa Restrepo
gloria.deossa@udea.edu.co

SUMMARY

Background and objectives: Less than 1% of Alzheimer's disease (AD) cases are caused by autosomal dominant E280A presenilin 1 (PSEN1) or presenilin 2 (PSEN2) mutations, which are associated with early onset and accelerated progression of clinical symptoms. Little is known about the relationship between nutritional status and inflammatory markers in this population. The objective of this study was to relate inflammatory markers and nutritional status in patients with early-onset AD with the E280A-PSEN1 mutation.

Material and Methods: cross-sectional study, with a sample of 73 patients with PSEN1 E280A genetic variant, followed by the Antioquia Neuroscience Group (GNA). Sociodemographic information, evaluation of nutritional status by the Mini Nutritional Assessment (MNA), food safety, and measurement of cytokines (IL-6, TNF- α and IFN- γ) by flow cytometry were included. Descriptive statistics, one-way analysis of variance (ANOVA) to establish the association between disease states and nutritional status, post-hoc tests, post t-test and Odds Ratio (OR) were applied.

Results: Of the patients evaluated, 64.86% were women and 71.23% were between 36 and 50 years old. According to MNA, 71.62% were classified as at risk of malnutrition and malnutrition; Of these, 59.46% were found in moderate and severe stages of the disease, reporting statistical differences between MNA and cognitive impairment. No statistical differences were found between inflammatory markers with MNA or disease stage. 68.97% of patients at risk of malnutrition were food insecure.

Conclusions: As early-onset AD progresses, the MNA score decreases, increasing malnutrition. In this study, no relationship was found between inflammatory markers and nutritional status. It is essential to continue exploring alternatives that contribute to medical and nutritional management, slowing the progress of the disease, favoring a better quality of life for patients and their families.

KEY WORDS

Cytokines, body mass index, food safety, mini nutritional assessment, Latin American and Caribbean Food Security Scale.

ABREVIATURAS

EA: Enfermedad Alzheimer.

PSEN1: Presenilina 1.

PSEN2: Presenilina 2.

GNA: Grupo de neurociencias de Antioquia.

MNA: Mini Nutritional Assessment.

IL-6: Interleuquina 6.

TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral alfa.

IFN- γ : Interferon gamma.

DCL: Deterioro Cognitivo Leve.

IMC: Índice de masa corporal.

ELCSA: Escala Latinoamericana y Caribeña de Seguridad Alimentaria.

IA: Inseguridad Alimentaria.

EO-ADAD: Enfermedad Alzheimer Autosómica Dominante de Inicio Temprano.

FAST: Escala de Evaluación Funcional.

DEMLE: Demencia Leve.

DEMOMO: Demencia Moderada.

DEMSE: Demencia Severa.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas constituyen una amenaza para la salud pública¹. La enfermedad de Alzheimer (EA), demencia más común, afecta alrededor de 47 millones de personas en el mundo². Menos de 1% de pacientes con EA tienen mutaciones en los genes de la proteína precursora de amiloide PSEN1 o PSEN2³. Sin embargo, estas formas de demencia inician tempranamente (antes de 65 años) y suelen ser más agresivas, con progresión acelerada entre los estadios³. En Colombia, el Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA) ha evaluado longitudinalmente cerca de 6000 personas con riesgo de desarrollar EA Autosómica Dominante de Inicio Temprano (EO-ADAD), 20% de quienes son potencialmente portadores de una sola variante genética E280A en el gen PSEN1, responsable de la enfermedad⁴; siendo este grupo poblacional el más grande del mundo con una misma variante causal de esta patología.

En la medida que progresa la EA se ve afectado el estado nutricional; identificándose diferentes factores que influyen en la pérdida gradual de peso, como: neurodegeneración de regiones cerebrales específicas, procesos inflamatorios, disfunción de olfato y gusto, además de síntomas específicos de demencia, como alteraciones de la función ejecutiva y la planificación, amnesia, trastornos conductuales y neuropsiquiátricos, o disfagia⁴⁻⁵; también, se suma la baja calidad de los alimentos a causa de inseguridad alimentaria⁶, entre otros, llevando a una reducción de la ingesta dietética y a la desnutrición⁴. En adultos con demencia, la desnutrición ocasiona disminución de masa muscular, pérdida de autonomía, aumento de caídas, úlceras por decúbito e infecciones sistémicas, con lo que aumenta la morbimortalidad⁷. Aproximadamente 44% de adultos mayores con deterioro cognitivo están en riesgo de desnutrición y 15% la padecen, con variaciones por región de estudio y metodología de diagnóstico⁸.

La sobreexpresión de citoquinas inflamatorias como IL-6, y el TNF- α ⁹, se ha estudiado recientemente como un posible mecanismo de relevancia que repercute en una progresión acelerada de la EA y del deterioro nutricional, considerándose un predictor de morbimortalidad⁹⁻¹⁰. En la EA, la sobreexpresión de citoquinas pro inflamatorias en plasma o líquido cefalorraquídeo se asocia con anorexia y pérdida de peso¹¹, y probablemente con la generación de sarcopenia, alteraciones en la tasa metabólica basal y en las concentraciones de neurotransmisores, aumentando la sensibilidad a la colecistoquinina, con la subsecuente pérdida del apetito¹²; además, la inflamación se caracteriza por aumento del catabolismo proteico y mayor gasto energético, afectando aún más el estado nutricional⁷.

Así, y ante la necesidad de estudios que confirmen los hallazgos y permitan desarrollar alternativas para prevenir y tratar la desnutrición en la EA temprana mediante la modulación de la respuesta inflamatoria, se realizó este estudio, buscando establecer la relación entre marcadores inflamatorios y estado nutricional en pacientes con EA de inicio temprano con la mutación E280A- PSEN1, pertenecientes al GNA.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal, con muestra por conveniencia de 73 individuos de un total de 102 (tasa de respuesta, 72,54%). La población de estudio consistió en un subgrupo de la cohorte longitudinal de pacientes con una variante genética en PSEN1 (E280A), en seguimiento por el GNA⁴. Los principales criterios de elegibilidad incluyeron: diagnóstico de deterioro cognitivo leve (DCL) y demencia tipo Alzheimer de inicio temprano, portadores de la mutación PSEN1- E280A, demostrado por genotipificación mediante el método molecular PCR-RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*), el cual detecta fragmentos de ADN de diferentes longitudes, en estadios de deterioro cognitivo leve, demencia leve, moderada o severa⁴. Los criterios de exclusión fueron: enfermedades autoinmunes como lupus, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis. Los datos se recopilaron de 68 pacientes no institucionalizados y 5 pacientes institucionalizados (1 con DCL y 72 con demencia), quienes hacían parte del proyecto "Abordaje Multimodal del Paciente con Alzheimer y otras Demencias (AMPAD)". El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Investigaciones Médicas-Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, acta 025 del 3 de marzo de 2022. Se obtuvo consentimiento informado vía telefónica de pacientes y cuidadores, previa participación en el estudio.

