

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

“Uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos como factor protector de Enfermedad de Alzheimer”

Área de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autor:

Br. Linares Flores, Cristopher Marlon

Jurado evaluador:

Presidente: Rojas Rodríguez, Esmidio Elmer

Secretario: Jara García, Wilmer

Vocal: Vargas Blas, Carlos Manuel

Asesor:

Torres Vásquez, Percy Alexander

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6999-1728>

Trujillo – Perú

2020

Fecha de sustentación: 2020/07/30

DEDICATORIA

*A mi familia que me dio ánimos en todo momento:
a todos los pacientes que siempre me mostraron un sonrisa*

A Dios, porque Él los puso en mi camino.

AGRADECIMIENTOS

A Dios y la Virgen porque su gracia me sostiene y porque su amor me alcanzó.

*A mi padre por su apoyo y a mi madre por su entrega, amor y
bondad. Por enseñarme a ser una persona de bien.*

*A mi hermano y a mi abuela, por estar junto a mí en este largo
camino, los llevo en mi corazón.*

*A mis docentes, por su presión y empuje, porque gracias a ellos
pude aprender de este hermoso arte de la medicina*

*A Lhesly y a Roy, por regalarme su tiempo y apoyarme
siempre.*

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	7
II.	ENUNCIADO DEL PROBLEMA	9
III.	HIPOTESIS	10
V.	MATERIAL Y METODOS	11
VII.	RESULTADOS	18
VIII.	DISCUSIÓN	22
IX.	CONCLUSIONES	25
X.	RECOMENDACIONES	26
XI.	BIBLIOGRAFIA	27
XII.	ANEXOS	31

RESUMEN

Objetivo: Demostrar que el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos es factor protector de enfermedad de Alzheimer en paciente atendidos en el servicio de neurología del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray en el año 2018.

Material y métodos: Es una investigación observacional, analítica, retrospectiva de casos y controles. Se evaluaron 352 historias clínicas de pacientes atendidos por el servicio de neurología, mayores de 60 años en el año 2018. De estos se denominó como casos a aquellos con diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer y como controles aquellos sin el diagnóstico. Por cada caso se seleccionaron 3 controles del mismo sexo y edad. Los datos recolectados se recopilaron en una base de datos con el programa Excel y el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 25. Posterior a eso se determinó el nivel de asociación mediante la prueba Chi cuadrado para las variables cualitativas y luego se calculó el Odd Ratio.

Resultados: Con respecto al uso de AINEs, el 25% de los casos presento registro de haber consumido algún AINEs por más de 2 años. Con respecto a los controles, el porcentaje fue de 37.9%. Se realizó la regresión logística obteniendo un odd ratio ajustado para el consumo crónico de AINEs de 0.53 (IC 95%: 0.31 – 0.93); el grado de estudios nivel primaria presentó un odd ratio de 3.10 (IC 95%: 1.54 – 6.22), en el caso de nivel secundaria fue de 2.18 (IC 95%: 1.19 – 3.99).

Conclusión: El consumo crónico de antiinflamatorios no esteroideos es un factor protector para la Enfermedad de Alzheimer.

Palabras clave: Antiinflamatorios no esteroideos, Enfermedad de Alzheimer, Casos y controles.

ABSTRACT

Objective: Demonstrate that chronic use of non-steroidal anti-inflammatory drugs is a protective factor for Alzheimer's disease in patients treated in the neurology department of Hospital Victor Lazarte Echegaray in 2018.

Material and methods: In a case control retrospective observational study, the authors analysed data of 352 clinical records of patients treated by the neurology department in 2018. All patients were older than 60 years, those who were diagnosed with Alzheimer's disease became part of the cases. Up to three controls matched on age and gender were selected for each case. Use of chronic non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) represented the exposure variable. Subsequently, the database was collected in the Microsoft Excel program, then they were analyzed with the IBM SPSS Statistics 25 program and according to a descriptive analysis of the variables (qualitative nominal) and type of study to be performed, the test of Chi square, to calculate statistical difference.

Results: It was determined that 25% of the cases were NSAIDs user for more than 3 years. About 37.9% of the controls were NSAIDs users. Compared with no NSAID use, the adjusted odd ratios for Alzheimer's disease among NSAID users were 0.53 (CI 95%: 0.31 – 0.93). The grade of instruction were also associated with the Alzheimer disease, patients with low levels of education presented and odd ratio of 3.10 (IC 95%: 1.54 – 6.22).

Conclusion: The chronic consume of non-steroidal anti-inflammatory drugs is a protective factor for Alzheimer's disease.

Keywords: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, Alzheimer's disease, Case-control.

I. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un desorden neurovegetativo crónico, multifactorial y complejo, que conlleva a un deterioro progresivo del intelecto, la memoria y la personalidad. A nivel mundial se estima que es la forma más común de demencia atribuyéndole entre el 60-70% de los casos (1,2). Desde ya hace 30 años, se ha obtenido solida evidencia que la acumulación de A β plegado anormalmente así como proteínas tau en placas amiloides y marañas neurofibrilares se encuentra relacionado al proceso neurodegenerativo en el cerebro de los pacientes (3,4). Así mismo, a parte de las marañas neurofibrilares y las placas amiloides; la activación de la microglía juega un papel importante en el proceso neurodegenerativo (5). Los estudios demostraron que la activación de la microglía generaba la expresión de elementos de la vía de complemento (C1q, C3b, C3a), citoquinas y quimioquinas (interleucina-1 β , interleucina-6, factor de necrosis tumoral α , factor de crecimiento transformante β), y proteínas reactantes de fase aguda alrededor de depósitos amiloides (6). De este modo, el desarrollo de estos eventos neuroinflamatorios se asociaban a efectos tóxicos, resultando en lisis celular. Por otro lado, la alteración del endotelio vascular debido a la cascada proinflamatoria es un punto en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer (7–10). Asociándose de este modo el papel de la vía neuroinflamatoria en el proceso neurodegenerativo en la Enfermedad de Alzheimer.

