

ORIGINAL

Análisis de desempeños cognitivos y polimorfismos en *SORL1*, *PVRL2*, *CR1*, *TOMM40*, *APOE*, *PICALM*, *GWAS_14q*, *CLU* y *BIN1* en pacientes con trastorno neurocognitivo leve y en sujetos cognitivamente sanos



F. Cruz-Sanabria^{a,b,c,*}, K. Bonilla-Vargas^{a,b,d}, K. Estrada^{a,e}, O. Mancera^{a,d}, E. Vega^a, E. Guerrero^a, J. Ortega-Rojas^a, F. Mahecha María^a, A. Romero^{a,b}, P. Montañés^{a,b}, V. Celeita^b, H. Arboleda^a y R. Pardo^{a,d,e}

^a Grupo de Neurociencias, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^b Departamento de Psicología, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

^c PhD program in Clinical and Translational Science, Department of Translational Research and of New Surgical and Medical Technologies, University of Pisa, Italia

^d Unidad de Neurología, Hospital Universitario Nacional, Bogotá, Colombia

^e Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Recibido el 3 de febrero de 2018; aceptado el 28 de julio de 2018

Accesible en línea el 30 de noviembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Polimorfismos;
Alzheimer;
Trastorno
neurocognitivo leve;
Cognición;
Neuronorma

Resumen

Introducción: Los polimorfismos de riesgo para el desarrollo de enfermedad de Alzheimer (se han estudiado en pacientes con demencia, pero aún no se han explorado en trastorno neurocognitivo leve (TNL) en nuestra población, ni se han considerado en relación con variables cognitivas, las cuales pueden ser biomarcadores predictivos de enfermedad.

Objetivo: Evaluar los desempeños cognitivos y los polimorfismos en los genes *SORL1*(rs11218304), *PVRL2*(rs6859), *CR1*(rs6656401), *TOMM40*(rs2075650), *APOE*(isoformas ε2, ε3, ε4), *PICALM*(rs3851179), *GWAS_14q*(rs11622883), *BIN1*(rs744373), *CLU* (rs227959 y rs11136000) en pacientes con TNL y en sujetos sanos.

Metodología: Estudio descriptivo, exploratorio y transversal, en una cohorte prospectiva de participantes seleccionados mediante muestreo no probabilístico, evaluados por neurología, neuropsicología y genética, y clasificados como cognitivamente sanos y pacientes con TNL, según criterios. La cognición se evaluó por medio de la batería Neuronorma y se analizó en relación con las variantes polimórficas por medio de medidas de tendencia, intervalos de confianza y estadísticos no paramétricos.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: francycruz17@gmail.com (F. Cruz-Sanabria).

KEYWORDS

Polymorphisms;
Alzheimer disease;
Mild cognitive
impairment;
Cognition;
Neuronorma

Resultados: Se identificaron diferencias en los desempeños en tareas de lenguaje y memoria en relación con las variantes de *BIN1*, *CLU* y *CR1*, junto con tendencias en las variantes de *PICALM*, *GWAS*, *SORL1* y *PVRL2*, mientras que en *APOE* y *TOMM40* no se encontraron tendencias. **Discusión:** Las tendencias en los desempeños cognitivos en relación con variantes polimórficas podrían indicar que, en ausencia de demencia, los mecanismos que regulan estos genes podrían tener un efecto sobre la cognición; sin embargo, esta aproximación tiene un carácter exploratorio y sus resultados permiten generar hipótesis que requieren ser exploradas en muestras de mayor tamaño.

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Analysis of cognitive performance and polymorphisms of *SORL1*, *PVRL2*, *CR1*, *TOMM40*, *APOE*, *PICALM*, *GWAS_14q*, *CLU*, and *BIN1* in patients with mild cognitive impairment and cognitively healthy controls

Abstract

Introduction: Alzheimer disease risk polymorphisms have been studied in patients with dementia, but have not yet been explored in mild cognitive impairment (MCI) in our population; nor have they been addressed in relation to cognitive variables, which can be predictive biomarkers of disease.

Objective: To evaluate cognitive performance and presence of polymorphisms of the genes *SORL1*(rs11218304), *PVRL2*(rs6859), *CR1*(rs6656401), *TOMM40*(rs2075650), *APOE* (isoforms $\epsilon 2$, $\epsilon 3$, $\epsilon 4$), *PICALM*(rs3851179), *GWAS_14q*(rs11622883), *BIN1*(rs744373), and *CLU* (rs227959 and rs11136000) in patients with MCI and healthy individuals.

Methodology: We performed a cross-sectional, exploratory, descriptive study of a prospective cohort of participants selected by non-probabilistic sampling, evaluated with neurological, neuropsychological, and genetic testing, and classified as cognitively healthy individuals and patients with MCI. Cognition was evaluated with the Neuronorma battery and analysed in relation to the polymorphic variants by means of measures of central tendency, confidence intervals, and nonparametric statistics.

Results: We found differences in performance in language and memory tasks between carriers and non-carriers of *BIN1*, *CLU*, and *CR1* variants and a trend toward poor cognitive performance for *PICALM*, *GWAS_14q*, *SORL1*, and *PVRL2* variants; the *APOE* and *TOMM40* variants were not associated with poor cognitive performance.

Discussion: Differences in cognitive performance associated with these polymorphic variants may suggest that the mechanisms regulating these genes could have an effect on cognition in the absence of dementia; however, this study was exploratory and hypotheses based on these results must be explored in larger samples.