Variables sociodemográficas y clínicas: los datos fueron obtenidos por estudiantes y profesionales de nutrición y dietética de la Universidad de Antioquia, y médicos del GNA capacitados para tal fin. Como fuente primaria, se obtuvo información directamente del cuidador, quien proporcionó datos sociodemográficos (sexo, edad, estrato socioeconómico,

nivel educativo, residencia, institucionalización y edad de postración, según clasificación de la escala FAST, igual o mayor a 13³). Como fuente secundaria, de las historias clínicas se obtuvieron datos relacionados con salud, personales, familiares, diagnóstico médico, estadio de la enfermedad, y antecedentes patológicos, que fueron agrupados según el sistema afectado⁴.

Evaluación nutricional

Datos antropométricos: las circunferencias de brazo, pantorrilla y abdomen se midieron con cinta métrica SECA 101 (sensibilidad 0,1 cm). El perímetro abdominal se midió en el punto medio, entre la última costilla y el borde superior de la cresta ilíaca, y se clasificó como normal o con obesidad abdominal (mujeres ≥ 80 , hombres ≥ 90 cm)¹³; el peso para los pacientes que no se encontraban postrados, se midió en ropa ligera, con precisión de 0,1 kg, usando una balanza electrónica SECA 813 (sensibilidad 0,1 kg); la estatura usando un estadiómetro SECA 206 de montaje en pared, con sensibilidad de 1 cm. En los pacientes postrados, el peso corporal se obtuvo a partir de la ecuación propuesta para estimar el peso de pacientes en cama¹⁴; la altura talón-rodilla se utilizó como alternativa para medir la estatura, mediante la ecuación de Chumlea et al., según sexo y edad¹⁵. Para los pacientes <60 años, se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud para el Índice de Masa Corporal (IMC)¹⁶. Para los pacientes >60 años se utilizó la clasificación sugerida por la Organización Panamericana de la Salud¹⁷. Para los pacientes que padecían edema, se realizó ajuste con respecto al peso seco para calcular el IMC, y en los pacientes con deshidratación, no se realizó ajuste al peso. Personal entrenado estuvo a cargo de la toma de los datos.

Estado nutricional: se aplicó el formulario MNA validado para evaluar el estado nutricional en pacientes con EA hospitalizados, cuidados en casa y ambulatorios⁴. Este instrumento está compuesto por dieciocho ítems, que valoran la condición general (morbilidad, estilos de vida, medicación), antropométrica (peso, estatura, circunferencia de brazo, circunferencia de pantorrilla) y subjetiva (auto percepción de salud y nutrición)¹⁸. El puntaje del MNA permite clasificar al individuo en bien nutrido (24-30), en riesgo de desnutrición (17,0-23,5) o desnutrición (<17)¹⁸. El MNA no permite medir exceso de peso u obesidad¹⁸. Además, se evaluaron signos y síntomas relacionados con el estado nutricional, para detectar indicadores de déficit⁵ y síntomas específicos de demencia⁴.

Seguridad alimentaria: se utilizó la Escala Latinoamericana y Caribeña de Seguridad Alimentaria (ELCSA), de aplicación fácil y rápida, que permite medir la inseguridad alimentaria en los hogares¹⁹. Para evaluar la (in)seguridad alimentaria, se usó la clasificación para hogares integrados solamente por personas adultas y hogares integrados por personas adultas y menores de 18 años¹⁹.

Medición de citoquinas

Las muestras de suero de los pacientes fueron facilitadas por el Biobanco del GNA, almacenadas a -80°C . Todas las muestras de sangre tuvieron menos de un año de haberse tomado, en concordancia con las mediciones del MNA y los estadios de la enfermedad²⁰. Se midieron TNF- α , IL-6 e IFN- γ , usando un flexset de BD Biosciences (San Jose, CA), siguiendo las instrucciones del proveedor, mediante el método de laboratorio de citometría de flujo²⁰. Todos los estándares tuvieron como concentración máxima 5000 pg/ml. Las referencias de los kit de medición de las citoquinas fueron: IL -6 (Cat. No. 561521), TNF- α e IFN- γ (Cat. No. 558264)²⁰.

Citoquinas	Mediana fluorescencia	Desviación estándar	Límite de detección
IL-6	4,7	0,4	2,5
TNF- α	3,9	0,3	3,7
IFN- γ	2,1	0,3	7,1

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software R v4.0.5. Para el análisis descriptivo de las variables cualitativas se estimaron proporciones y frecuencias absolutas, y para los datos cuantitativos se utilizaron medias y desviaciones estándar, en caso de cumplir con los criterios de normalidad, verificado con el test de bondad de ajuste Shapiro-Wilk. El comportamiento de la relación entre las citoquinas, los puntajes de MNA e IMC se analizó con gráficos de dispersión y regresión lasso para detectar asociaciones crecientes o decrecientes. La determinación del efecto de los puntajes de MNA y los niveles de citoquinas según los estados de deterioro mental (FAST), se realizó a partir de análisis de varianza de una sola vía (ANOVA) y las pruebas post-hoc por t-test con corrección de los valores-p, por el método de Benjamini-Hockberg. Previamente se verificaron los supuestos de normalidad y homogeneidad de varianzas de los modelos evaluados. Se calcularon los ORP (OR de Prevalencia) con sus respectivos intervalos de confianza, para evaluar la asociación de las variables nutricionales con respecto a la seguridad alimentaria. El nivel de significancia seleccionado para las pruebas fue del 5%.

RESULTADOS

Participaron 73 individuos, en su mayoría mujeres (65,75%), con edades entre 36 y 50 años al momento de diagnóstico de la enfermedad (71,23%); respecto al lugar de residencia, 87,67% vivían en zona urbana, en su mayoría de estrato socioeconómico bajo (1 y 2). Con respecto al nivel educativo, 43,84% tenían entre primaria y secundaria incompleta (5-10 años). Se resalta que 79,45% no se encontraban postrados

al momento de tomar los datos, y solo 6,85% estaban hospitalizados (Tabla 1).