Como bien se sabe la ciclooxigenasa (COX) es un enzima que participa en la producción de prostanoïdes y así mismo presenta dos isoformas la COX-1 y -2. Diversos estudios han demostrado que la producción de prostanoïdes dependiente de COX-2 juega un rol importante en la vía inflamatoria (11,12). Estudios anteriores demostraron la expresión elevada de la COX-2 en el cerebro de pacientes con enfermedad de alzheimer, siendo esta expresión correlacionada con demencia clínica. Inicialmente solo se encontraba en neuronas, sin embargo, a la actualidad también se puede encontrar en celular de la microglía de pacientes con enfermedad asociadas a priones (13). De ahí que, los AINEs puedan presentar un efecto benéfico en la enfermedad de alzheimer.

Los AINEs son un grupo de fármacos que tradicionalmente se los agrupa debido a la similitud de sus componentes químicos. Entre este grupo encontramos, los derivados del ácido salicílico, ácido propiónico, ácido acético, ácido enólico, ácido fenámico, alcalonas y compuestos diarilheterocíclicos (14). El mayor interés sobre este grupo de fármacos son sus efectos mediados por la inhibición reversible y de lugar activo de las enzimas COX, a excepción del ácido acetilsalicílico el cual presenta inhibición irreversible (14,15).

Entre los estudios realizados, en un primer momento se buscaba la asociación entre pacientes con Artritis Reumatoide y Enfermedad de Alzheimer, luego a partir estos primeros resultados se propuso el rol del consumo de AINEs (16). Posteriormente diversos autores mostraron resultados favorecedores en cuanto al beneficio del uso de aines con respecto a la Enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, aún hay controversia puesto que estudios epidemiológicos no postulan resultados de asociación entre el consumo de AINEs y la disminución de riesgo de la enfermedad de Alzheimer.

Zandi P, et al (Estad Unidos); en su investigación buscó probar la hipótesis de que los AINEs y los antagonistas del receptor histaminérgico H2 se encuentran asociados a una disminución en el riesgo de EA en el adulto mayor. Un estudio retrospectivo de casos y controles que trabajó con una población de 5 677 personas mayores (de 65 años o mayores), residentes del condado de Cache, Utah. Comparado con la población cognitivamente intacta, los casos con diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer tienen un reporte significativamente menor de un uso habitual de AINEs, aspirina, y antagonistas H2. Asociaciones más fuertes aparecieron cuando los sujetos reportaron el uso de tanto AINEs como aspirina, dos tipos de AINEs diferentes, o dos antagonistas H2 diferentes.

Broe A, et al (Australia); la investigación tuvo como fin determinar si el efecto de fármacos anti-inflamatorios es exclusivo del uso de dosis anti-inflamatorias, si el efecto se confina a pacientes con EA, y si hay alguna interacción que puede subyacer al efecto. En un estudio transversal analítico, con una población de 647 sujetos, 163 de ellos fueron diagnosticados con algún tipo de demencia, comparados con 373 sujetos de control, todos mayores de 75 años (Edad promedio de 81 años). Como fue de esperarse, hubo una asociación inversa

entre AINEs y aspirina con EA. Esta asociación no se encontró con demencia vascular o algún otro diagnóstico.

Landi F, et al (Estado Unidos); su objetivo fue examinar la relación entre el uso de AINEs y la Enfermedad de Alzheimer, por medio de un estudio retrospectivo seccional transversal en el que participaron un total de 12 agencias de salud domiciliar, con un total de 2,708 pacientes. Los datos fueron recolectados del Minimum Data Set for Home Care (MDS-HC) que además comprende todos los medicamentos usados por cada paciente. Entre los resultados se encontró que el deterioro cognitivo fue más frecuente entre los que no usaban AINEs a comparación de los que si usaron ($p < 0.001$). Por otro lado, el diagnóstico de EA estuvo presente en el 27% de los que no usaban AINEs y en el 21% de los que si usaban.

Steven C, et al (Estados Unidos); examinaron el efecto del uso de AINEs por más de 5 años y de AINEs que inhiben la formación de $A\beta_{1-42}$ amiloide en el riesgo de EA, la población se obtuvo de la base de datos del US Veterans Affairs Health Care System. Se identificaron 49 349 casos y 196 850 controles, comparado con aquellos que no usaron AINEs se obtuvieron odds ratios ajustados de 0.76 en aquellos que usaron AINEs por más de 5 años (95% CI 0,68-0,85) y de 0.56 en aquellos que usaron ibuprofeno (0,42-0,75).

Este trabajo es de interés debido a la cifra importante de personas que sufren de demencia, siendo el tipo predominante la enfermedad de Alzheimer. En el Perú, se registró en el año 2015 un total de atenciones de un millón doscientos mil de la tercera edad debido a esta enfermedad. Asimismo, existe la necesidad de tener medidas preventivas frente a esta enfermedad. Ya que existen resultados discrepantes de los diversos estudios hasta el momento.

II. Enunciado del problema

¿El uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos factor protector de enfermedad de Alzheimer en pacientes atendidos en el Hospital Victor Lazarte Echeagaray en el año 2018 por el Servicio de Neurología?

III. Hipótesis

H0: El uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos no es un factor protector de enfermedad de Alzheimer en pacientes atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray en el año 2018 por el Servicio de Neurología.

H1: El uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos es un factor protector de enfermedad de Alzheimer en pacientes atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray en el año 2018 por el Servicio de Neurología.

IV. Objetivos:

Objetivo general:

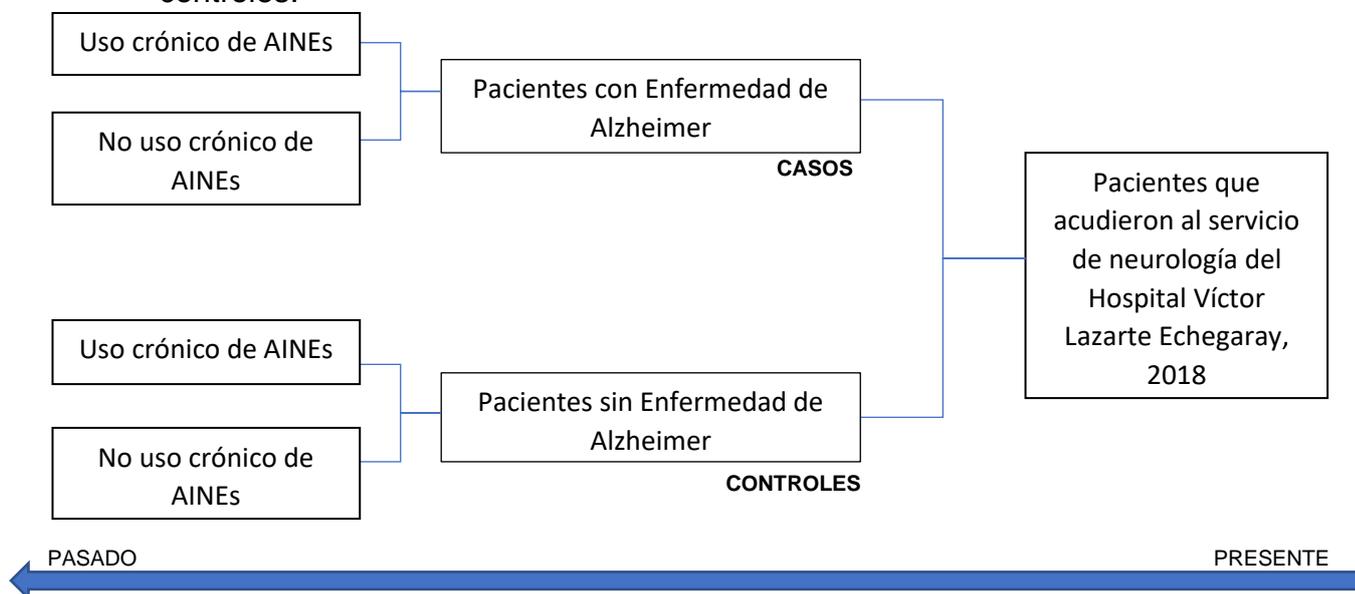
Demostrar que el uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos es factor protector de enfermedad de Alzheimer en pacientes atendidos en el Hospital Víctor Lazarte Echeagaray en el año 2018 por el Servicio de Neurología.

Objetivos específicos:

- Calcular la frecuencia de uso de antiinflamatorios no esteroideos por periodos prolongados en pacientes con Enfermedad de Alzheimer.
- Calcular la frecuencia de uso de antiinflamatorios no esteroideos por periodos prolongados en pacientes sin Enfermedad de Alzheimer.
- Comparar la frecuencia de uso de antiinflamatorios no esteroideos por periodos prolongados entre pacientes con Enfermedad de Alzheimer y pacientes sin enfermedad.
- Analizar el uso crónico de AINEs como factor protector en la Enfermedad de Alzheimer en asociación a variables intervinientes.

V. Material y métodos

1. Diseño de estudio: Observacional, analítico, retrospectivo, casos y controles.



2. Población, muestra y muestreo:

Población universal:

Adultos mayores de 65 años.

Población accesible: Adultos mayores de 65 años que acuden al consultorio de neurología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray (HVLE), 2018.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 65 años, de ambos sexos
- Diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer registrado en la historia clínica
- Registro de indicación de AINEs
- Registro de antecedente de Infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular o diagnóstico de artritis asociado a consumo de AINEs

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico médico de depresión grave
- Registro de diagnóstico de encefalopatía de causa metabólica u orgánica
- Registro de diagnóstico alcoholismo crónico.

Muestra y muestreo

- **Unidad de análisis:** Hoja de recolección de datos (ANEXO 01).
- **Unidad de muestreo:** Las historias clínicas de los pacientes atendidos por el Servicio de Neurología del Hospital Víctor Lazarte Echegaray de Trujillo en el año 2018 que cumplan con los criterios de selección.
- **Tipo de muestreo:** Probabilístico, aleatorio simple
- **Tamaño de muestra:** Para determinar el tamaño de muestra se usó la formula estadística para casos y controles.

Datos (17):

- Proporción de casos expuestos: 42,200%
- Proporción de controles expuestos: 59,353%
- Odds ratio a detectar: 0,500
- Números de controles por caso: 3
- Nivel de confianza: 95,0%

$$n_1 = \frac{(Z_{1-\alpha/2} \sqrt{(1+\phi)\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{1-\beta} \sqrt{\phi P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)})^2}{\phi(P_1 - P_2)^2};$$

$$n_2 = \phi n_1$$

Donde:

- P_1 es la proporción esperada en la población i , $i=1,2$.
- Φ es la razón entre los dos tamaños muestrales,
- $\bar{P} = \frac{P_1 + \Phi P_2}{1 + \Phi}$
- n_1 o m_1 es el número de casos en la muestra,
- n_2 o m_2 es el número de controles en la muestra,
- Φ es el n° de controles por caso,
- P_1 es la proporción de casos expuestos,
- P_2 es la proporción de controles expuestos,
- P_1 y P_2 se relacionan con OR del modo siguiente:
- $P_1 = \frac{OR P_2}{(1-P_2)+ORP_2}$, $P_2 = \frac{P_1}{OR(1-P_1)+P_1}$
- $Z_{1-\alpha/2}$ = Coeficiente de confiabilidad del 95% de confianza = 1,96
- $Z_{1-\beta}$ = Coeficiente asociado a la potencia de prueba del 80% = 0,8416

Cálculo:

Se realizó el cálculo con el programa EPIDAT 4.2:

Potencia (%)	Tamaño de muestra		
	Casos	Controles	Total
80,0	88	264	352

3. Definición operacional de variables

Variable	Tipo	Escala	Indicador	Índice
DEPENDIENTE				
Enfermedad de Alzheimer	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Diagnostico registrado en historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
INDEPENDIENTE				
Uso crónico AINEs	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Registro de toma en la historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • SI • No
INTERVINIENTES.				
Sexo.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Registro en historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Hombre • Mujer
Obesidad.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Diagnostico en historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Dislipidemia.	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Diagnostico en historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Hipertensión	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Diagnostico en historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Grado de instrucción	Cualitativa	Ordinal	Diagnostico en historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Primaria • Secundaria • Superior
Accidente cerebro vascular	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Diagnostico en historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Diabetes Mellitus	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Diagnostico en historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
Artritis Reumatoide	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Diagnostico en historia clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No

- **Enfermedad de Alzheimer:** diagnostico tomado de la historia clínica, registrado por el departamento de neurología, con fecha dentro del periodo de estudio.
- **Uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos:** El uso crónico será considerado un tiempo de exposición de 3 años a más (18).