El estado nutricional, como se mencionó, fue determinado mediante MNA, encontrando que 71,62% de los pacientes se clasificaron en riesgo de desnutrición y desnutrición, de los cuales 59,46% se encontraban en estadios de demencia mo-

Tabla 1. Características socio demográficas de los pacientes con EA de Alzheimer de inicio temprano

Variable	N	%
Sexo		
Hombre	25	34,25
Mujer	48	65,75
Edad del diagnóstico de la Enfermedad		
< 35	2	2,74
[36-50]	52	71,23
> 50	19	26,03
Edad de postración		
[36-50]	8	10,96
> 50	7	9,59
No Postrado	58	79,45
Institucionalización del paciente		
Sí	5	6,85
No	68	93,15
Estrato socioeconómico		
Bajo	46	63,01
Medio	27	36,99
Lugar de residencia		
Rural	9	12,33
Urbana	64	87,67
Nivel educativo del paciente		
Menos de Primaria	20	27,40
Primaria y Secundaria	32	43,84
Secundaria y Superior	17	23,29
Más de Superior	4	5,48

derada y severa; además, se hallaron diferencias estadísticas entre el MNA y el deterioro cognitivo (ANOVA $p=0,016$), evidenciándose que aquellos pacientes con demencia leve, presentaron disminución en el puntaje del MNA, al igual que en los pacientes con demencia severa (figura 1). Asimismo, se encontraron relaciones entre el IMC y los estadios de la enfermedad, con una ANOVA significativa $p=0,023$, identificándose que los pacientes en demencia moderada presentaron diferencias estadísticas con respecto al IMC, y también los pacientes que se encontraban en demencia severa $p=0,01$, evidenciándose que, a medida que progresan los estadios de la enfermedad, disminuye el Índice de Masa Corporal (Figura 1).

Al analizar otros diagnósticos clínicos asociados en los pacientes con la EA de inicio temprano, y que además presentaban riesgo de desnutrición y desnutrición según MNA, se halló, en mayor proporción, que 29,72% no tenían diagnóstico asociado, seguido del 27,02% con trastorno de epilepsia y 13,51% con problemas psiquiátricos. Además, con respecto a los signos y síntomas, presentaron con mayor frecuencia: agnosia, 31,08%; alteraciones sensoriales en el gusto, 25,67%; y en olfato y dificultad para masticar, 22,97% (Figura 2). Se destaca, adicionalmente, que 12,1% de los pacientes consumían más de tres medicamentos al día, clasificándose con polifarmacia.

Con respecto al consumo de alimentos, los participantes con riesgo de desnutrición y desnutrición por MNA, en su mayoría (70,96%) solo consumían dos comidas al día, aunque 70,59% consumían (lácteos, huevos-leguminosas y carnes) con una frecuencia diaria y semanal; 71,79% no consumían frutas o verduras y 96,67% tenían un consumo de agua o lí-

quidos inferior a 3 vasos al día (Tabla 2). También se encontró, en quienes se ubicaban en los estadios moderado y severo de la EA, que 79,03% consumían solo 2 comidas al día, 82,05% no consumían frutas o verduras y 93,33% consumían menos de 3 vasos de agua al día (Tabla 2). Al examinar las medidas antropométricas, se encontró que 17,81% de los participantes presentaban un perímetro braquial por debajo del punto de referencia; de igual manera, 24,66% presentaban un perímetro de pantorrilla bajo, lo cual evidencia agotamiento de la masa muscular; es de anotar que en todos los participantes con disminución del perímetro de pantorrilla y brazo, se presentó riesgo de desnutrición o desnutrición por MNA, además de encontrarse en estadios avanzados de la enfermedad: demencia moderada y severa (Tabla 2).

75,0% de los pacientes con estado nutricional en normalidad, se clasificaba en inseguridad alimentaria, al igual que el 68,97% de los pacientes con riesgo de desnutrición, y el 37,50% de los pacientes en desnutrición, no se encontró asociación significativa entre el riesgo de desnutrición y la desnutrición con la inseguridad alimentaria (tabla 3).

Con relación al comportamiento de las citoquinas y el MNA, en la IL-6 no se encontró diferencia estadística ($p=0,531$) por clasificación de riesgo de desnutrición y desnutrición por MNA; 50,71% de los participantes tenían niveles por encima del límite de detección de 2,5 pg/mL²⁰ (figura 3). Respecto al TNF- α , no hubo diferencias estadísticas ($p=0,925$); en los pacientes con riesgo de desnutrición y desnutrición por MNA, 14,86% presentaron valores por encima del límite de detección 3,7pg/mL (figura 3)²⁰. Con respecto a IFN- γ , tampoco se presentaron diferencias según la clasificación del MNA ($p=0,173$)

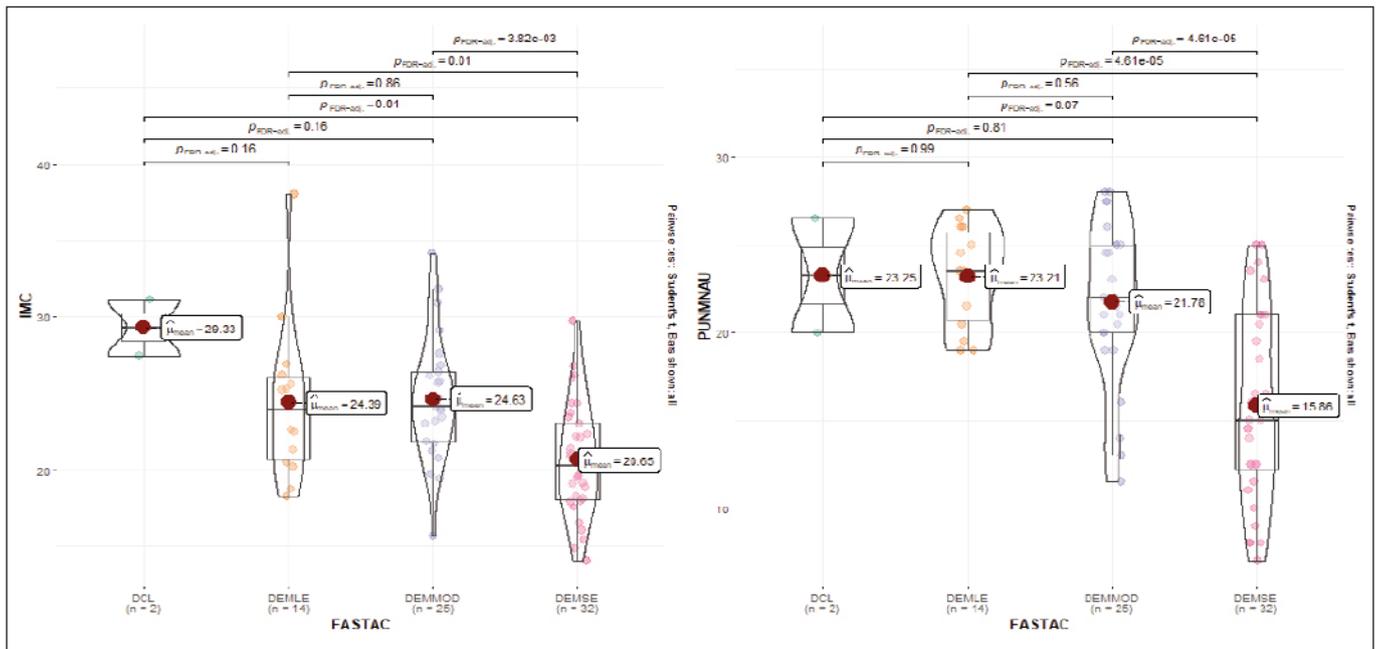


Figura 1. Asociación entre estadios de la enfermedad, IMC y puntaje del MNA

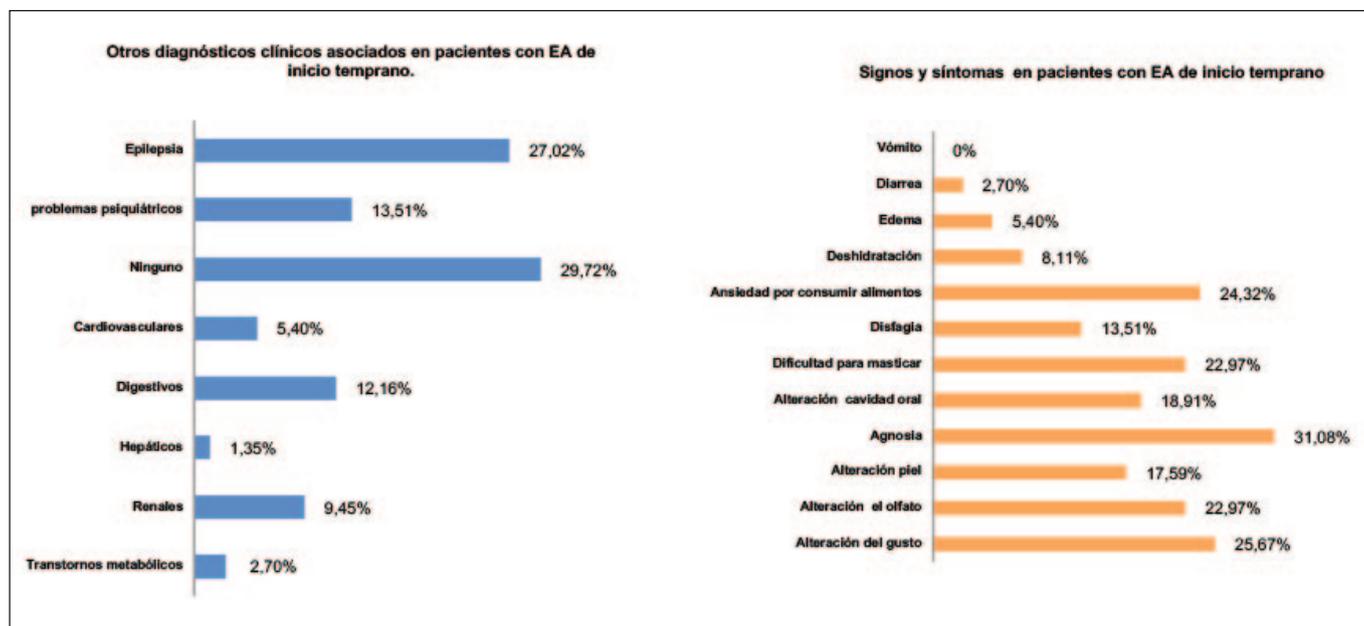


Figura 2. Frecuencia de diagnósticos clínicos, signos y síntomas en pacientes con EA de inicio temprano, clasificados en riesgo de desnutrición y desnutrición por MNA