Debido a que este es un trabajo retrospectivo basado en la recolección de historias clínicas, se restringió el grupo de consumidores de AINEs a solo aquellos cuyos fármacos fueron administrados en presencia del diagnóstico de accidente cerebrovascular, infarto agudo de miocardio, o alguna otra enfermedad que conlleve a un uso protocolizado de la toma AINEs de manera crónica según las guías de práctica clínica de Essalud. En las cuales se especifica la toma de una dosis diaria por tiempo indefinido en caso de salicilatos y en los no salicilatos, en el caso de artritis reumatoide se consideran dosis mínimas diarias para el control sintomatológico de la enfermedad (19,20).

- **Sexo:** Según los datos de filiación registrados en las historias clínicas.
- **Obesidad:** Según la OMS, aquellos pacientes a quienes se le calcule un índice de masa corporal mayor o igual a 30, basado en la talla y el peso registrado en la historia clínica.
- **Dislipidemia:** Se tomarán algunos de los siguientes criterios registrados en la historia clínica 2 años antes del inicio del estudio, niveles séricos de colesterol > 200 mg/dL, colesterol LDL > 130 mg/dL, triglicéridos séricos > 150 mg/dL, HDL < 40 mg/dL.(2)
- **Hipertensión:** Diagnóstico médico registrado en la historia clínica, basado en tomas distintas de presión arterial con valores mayores de 140/90 mmHg con o sin tratamiento actual.(2)
- **Grado de instrucción:** Nivel de educación registrado en la historia clínica, primaria, secundaria y superior (técnicos y universitario completo o incompleto).
- **Accidente cerebro vascular:** Diagnóstico médico previo registrado en la historia clínica.
- **Diabetes mellitus:** Diagnostico registrado en la historia clínica en base a valores de glucosa en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL.(2)
- **Artritis Reumatoide:** Diagnostico basado en los criterios de la Liga Europea Contra el Reumatismo y del Colegio Americano de Reumatología, donde considera un mínimo de 6 puntos, para el diagnóstico. Que se encuentre registrado en la historia clínica.

4. Procedimientos y técnicas

- Se obtuvo la autorización de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego para la ejecución del proyecto, así como también la autorización del HVLE, para el acceso al área de archivos y a las historias clínicas.
- Los casos se definieron como, pacientes de 65 años o mayores diagnosticados con Enfermedad de Alzheimer en el 2018. Solo entraron al estudio aquellas historias clínicas de paciente que presentaron los datos requeridos y que cumplieron con los criterios de inclusión.
- Los controles se definieron como aquellos pacientes atendidos en el servicio de neurología por otra enfermedad distinta a Alzheimer. Se tomaron 3 controles por caso y estos se emparejaron en edad entre el rango de ± 3 años y sexo.
- Para la exposición a AINEs, solo se tomó en cuenta aquellos pacientes quienes registraban en su historia clínica una fecha de prescripción del fármaco 2 años distante de haberse hecho el diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer, en el caso de los controles se tomó la fecha de diagnóstico del caso correspondiente. Con el fin de evaluar el uso crónico solo entraron al estudio aquellas historias clínicas de pacientes que contaron con el registro de AINEs prescritos según los protocolos ya mencionados anteriormente.
- Se tomaron datos sobre posibles variables intervinientes como Obesidad, Dislipidemia, Hipertensión, ACV, Artritis Reumatoide y Grado de instrucción.
- Los datos fueron agregados en la hoja de recolección de datos (ANEXO 01), una vez elaborada la base de datos se procedió al análisis estadístico, para su posterior elaboración de conclusiones y discusión.

5. Plan de análisis y datos

Los datos recolectados se recopilaron en una base de datos con el programa Excel 2019 y el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 25 para Windows en español.

- **Estadística descriptiva:** Se obtuvieron los datos de distribución de frecuencias para las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se representaron en medidas de tendencia central y de dispersión
- **Estadística analítica:** Se utilizó la prueba Chi cuadrado (χ^2) para verificar la significancia estadística ($p < 0.05$) entre las variables cualitativas. Posterior a eso, se obtuvo la razón de Odds (OR), la protección se definió como un OR menor de 1, en donde el intervalo de confianza no superaba la unidad. Los factores intervinientes se evaluaron mediante análisis multivariado, determinando el OR ajustado.

6. Aspectos éticos

El estudio siguió los principios estipulados en la Declaración de Helsinki II, la cual habla sobre; artículo 7, la investigación científica sujeta a las normas éticas y la promoción del respeto a todos los seres humanos; artículo 8, generar nuevos conocimientos sin sobrepasar los derechos humanos; artículo 9, proteger la confidencialidad de la información personal; artículo 24, tomar toda clase de precauciones para resguardar la confidencialidad de la información personal tomada en cuenta para la investigación. En consecuencia, recibió la aprobación de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Privada Antenor Orrego mediante resolución N° 1527-2019, así como la autorización del comité de ética de la universidad y permiso institucional del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray.

VI. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido, entre el septiembre y noviembre del año 2019, se revisaron un total de 352 historias clínicas correspondientes a pacientes atendidos por el servicio de neurología en el año 2018. De las cuales se identificaron un total de 88 casos dentro del periodo de estudio, y se emparejaron con un total de 264 controles. En este estudio, el 67% de las personas fueron de sexo femenino, la edad media al momento diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer fue de 84,6 años (DS 7.1 años). Menos de la mitad de la población de estudio tenía estudios superiores (39.7% de los controles y 21.6% de los casos). Solo el 13.9% de la población total era obesa (10.2% de los casos y 15.1% de los controles) (Tabla 1).