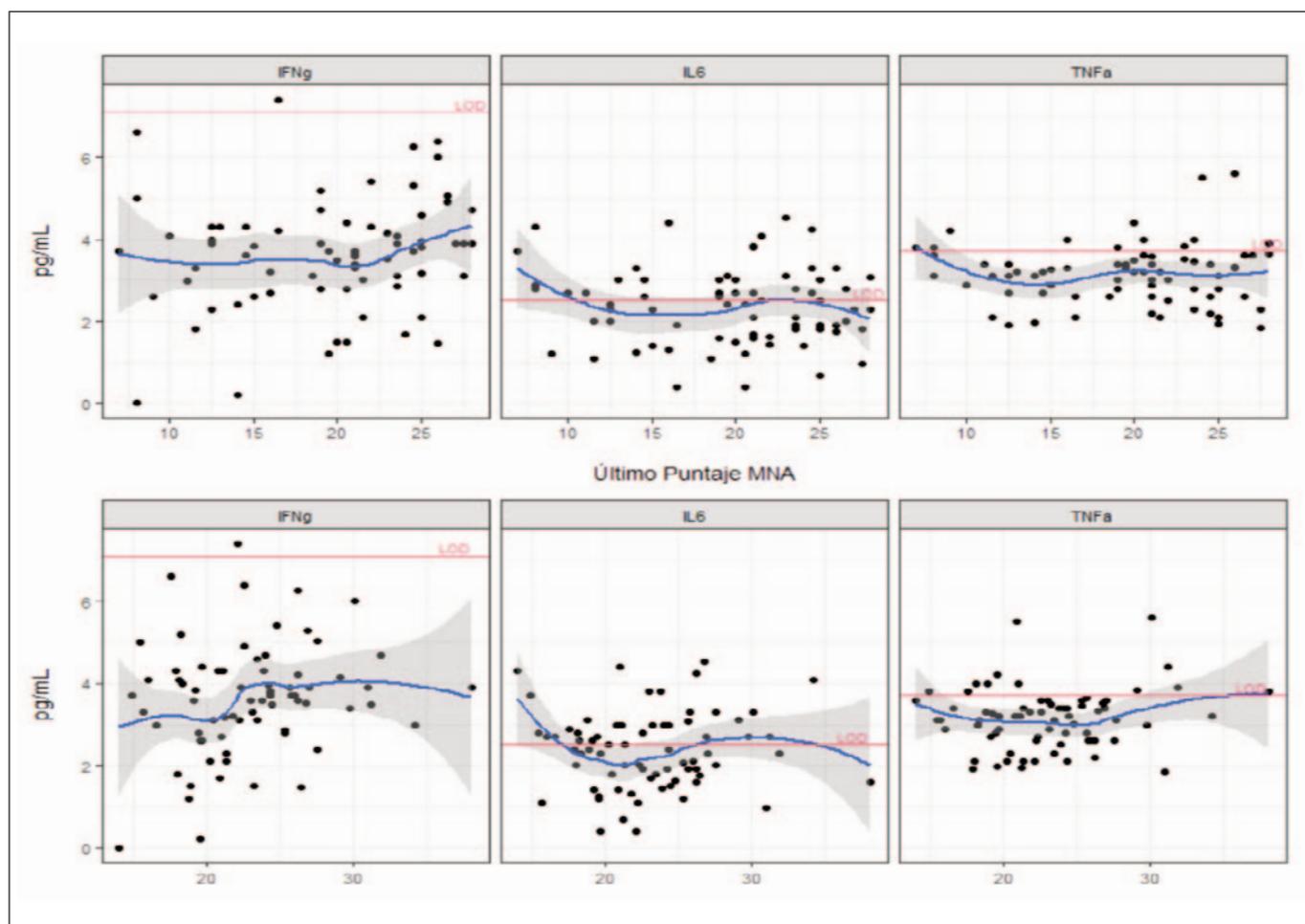


Figura 3. Relación de la puntuación del MNA y el IMC con los niveles de citoquinas de los individuos con EA de inicio temprano

Tabla 2. Clasificación del estado nutricional por MNA vs. consumo de alimentos y medidas antropométricas de los pacientes con EA de inicio temprano

	Normal	Riesgo de Desnutrición - Desnutrición	Total
Comidas diarias (n, %)			
1 Comida	1 (12,50)	7 (87,50)	8 (10,81)
2 Comidas	18 (29,03)	44 (70,96)	63 (85,14)
3 Comidas	1 (33,33)	2 (66,67)	3 (4,05)
Total	20 (27,40)	53 (72,61)	73 (100,00)
Consumo de lácteos, huevos, carnes (n, %)			
0 o 1 [SI]	0 (0)	5 (100,00)	5 (6,85)
2 [SI]	5 (29,41)	12 (70,59)	17 (23,29)
3 [SI]	15 (29,41)	36 (70,59)	51 (69,86)
Total	20 (27,40)	53 (72,61)	73 (100,00)
Consumo frutas o verduras (n, %)			
SI	8 (24,24)	25 (48,48)	33 (45,83)
NO	11 (28,21)	28 (71,79)	39 (54,17)
Total	20 (27,40)	53 (72,61)	73 (100,00)
Consumo de agua u otros líquidos (n, %)			
Menos de 3 vasos	1 (3,33)	29 (96,67)	30 (41,10)
de 3 a 5 vasos	8 (33,33)	16 (66,67)	24 (32,88)
más de 5 vasos	11 (57,89)	8 (42,11)	19 (26,03)
Total	20 (27,40)	53 (72,61)	73 (100,00)
Perímetro braquial (cm)			
CB < 21	0 (0)	10 (100,00)	10 (13,70)
21 <= CB <= 22	0 (0)	3 (100,00)	3 (4,11)
CB > 22	20 (33,33)	40 (66,66)	60 (82,19)
Total	20 (27,40)	53 (72,61)	73 (100,00)
Perímetro de la pantorrilla (cm)			
CP < 31	0 (0)	18 (100,00)	18 (24,66)
CP ≥ 31	20 (36,36)	35 (63,63)	55 (75,34)
Total	20 (27,40)	53 (72,61)	73 (100,00)

Tabla 3. Asociación de la Seguridad Alimentaria del Hogar y la clasificación del estado nutricional por MNA de los pacientes con EA de inicio temprano

Seguridad alimentaria y estado nutricional (n, %)			
	Seguro	Inseguro	ORP (IC 95%)
Normal	5 (25,00)	15 (75,00)	Referencia
Riesgo de desnutrición	9 (31,03)	20 (68,97)	0,74 (0,19; 2,62)
Desnutrición	15 (62,50)	9 (37,50)	0,20 (0,05; 0,70)

(figura 3); se halló que el 1,36% de los pacientes lo tenían por encima de los límites de detección de 7,1 pg/mL²⁰ (figura 3).

No se encontró relación entre los estadios de la enfermedad y los niveles de IL-6 ($p=0,64$). Se observó en los estadios de Deterioro Cognitivo Leve y demencia, que 50,71% de los pacientes presentaban IL-6 por encima de los límites de detección (figura 4); respecto al TNF- α , no hubo diferencias ($p=0,85$) entre los estadios, y 16,21% de los pacientes en demencia moderada y severa presentaron niveles por encima de los límites de detección (figura 4). Tampoco se encontraron diferencias en los niveles del IFN- γ según estadio de la enfermedad y el 1,36% tenía valores por encima del límite de detección (figura 4).

DISCUSIÓN

Este estudio permitió establecer la relación entre marcadores inflamatorios y estado nutricional, al igual que características sociodemográficas y clínicas en pacientes con EA de inicio temprano, con mutación E280A-PSEN1, pertenecientes al GNA. Al revisar la literatura, no se encontraron artículos que relacionen estados proinflamatorios con estado nutricional por MNA en esta población, por lo que el presente estudio podría ser pionero en explorar esta relación. El estado nutricional puede verse comprometido por cambios en la evolución de la enfermedad, por marcadores pro inflamatorios, y por aquellos inherentes al proceso. El deterioro cognitivo genera alteraciones que afectan directa o indirectamente el estado nutricional⁵, situación analizada en este estudio. Según los datos socio demográficos, la mayoría de participantes fueron mujeres, al momento del diagnóstico con edades entre 36 y 50 años y, en su mayoría de estratos socioeconómicos medio y bajo; datos importantes por las dificultades económicas que afrontan pacientes y sus familias, pues el tratamiento de esta patología demanda cuidados especiales⁵. Estos resultados son similares a lo reportado por Gómez-Vega et al., en pacientes de EA de inicio temprano, donde hallaron que una mayor proporción (54,70%) eran mujeres, y en su mayoría se encontraban en edades entre 38 a 67 años⁴.