Entre las principales comorbilidades; más de la mitad de la población tenía diagnóstico de hipertensión arterial, el 55.7% del grupo de casos era hipertenso y en el grupo control el 62.9% de estos era hipertenso. Por otro lado, los pacientes diabéticos en el grupo de casos correspondían al 30.7% de estos, mientras que en el grupo control correspondían al 34.1% de estos. Solo el 4.1% de los controles tenían diagnóstico de Artritis Reumatoide. En la población total solo el 11% presento antecedente de accidente cerebrovascular. En el caso de dislipidemia, 22.7% de los casos y 26.9% de los controles (Tabla 1).

Con respecto al uso de AINEs, el 25% de los casos presento registro de haber consumido algún AINEs por más de 3 años. Con respecto a los controles, el porcentaje fue de 37.9%. La prueba Chi Cuadrado confirmo que existen razones suficientes al nivel del 5% ($\chi^2=4,834$ y $p<0,05$) para afirmar que el uso crónico de AINEs este asociado a la Enfermedad de Alzheimer. El odd ratio del consumo prolongado de AINEs con respecto a la Enfermedad de Alzheimer arrojó un valor de 0.55 (IC 95%: 0.32 – 0.94) (Tabla 2).

Tanto las variables intervinientes como la hipertensión y la diabetes, no mostraron un valor p significativo. Sin embargo, el grado de instrucción presento un valor p suficiente al nivel del 5% ($p<0,05$). Posterior a eso, se

realizó la regresión logística de la Enfermedad de Alzheimer obteniendo un odd ratio ajustado para el consumo crónico de AINEs de 0.53 (IC 95%: 0.31 – 0.93). Por otro lado, un grado de estudios nivel primaria presento un odd ratio de 3,10 (IC 95%: 1.54 – 6.22), en el caso de nivel secundaria fue de 2,18 (IC 95%: 1.19 – 3.99) (Tabla 3).

Tabla 1

Variables intervinientes asociadas a enfermedad de Alzheimer en adultos mayores de 65 años que acuden al consultorio de neurología del Hospital Victor Lazarte Echegaray (HVLE), 2018.

Variables intervinientes		Enfermedad de Alzheimer				p
		Si= 88		No= 264		
		Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Edad		84,63 ± 7,11		84,63 ± 7,09		1.000
Sexo	Femenino	59	67%	177	67%	1.000
	Masculino	29	33%	87	33%	
Grado de Instrucción	Primaria	25	28%	45	17%	0.004
	Secundaria	44	50%	114	43%	
	Superior	19	22%	105	40%	
Hipertensión Arterial	Si	49	56%	166	63%	0.230
	No	39	44%	98	37%	
Diabetes Mellitus	Si	27	31%	90	34%	0.557
	No	61	69%	174	66%	
Artritis Reumatoide	Si	0	0%	11	4%	0.052
	No	88	100%	253	96%	
Obesidad	Si	9	10%	40	15%	0.248
	No	79	90%	224	85%	
Accidente Cerebrovascular	Si	10	11%	30	11%	1.000
	No	78	89%	234	89%	
Dislipidemia	Si	20	23%	71	27%	0.439
	No	68	77%	193	73%	

Fuente: Hoja de recolección de datos

Tabla 2

Uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos asociado a enfermedad de Alzheimer en adultos mayores de 65 años que acuden al consultorio de neurología del Hospital Victor Lazarte Echegaray (HVLE), 2018.

Uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos	Enfermedad de Alzheimer			
	Si		No	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Si	22	25%	100	38%
No	66	75%	164	62%
Total	88	100.0%	264	100.0%

Fuente: Hoja de recoleccion de datos

Tabla 3

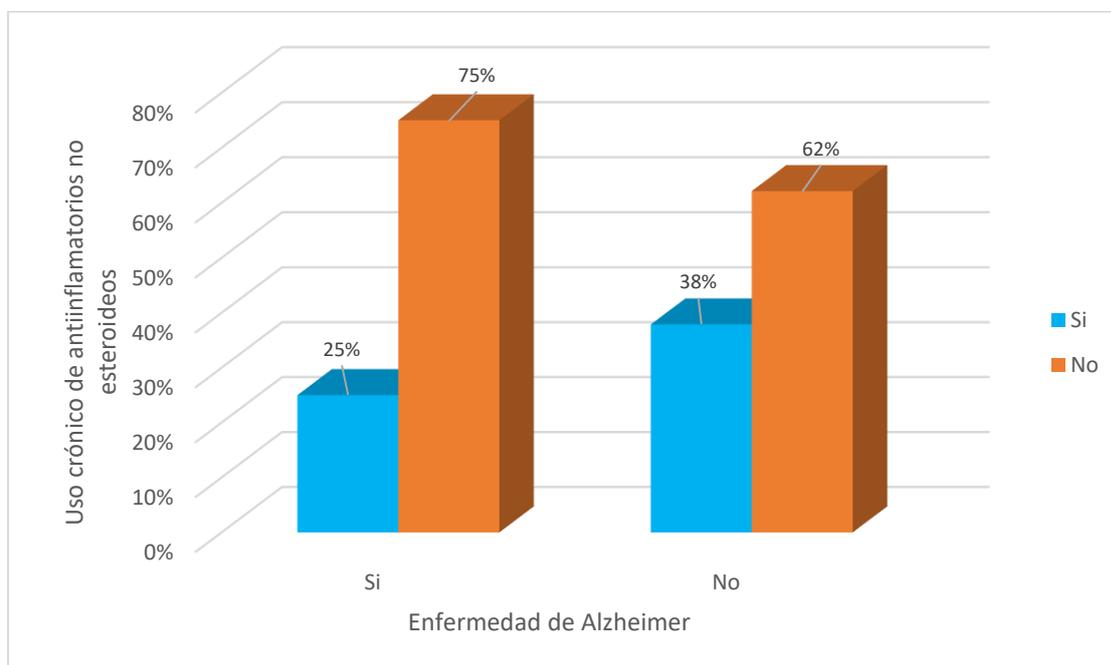
Regresión logística de la enfermedad de Alzheimer en adultos mayores de 65 años que acuden al consultorio de neurología del Hospital Victor Lazarte Echegaray (HVLE), 2018.

Factores	B	Error estándar	Wald	gl	p	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Consumo Crónico de AINEs	-0.625	0.281	4.936	1	0.026	0.535	0.309	0.929
Grado de Instrucción			10.879	2	0.004			
Primaria	1.131	0.355	10.141	1	0.001	3.100	1.545	6.220
Secundaria	0.780	0.308	6.412	1	0.011	2.182	1.193	3.992
Constante	-1.527	0.260	34.548	1	0.000	0.217		

Fuente: Hoja de recoleccion de datos

Gráfico 1

Uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos asociado a enfermedad de Alzheimer en adultos mayores de 65 años que acuden al consultorio de neurología del Hospital Victor Lazarte Echegaray (HVLE), 2018.



VII. DISCUSIÓN

La Enfermedad de Alzheimer es caracterizada por un proceso neurodegenerativo, donde juegan un rol importante las placas neuríticas que contienen proteína amiloide β ($A\beta$), así como las marañas neurofibrilares formadas por filamentos tau hiperfosforilados (1). Se la considera como el tipo de demencia más prevalente en el adulto mayor, y así mismo de un alto costo para los familiares de los pacientes (21). Por lo que, la prevención de la enfermedad de Alzheimer es un tema importante en la calidad de vida de las familias peruanas. En este trabajo, se estudió el rol del consumo crónico de antiinflamatorios no esteroideos como factor protector de la Enfermedad de Alzheimer. Puesto que, se ha visto el rol de la COX-2 en el proceso neurodegenerativo de esta enfermedad y la posibilidad de este tipo de fármacos de menguar el desarrollo de la enfermedad (22).

En los primeros estudios epidemiológicos, se asoció la artritis reumatoide con una reducción del riesgo para la enfermedad de Alzheimer (23). Posterior a eso; se observó que no se había tomado en cuenta el consumo de antiinflamatorios

no esteroideos en pacientes con artritis reumatoide, de ahí que se empezaron a llevar a cabo los primeros estudios dirigidos a evaluar el beneficio de los AINEs. (24). Uno de ellos fue el de Landie et al.(25) en el 2003, ellos realizaron un estudio de corte transversal retrospectivo en una población de programas de cuidado del adulto mayor; ellos encontraron que su población predominante era mujeres (58%), con una edad media de 77.2 (DS: 12.1) años. Del mismo modo en este estudio, se encontró que la población predominante fueron mujeres (67%) con una edad media de 84,63 (DS: 7.1), la diferencia estuvo en que en este estudio la población fueron personas atendidas en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray. Por otro lado, Dregan et al. la edad media de los pacientes fue de 72 (DS: 10) años y el mayor porcentaje de personas con diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer fueron de sexo femenino (67%)(18). En el estudio de Vlad et al. su población consistió en veteranos mayores de 50 años, con registro de atención en el programa de Cuidados de Veteranos de los Estados Unidos. Debido a esto su población fue casi completamente del sexo masculino (97,2%) y su edad media fue de 74,3(DS:6,7) años (26). Estas características encontradas en los otros estudios concuerdan con lo encontrado en el nuestro; puesto que la Enfermedad de Alzheimer presenta una mayor prevalencia en el sexo femenino (5,10,27). En el caso del estudio de Vlad et al. se llega a una discordancia por el posible sesgo de selección que cometieron al solo considerar una población donde predomina el sexo masculino.

Con respecto al uso crónico de AINEs el estudio de Landie et al. obtuvo un odd ratio ajustado de 0,43 (IC 95%: 0.23 – 0.28), en su estudio el grupo que consumió AINEs de manera crónica presentó aproximadamente un 50% menos de riesgo de desarrollar alteración cognitiva. Sus resultados concuerdan con lo encontrado en el presente estudio, en nuestro caso el odd ratio fue de 0.535 (IC 95%: 0.30 – 0.92). La diferencia en la medida de asociación se puede explicar puesto que Landie et al. solo consideró como consumidores crónicos de AINEs a usuarios con diagnóstico de osteoporosis y artritis crónicas; mientras que en nuestro caso se consideró también personas que consumían salicilatos debido a enfermedades cardiovasculares o con antecedente de accidente cerebrovascular. Se controlaron variables confusoras como accidente cerebrovascular, artritis reumatoide, diabetes todas estas asociadas a alteración

cognitivas (28). Sin embargo, no mostraron asociación estadísticamente significativa en el presente estudio.

Vlad et al. realizó un estudio tipo casos y controles, en su caso el consumo crónico de AINEs mostro un efecto protector con un odd ratio de 0.63 (IC 95%: 0.51 – 0.77) cuando el consumo de AINEs era mayor de 3 años (26). El odd ratio encontrado en el estudio de Vlad et al. es mayor con respecto al encontrado en nuestro estudio puesto que su población no hubo una adecuada paridad con respecto al sexo, a diferencia de nuestro caso donde se buscó por cada caso 3 controles del mismo sexo y edad basándose en la incidencia de la enfermedad de Alzheimer en el Perú. Por otro lado, no considero el nivel de educación como variable confusora en el análisis. Diversos estudios epidemiológicos han demostrado la asociación entre la enfermedad de Alzheimer y nivel de educación de las personas (29–31). Así mismo, en este estudio se encontró asociación con un valor $p < 0.05$ entre estas variables. En el caso de la población con solo estudios en nivel primaria presento un odd ratio de 3.10 (IC 95%: 1.545 – 6.220) y en el caso de pacientes con nivel de estudios secundario un odd ratio de 2.18 mientras que aquellos con estudios superior fue de 0.20. El efecto protector de la educación se ha determinado en estudios epidemiológicos similares, así mismo como actividades sociales, intelectuales y de naturaleza física (32–34). Sin embargo, considerar la falta de educación como un factor de riesgo aun es controversial. Arce et al. en su estudio prospectivo encontró que adultos analfabetos era 3 veces más probable que presentasen demencia al momento de estudio y 2 veces más probable que desarrollasen demencia a lo largo del tiempo (35). Sin embargo, estudios epidemiológicos presentaron resultados contradictorios; pudiendo deberse a la sensibilidad de los instrumentos para evaluar el deterioro funcional (36,37).