Respecto al MNA, en el presente estudio se encontró que el 71,62% de los participantes presentaban riesgo de desnutrición y desnutrición; de igual forma, se halló asociación entre las puntuaciones del MNA y los estadios de deterioro cognitivo; esta proporción es mayor a lo reportado por Vega et al., quienes encontraron 57,30% de pacientes con EA de inicio temprano en desnutrición⁴. En comparación con pacientes con demencia por EA tardía en el estudio DEMDIAG, se encontró que 92% estaba en riesgo de desnutrición y esta condición se asoció con una progresión más acelerada de la enfermedad²¹; además, la investigación NUDAD señala que, en pacientes con EA tardía, un pobre estado nutricional se relacionaba con 31% más riesgo de progresión clínica a dos años²². Con relación a la asociación del IMC y los estadios de la EA, en el presente estudio se hallaron diferencias entre los pacientes con demencia moderada y severa, evidenciándose disminución de la masa corporal en la medida que progresan los estadios de la enfermedad, resultados que coinciden con el estudio de Beerl et al., quienes reportaron que una disminución en el IMC, con el tiempo se asociaba con deterioro cognitivo acelerado²³.

El presente estudio indica que factores como agnosia, alteraciones en el gusto y el olfato, dificultad para masticar y disfagia, podrían incidir en el deterioro del estado nutricional y la progresión de la enfermedad, ya que alteran propiedades sensoriales y la ingesta de los alimentos, afecciones que se ven más comprometidas a medida que evoluciona la enfermedad⁵. Al respecto, Martínez et al. evidenciaron que la EA de inicio temprano tiene un curso potencialmente más agresivo, con mayor probabilidad de presentar lesión cerebral traumática y en el perfil clínico, alteraciones en las funciones ejecutivas, en las praxias ideomotoras y en la función visoespacial, incidiendo en la ingesta de alimentos²⁴. Otro factor que prevalece es la inseguridad alimentaria (IA), donde se observó que, más de la mitad de los pacientes con desnutrición, y gran parte de quienes se clasificaron en riesgo de desnutrición, presentaban esta condición, influyendo posiblemente en que la mayoría de pacientes solo consumieran 2 comidas diarias y presentaran bajo consumo de frutas y verduras, incidiendo en la disminución de la masa muscular, evidenciada en bajo perímetro de pantorrilla, limitación funcional, deterioro cognitivo y dependencia²⁵. Cabe resaltar que se carece de estudios que midan la inseguridad alimentaria en pacientes con EA temprana. No obstante, estos resultados coinciden con estudios descriptivos realizados en adultos que, según Galvan et al., encontraron una correlación negativa entre la IA y el puntaje de MNA, sugiriendo que la IA es un importante factor de riesgo para el deterioro del estado nutricional²⁵.

Respecto a la relación del estado nutricional y los marcadores pro inflamatorios, no se hallaron diferencias estadísticas. Algunas aproximaciones se han realizado en pacientes adultos mayores y con EA de inicio tardío, reportando resultados variables. Mathieux et al., en pacientes con EA probable (n:106), demostraron que los niveles séricos de IL-6 no se correlacionaron con pérdida de peso involuntaria; un indica-

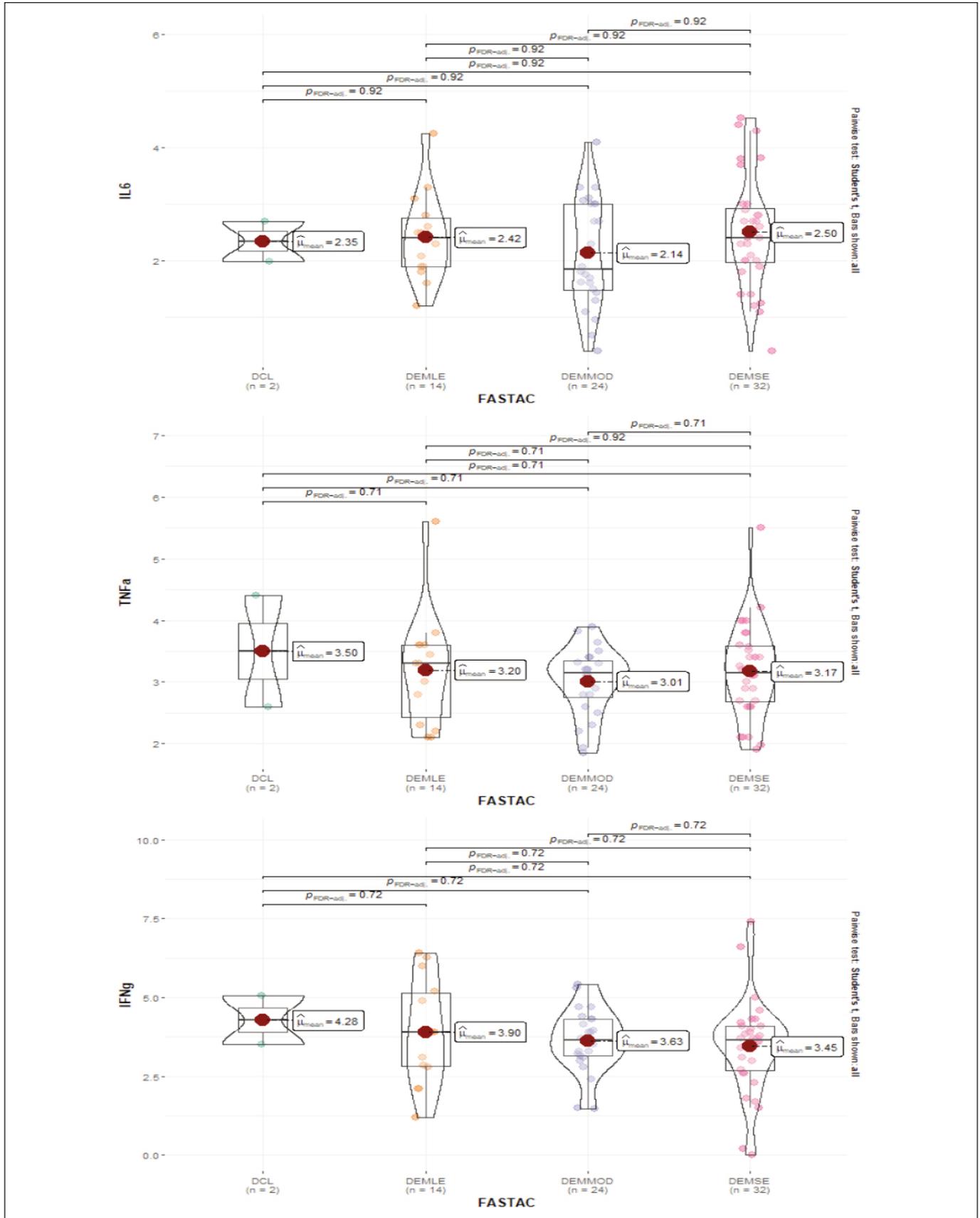


Figura 4. Relación entre citoquinas y estadios de los participantes con EA de inicio temprano

dor pronóstico de desnutrición incorporado en el MNA. Sin embargo, sí encontraron diferencias con los niveles de TNF- α , consolidándose como variable predictora de pérdida de peso en pacientes con EA tardía ($p=0,009$). Se destaca que la media de TNF- α en dicho estudio fue de 18,8 pg/mL, considerablemente superior a la reportada en el presente estudio (3,7 pg/mL) en personas con EA temprana²⁶.