A diferencia de nuestro estudio, Dregan et al. realizaron un estudio tipo casos y controles en el cual no encontraron asociación entre el uso de AINEs y riesgo de Enfermedad de Alzheimer (18). En el caso de Dregan et al. su estudio se basó en registros electrónicos de una base de datos de centros de atención, con mayor población que la captada en nuestro estudio. Sin embargo, no tomaron en cuenta para el análisis una importante variable confusora como es el nivel de educación en las personas, a diferencia de nuestro estudio.

Este estudio concuerda con los hallazgos de otros autores ya mencionado con respecto al efecto protector que presentan los pacientes consumidores de AINEs frente a aquellos no consumidores con respecto a la enfermedad de Alzheimer. Con el fin de disminuir en lo posible sesgos con respecto al tiempo de consumo de AINEs, solo tomo en cuenta en el estudio aquellos pacientes consumidores de AINEs cuya prescripción acompañe a un diagnóstico como accidente cerebrovascular, artritis reumatoide, infarto agudo de miocardio según lo estipulado en las guías de práctica clínica de salud. Otro punto a favor, fue el tomar en cuenta posibles variables confusoras como nivel de educación y el sexo a diferencia de estudios anteriores ya mencionados que obviaron estas variables.

Sin embargo, hubo puntos a considerar para futuros estudios. Por el mismo hecho de ser un trabajo de tipo retrospectivo solo toma en cuenta los casos prevalentes de la enfermedad de Alzheimer sin considerar, los casos incidentes. Por otro lado, una de las principales dificultades fue la falta de datos en las historias clínicas. Debido a esto se rechazó un gran número de pacientes que pudieron entrar al estudio; se hubiese podido cuantificar de mejor manera el tiempo de consumo exacto de los pacientes del fármaco en sí. A manera de resumen, tomar en cuenta estos puntos puede servir para futuros estudios.

VIII. CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos en este estudio, se concluye que el consumo crónico de antiinflamatorios no esteroideos es un factor protector frente a la Enfermedad de Alzheimer.

El 25% de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer consumieron AINEs de manera crónica.

El 38% de los pacientes sin diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer consumieron AINEs de manera crónica.

Entre los factores asociados a la Enfermedad de Alzheimer, solo el nivel de educación presentó asociación significativa. Así mismo, este estudio concluye que un menor nivel de educación se asocia a un mayor riesgo de Enfermedad de Alzheimer.

IX. RECOMENDACIONES

Se recomienda en futuras investigaciones realizar estudios de tipo prospectivo, en los cuales se tomen en cuenta casos incidentes y no prevalentes, puesto que eso permite reducir la posibilidad de sesgos. Así mismo, una cantidad importante de historias clínicas no presentan los datos necesarios; por lo que fueron excluidos del estudio. Las bases de datos electrónicas presentarían un mejor resultado para estos fines.

X. BIBLIOGRAFIA

1. Kasper DL, editor. Harrison's principles of internal medicine. 19th edition / editors, Dennis L. Kasper, MD, William Ellery Channing, Professor of Medicine, Professor of Microbiology, Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [and five others]. New York: McGraw Hill Education; 2015. 1 p.
2. Rozman C, Farreras Valentí P, Agustí García-Navarro Á. Medicina interna. Barcelona: Elsevier; 2012.
3. Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, Strooper B de, Frisoni GB, Salloway S, et al. Alzheimer's disease. The Lancet. 30 de julio de 2016;388(10043):505-17.
4. Ye S, Huang Y, Müllendorff K, Dong L, Giedt G, Meng EC, et al. Apolipoprotein (apo) E4 enhances amyloid β peptide production in cultured neuronal cells: ApoE structure as a potential therapeutic target. Proc Natl Acad Sci. 20 de diciembre de 2005;102(51):18700-5.
5. Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. Alzheimers Dement. 1 de junio de 2016;12(6):719-32.
6. Imbimbo BP, Solfrizzi V, Panza F. Are NSAIDs useful to treat Alzheimer's disease or mild cognitive impairment? Front Aging Neurosci [Internet]. 2010 [citado 15 de abril de 2018];2. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2010.00019/full>
7. Griffin WS, Stanley LC, Ling C, White L, MacLeod V, Perrot LJ, et al. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. Proc Natl Acad Sci U S A. octubre de 1989;86(19):7611-5.
8. Zotova E, Nicoll JA, Kalaria R, Holmes C, Boche D. Inflammation in Alzheimer's disease: relevance to pathogenesis and therapy. Alzheimers Res Ther. 22 de enero de 2010;2:1.
9. Bauer Joachim, Strauss Sylvia, Schreiter-Gasser Ursula, Ganter Ursula, Schlegel Petra, Witt Irene, et al. Interleukin-6 and α -2-macroglobulin indicate an acute-phase state in Alzheimer's disease cortices. FEBS Lett. 14 de diciembre de 2001;285(1):111-4.
10. Morales I, Guzmán-Martínez L, Cerda-Troncoso C, Farías GA, Maccioni RB. Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. Front Cell Neurosci [Internet]. 2014 [citado 15 de abril de 2018];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2014.00112/full>

11. Hall JE, Guyton AC. Tratado de fisiología médica: Guyton & Hall [Internet]. 2016 [citado 24 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://site.ebrary.com/lib/lleida/detail.action?docID=11205575>
12. O'Banion null. COX-2 and Alzheimer's disease: potential roles in inflammation and neurodegeneration. *Expert Opin Investig Drugs*. octubre de 1999;8(10):1521-36.
13. Kotilinek LA, Westerman MA, Wang Q, Panizzon K, Lim GP, Simonyi A, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition improves amyloid- β -mediated suppression of memory and synaptic plasticity. *Brain*. 1 de marzo de 2008;131(3):651-64.
14. Goodman LS, Gilman AG, Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC. *Las Bases farmacológicas de la terapéutica*. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2012.
15. Clark MA, editor. *Lippincott's illustrated reviews. Pharmacology*. 5th ed. Baltimore, MD: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 612 p. (Lippincott's illustrated reviews).
16. Policicchio S, Ahmad AN, Powell JF, Proitsi P. Rheumatoid arthritis and risk for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis and a Mendelian Randomization study. *Sci Rep*. 09 de 2017;7(1):12861.
17. Breitner JCS, Welsh KA, Helms MJ, Gaskell PC, Gau BA, Roses AD, et al. Delayed onset of Alzheimer's disease with nonsteroidal anti-inflammatory and histamine H2 blocking drugs. *Neurobiol Aging*. 1 de julio de 1995;16(4):523-30.
18. Dregan A, Chowienczyk P, Armstrong D. Patterns of anti-inflammatory drug use and risk of dementia: a matched case-control study. *Eur J Neurol*. 1 de noviembre de 2015;22(11):1421-8.
19. Essalud. *Guia de práctica clínica Artritis Reumatoide*[Internet]. [citado 21 de mayo de 2019]. Disponible en:http://www.essalud.gob.pe/transparencia/pdf/informacion/guia_artritisreumatoide2011.pdf
20. Essalud. *Guia de manejo del paciente en emergencia*[Internet]. [citado 21 de mayo de 2019]. Disponible en: http://www.essalud.gob.pe/biblioteca_central/pdfs/guias_emergencia.pdf
21. Custodio N. Vivir con demencia en Perú: ¿ El sistema de salud está enfrentando la sobrecarga? *Rev Neuropsiquiatr*. 2016;79(1):1-2.
22. Wang P, Guan P-P, Wang T, Yu X, Guo J-J, Wang Z-Y. Aggravation of Alzheimer's disease due to the COX-2-mediated reciprocal regulation of IL-1 β and A β between glial and neuron cells. *Aging Cell*. agosto de 2014;13(4):605-15.

23. Dokmeci D. Ibuprofen and Alzheimer's disease. *Folia Med (Plovdiv)*. 2004;46(2):5-10.
24. Szekely CA, Thorne JE, Zandi PP, Ek M, Messias E, Breitner JCS, et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for the Prevention of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Neuroepidemiology*. 2004;23(4):159-69.
25. Landi F, Cesari M, Onder G, Russo A, Torre S, Bernabei R. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID) Use and Alzheimer Disease in Community-Dwelling Elderly Patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1 de marzo de 2003;11(2):179-85.
26. Vlad SC, Miller DR, Kowall NW, Felson DT. Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease. *Neurology*. 6 de mayo de 2008;70(19):1672-7.
27. McGeer PL, Guo JP, Lee M, Kennedy K, McGeer EG. Alzheimer's Disease Can Be Spared by Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *J Alzheimers Dis JAD*. 2018;62(3):1219-22.
28. Wang J, Tan L, Wang H-F, Tan C-C, Meng X-F, Wang C, et al. Anti-inflammatory drugs and risk of Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis JAD*. 2015;44(2):385-96.
29. Letenneur L, Launer J, Andersen K, Dewey ME, Ott A, Copeland JRM, et al. Education and Risk for Alzheimer's Disease: Sex Makes a Difference EURODEM Pooled Analyses. *Am J Epidemiol*. 1 de junio de 2000;151(11):1064-71.
30. Roe CM, Xiong C, Miller JP, Morris JC. Education and Alzheimer disease without dementia: Support for the cognitive reserve hypothesis. *Neurology*. 16 de enero de 2007;68(3):223-8.
31. Sando SB, Melquist S, Cannon A, Hutton M, Sletvold O, Saltvedt I, et al. Risk-reducing effect of education in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. noviembre de 2008;23(11):1156-62.
32. Rovio S, Kåreholt I, Helkala E-L, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. noviembre de 2005;4(11):705-11.
33. Larsson SC, Traylor M, Malik R, Dichgans M, Burgess S, Markus HS. Modifiable pathways in Alzheimer's disease: Mendelian randomisation analysis. *BMJ*. 6 de diciembre de 2017;5375.
34. Andel R, Crowe M, Pedersen NL, Mortimer J, Crimmins E, Johansson B, et al. Complexity of Work and Risk of Alzheimer's Disease: A Population-Based Study of Swedish Twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1 de septiembre de 2005;60(5):P251-8.

35. Arce Rentería M, Vonk JMJ, Felix G, Avila JF, Zahodne LB, Dalchand E, et al. Illiteracy, dementia risk, and cognitive trajectories among older adults with low education. *Neurology*. 10 de diciembre de 2019;93(24):e2247-56.
36. Chandra V, Pandav R, Dodge HH, Johnston JM, Belle SH, DeKosky ST, et al. Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India: The Indo-US Study. *Neurology*. 25 de septiembre de 2001;57(6):985-9.
37. Nitrini R, Caramelli P, Herrera E, Bahia VS, Caixeta LF, Radanovic M, et al. Incidence of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. diciembre de 2004;18(4):241-6.

XI. ANEXOS

Anexo 01

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica: _____

1.2 Edad: _____

1.3 Sexo: Masculino () Femenino ()

II: VARIABLE INDEPENDIENTE:

Toma de algún AINE prescrito, registrado en la historia clínica:

Si () No ()

Salicilato ()

No salicilato ()

Enfermedad por la cual fue prescrito _____

III: VARIABLE DEPENDIENTE

Diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer:

Si () No ()

IV: VARIABLES INTERVINIENTES

Grado de instrucción: Primaria () Secundaria () Superior ()

HTA: Si () No ()

Diabetes Mellitus: Si () No ()

Artritis Reumatoide: Si () No ()

Obesidad: Si () No ()

ACV: Si () No ()

Dislipidemias: Si () No ()