Resultados similares se evidenciaron en el estudio de Fatyga en población geriátrica con enfermedades crónicas (enfermedad pulmonar obstructiva crónica o resistencia a la insulina), en el cual se empleó el MNA como herramienta para el cribado nutricional; en este se evaluaron las concentraciones séricas del receptor soluble tipo II del TNF- α demostrando que valores elevados, predicen de manera independiente el riesgo de malnutrición (OR=3,09 95% CI:1,07-8,96)²⁷, al contrario en el actual estudio la mayor proporción de los pacientes en riesgo de desnutrición no presentaron enfermedades asociadas, por lo cual no hubo diferencias de los niveles TNF- α . Por el contrario, en el estudio de Namioka et al., los pacientes con EA leve-moderada ($n:140$) y con criterios de fragilidad (entre ellos pérdida de peso), presentaron niveles significativamente más altos de IL-6 ($p<0,01$), siendo común en pacientes mayores y en mujeres con comorbilidades; en este estudio no se encontraron diferencias en los valores de TNF- α , en comparación con el grupo sin fragilidad²⁸.

También se ha explorado el comportamiento de las citoquinas en el contexto de otras enfermedades neurológicas, incluyendo el trauma craneoencefálico (TCE), que ocasiona muerte neuronal y alteraciones cognitivas, de manera similar a la EA. En este sentido, Gubari et al examinaron cambios en el estado nutricional de adultos de mediana edad en cuidados intensivos, evidenciando mayor degradación de las proteínas musculares en pacientes con altos niveles séricos de citoquinas, reportando reducción en el índice de masa corporal y en la masa libre de grasa en los pacientes con altos niveles de IL-6 y TNF- α ($p<0,01$)²⁹, tal cual pretendíamos encontrarlo en el presente estudio.

Si bien gran parte de los estudios citados demuestran una relación entre la inflamación y el estado nutricional en pacientes geriátricos y/o con enfermedad neurológica, no se evidenció esta asociación en los pacientes de este estudio; esto puede explicarse porque los valores séricos de citoquinas difieren significativamente en las cohortes estudiadas, siendo más alto en poblaciones clínicas con multimorbilidad asociada³⁰, mientras que, esta es una población modelo de estudio con baja proporción de diagnósticos clínicos asociados, presentando solo comorbilidades como trastorno de epilepsia y problemas psiquiátricos en algunos pacientes; la inflamación se ha consolidado como criterio para diagnosticar la desnutrición asociadas con enfermedades crónicas o agudas, dada su contribución a la aparición de anorexia orgánica, disminución de la ingesta energética desgaste muscular³¹, por lo que se recomiendan estudios en esta dirección para identi-

ficar puntos de corte de valores séricos de marcadores inflamatorios que se relacionen con el estado nutricional en el contexto de diferentes patologías, incluyendo la EA.

CONCLUSIONES

Es necesario estudiar el estado nutricional en pacientes con EA de inicio temprano, debido a que diversos factores pueden influenciar el proceso de desnutrición severa que va afectando a los pacientes, a medida que avanzan en los estadios de la enfermedad. A pesar de que en el presente estudio no se identificaron relaciones con los marcadores inflamatorios, se debe continuar con la búsqueda de factores asociados al deterioro del estado nutricional y la pérdida de peso en características de etapas avanzadas de la enfermedad, con el fin de disminuir el impacto en los pacientes y las complicaciones derivadas de la desnutrición, como son la inmunosupresión, la lenta cicatrización de heridas, pérdida acelerada de independencia, incremento de atrofia muscular, elevación de riesgo de discapacidad, mayor número de ingresos hospitalarios, aumento de costos en salud, incremento de tasas de mortalidad, entre otras. Por ello es importante estudiar aspectos relacionados con la ingesta de alimentos, condiciones socioeconómicas, interacción de medicamentos, reposo en cama, seguridad alimentaria, así como también los conocimientos de los cuidadores en relación con la alimentación saludable, dado que pueden ser determinantes en la evolución del estado nutricional.

AGRADECIMIENTOS

Al Grupo de Neurociencias de Antioquia (GNA), al equipo tutorial y estudiantes de la Escuela de Nutrición y Dietética de la Universidad de Antioquia, al Doctor Mauricio Rojas López por el análisis de las citoquinas, a los pacientes y familiares por su valiosa colaboración en la investigación.

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud. Trastornos neurológicos: un serio desafío para la salud pública en las Américas y en todo el mundo. 2008. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=240:2008-trastornos-neurologicos-un-serio-desafio-salud-publica-americas-todo-mundo&Itemid=40595&lang=es#:~:text=Los%20trastornos%20neuro%C3%B3gicos%20son%20enfermedades,placa%20neuromuscular%2C%20y%20los%20m%C3%BAsculos
2. Ministerio de Salud. Grupo Gestión Integrada para la Salud Mental. Boletín de salud mental. Demencia. 2017. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RID/E/VS/PP/ENT/Boletin-demencia-salud-mental.pdf>
3. Acosta-Baena N, Sepúlveda-Falla D, Lopera-Gómez CM, Jaramillo-Elorza MC, Moreno S, Aguirre-Acevedo DC, et al. Pre-dementia clinical stages in presenilin 1 E280A familial early-onset Alzheimer's disease: a retrospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2011; 10(3): 213–20.

4. Gómez VM, García E, Aguillón D, Vélez JE, Jaramillo JE, Vásquez D. Nutritional assessment in patients with early-onset autosomal dominant alzheimer's disease due to PSEN1- E280A genetic variant: a cross-sectional study. *J Aging Res & Lifestyle*. 2021; 10:32-8.
5. Muñoz AM, Agudelo GM, Lopera FJ. Diagnóstico del estado nutricional de los pacientes con demencia tipo Alzheimer registrados en el Grupo de Neurociencias, Medellín, 2004. *Biomédica*. 2006; 26(1):113-25.
6. Rivera JA, Mundo V. Inseguridad alimentaria en el hogar y estado de nutrición en personas adultas mayores de México. *Salud Pública Méx*. 2014; 56(3):71-8.
7. Tamura B, Masaki K, Blanchette P. Weight loss in patients with Alzheimer's disease. *J Nutr Elder*. 2008; 26(3-4):21-38.
8. Vellas B, Lauque S, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Cortes F, Nourhashemi F et al. Impact of nutritional status on the evolution of Alzheimer's disease and on response to acetylcholinesterase inhibitor treatment. *J Nutr Health Aging*. 2005; 9(2):75-80.
9. Morales I, Farías, G, Maccioni, R. La neuroinflamación como factor detonante del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*. 2010; 48(1):49-57.
10. Evans DC, Corkins MR, Malone A, Miller S, Mogensen KM, Guenter P, et al. ASPEN Malnutrition Committee. The use of visceral proteins as nutrition markers: an ASPEN position paper. *Nutr Clin Pract*. 2021; 36(1):22-8.
11. Volkert D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, Frühwald T, Landi F, Suominen MH, et al. ESPEN guidelines on nutrition in dementia. *Clin Nutr*. 2015; 34(6):1052-73.
12. Pawelec G, Goldeck D, Derhovanessian E. Inflammation, ageing and chronic disease. *Curr Opin Immunol [Internet]*. 2014; 29:23-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2014.03.007>
13. Terwee CB, Bot SD, De Boer MR, Van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol*. 2007; 60:34-42.
14. Rabito EI, Vannucchi GB, Suen VMM, Castilho-Neto LL, Marchini JS. Estimate of weight and height of hospitalized patients. *Rev Nutr*. 2006; 19:655-61.
15. Chumlea W C, Guo SS S M. Prediction of stature from knee height for black and white adults and children with application to mobility-impaired or handicapped persons. *J Am Diet Assoc*. 1994; 94:1385-8.
16. World Health Organization. El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. OMS Serie de Informes Técnicos. 1993. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_854_spa.pdf?ua=1
17. Perú Ministerio de Salud. Guía técnica para la valoración nutricional antropométrica de la persona adulta mayor. 2013. Disponible en: https://bvs.ins.gob.pe/insprint/CENAN/Valoraci%C3%B3n_nutricional_antropom%C3%A9trica_persona_adulta_mayor.pdf
18. Deossa-Restrepo G C, Restrepo-Betancur L F, Velásquez-Vargas J E, Varela Álvarez D. Evaluación nutricional de adultos mayores con el Mini Nutritional Assessment: MNA. *Universidad y Salud*. 2016; 18(3): 494-504.
19. Comité Científico ELCSA. Escala Latinoamericana y Caribeña de Seguridad Alimentaria (ELCSA): manual de uso y aplicaciones. 2012. Disponible en: <https://www.fao.org/3/i3065s/i3065s.pdf>
20. Becton, Dickinson and Company. BD Cytometric Bead Array (CBA) Human Soluble Protein Master Buffer Kit. Instruction Manual. 2019. Disponible en: <https://wwwbdbiosciences.com/content/dam/bdb/marketing-documents/Human-Soluble-Protein-Master-Buffer-Kit-User-Manual.pdf>
21. Izquierdo Delgado E, Gutiérrez Ríos R, Andrés Calvo M, Repiso Gento I, Castrillo Sanz A, Rodríguez Herrero R, et al. Nutritional status assessment in Alzheimer disease and its influence on disease progression. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020; S0213-4853 (19)30148-3. doi: 10.1016/j.nrl.2019.11.005
22. Doorduyn AS, de van der Schueren MAE, van de Rest O, de Leeuw FA, Hendriksen HMA, Teunissen CE, et al. Nutritional status is associated with clinical progression in Alzheimer's disease: the NUDAD Project. *J Am Med Dir Assoc*. 2023; 24(5):638-644.e1. doi: 10.1016/j.jamda.2020.10.020
23. Beeri MS, Tirosh A, Lin H M, Golan S, Boccara E, Sano M, et al. Stability in BMI over time is associated with a better cognitive trajectory in older adults. *Alzheimer's & Dementia*. 2022; 18:2131-9.
24. Martínez R, Estrada F, Hernández A, Barajas A, Islas Escoto S, et al. Neuroinflamación: el ying-yang de la neuroinmunología. *Revista Med Inst Mex*. 2018; 61(5), 44-53.
25. Galván M, Rivera A, López G, Hernández J, Gameros Colin M, Morales Sánchez Y, et al. Relationship of food vulnerability with nutritional status and fragility in elderly mexicans. *Nutr Clin Diet Hosp*. 2019; 39(1):32-9.
26. Mahieux F, Couderc R, Fénelon G, Maachi M. Amaigrissement et cytokines circulantes chez des patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2006; 4(4):281-6.
27. Fatyga P, Pac A, Fedyk-Łukasik M, Grodzicki T, Skalska A. The relationship between malnutrition risk and inflammatory biomarkers in outpatient geriatric population. *Eur Geriatr Med*. 2020; 11(3): 383-91. doi: 10.1007/s41999-020-00303-4
28. Namioka N, Hanyu H, Hirose D, Hatanaka H, Sato T, Shimizu S. Oxidative stress and inflammation are associated with physical frailty in patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int*. 2017; 17(6):913-8. doi: 10.1111/ggi.12804
29. Gubari MIM, Norouzy A, Hosseini M, Mohialdeen FA, Hosseinzadeh-Attar MJ. The Relationship between serum concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines and nutritional status in patients with traumatic head injury in the intensive care unit. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(8):486. doi: 10.3390/medicina55080486
30. Sanders CL, Wengreen HJ, Schwartz S, Behrens SJ, Corcoran C, Lyketsos CG, et al. Nutritional status is associated with severe dementia and mortality: the Cache County Dementia Progression Study. *Alzheimer Dis Assoc*. 2018; 32(4):298-304. doi: 10.1097/WAD.0000000000000274
31. Pourhassan M, Cederholm T, Trampisch U, Volkert D, Wirth R. Inflammation as a diagnostic criterion in the GLIM definition of malnutrition-what CRP-threshold relates to reduced food intake in older patients with acute disease? *Eur J Clin Nutr*. 2022; 76(3):397-400. doi: 10.1038/s41430-021-00977-4