© 2018 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El trastorno neurocognitivo leve (TNL) tiene una presentación clínica heterogénea, se asocia a múltiples etiologías y puede evolucionar a un trastorno neurocognitivo mayor, por lo que se ha propuesto como un estado de transición entre el envejecimiento normal y la demencia¹. Actualmente los estudios sobre los factores de riesgo genético para TNL son escasos, pero debido a que representa un alto riesgo para el desarrollo de trastornos neurocognitivos como la enfermedad de Alzheimer (EA)², se considera que puede tener un importante componente genético³ y que los polimorfismos de riesgo para EA podrían ser explorados en TNL.

Los genes asociados a la EA se vinculan con diversos mecanismos fisiopatológicos que implican el metabolismo de lípidos, el estrés oxidativo, la respuesta inmune y mecanismos de transporte y degradación. En cuanto al transporte de lípidos, se vincula el gen *APOE*, que codifica la apolipoproteína E, una proteína plasmática constituyente de las lipoproteínas que mantienen la estructura de la membrana y regulan el metabolismo intracelular del colesterol⁴. Por otra parte, el gen *TOMM40* codifica una proteína perteneciente a un complejo involucrado en la entrada de proteínas a la mitocondria. Se ha encontrado que *TOMM40* colocaliza con APP dentro de la mitocondria en cerebros de pacientes EA y que existe alta acumulación de APP en portadores del genotipo APOE $\epsilon 3/\epsilon 4$, lo cual apoya la hipótesis de la influencia de

APOE sobre el transporte de APP en la mitocondria y de la interacción con *TOMM40* para facilitar su acceso, por lo que se propone a este gen como candidato importante para el desarrollo de EA⁵.

Respecto a los mecanismos de transporte y degradación, se encuentra el gen *SORL1* que codifica un receptor asociado al transporte de proteínas, el cual dirige fosfatasa, cinasas y receptores de señalización a su lugar dentro de la célula, garantizando la función adecuada de células y tejidos⁶. Otro gen involucrado es *BIN1*, que codifica una proteína adaptadora que participa en la endocitosis y la recuperación de las vesículas sinápticas, cuyas isoformas participan en procesos de apoptosis, inflamación y homeostasis del calcio⁷. Mientras que *PICALM* codifica una proteína esencial para el tráfico intracelular de neurotransmisores, proteínas y lípidos^{3,8}.

En relación con mecanismos involucrados en la respuesta inmune, se ha asociado el gen *CR1*, que codifica para una glicoproteína que facilita la eliminación de antígeno, genera respuesta inflamatoria y puede mediar la limpieza de partículas de β amiloide⁹. También se encuentra el gen *PVRL2*, que codifica para una glicoproteína de membrana que sirve de entrada a algunas cepas virales y participa en los mecanismos de propagación de virus entre las células¹⁰. Por su parte, el gen *CLU* forma parte del grupo de proteínas chaperonas que facilitan el plegamiento de nuevas proteínas recién sintetizadas y está involucrada en procesos de apoptosis celular¹¹.

Respecto a las variables clínicas, algunos de estos genes involucrados en la fisiopatología de la EA han sido estudiados en relación con la cognición en pacientes con EA, TNL y sujetos sanos¹², pues se ha demostrado que ciertas variantes genéticas pueden tener un efecto sobre los desempeños cognitivos, haciendo de las variables cognitivas medidas útiles para detectar nuevos loci de riesgo que podrían considerarse como blancos terapéuticos y biomarcadores predictivos de enfermedad¹³. Por ejemplo, algunas variantes de *APOE* se han asociado a mejor desempeño cognitivo¹⁴, mientras que la variante épsilon 4 ($\epsilon 4$) se vincula con disminución en memoria episódica¹⁵. En el gen *TOMM40* algunas variantes se asocian a mejores desempeños y otras variantes como la poli-T larga se relacionan con déficit en aprendizaje verbal y funciones ejecutivas¹⁶. Así mismo, el gen *BIN-1* ha mostrado un efecto en la memoria de trabajo¹⁷.

En nuestra población se ha encontrado que el gen *APOE* explica solo una porción del riesgo de EA¹⁸, por lo que se han explorado otros polimorfismos genéticos (SNP) de riesgo, entre los que se ha encontrado asociación significativa con *TOMM40(rs2075650)*. Destacan combinaciones alélicas de los genes *TOMM40* y el alelo 4 de *APOE*, que pueden llegar a anticipar el inicio de la enfermedad hasta en 13 años¹⁹. Hasta el momento, no se han realizado estudios en nuestra población sobre variantes genéticas de riesgo para EA en pacientes con TNL, por lo cual el objetivo del presente trabajo es estudiar las variantes en los polimorfismos *SORL1(rs11218304)*, *PVRL2(rs6859)*, *CR1(rs6656401)*, *TOMM40(rs2075650)*, *APOE(rs7412; rs440446)*, *PICALM(rs3851179)*, *GWAS_14q(rs11622883)*, *BIN(rs744373)*, *CLU (rs227959 y rs11136000)* junto con los desempeños cognitivos en un grupo de participantes cognitivamente sanos y pacientes con TNL.

Metodología

Estudio longitudinal de tipo observacional y descriptivo, con un alcance exploratorio debido al tamaño de la muestra, cuyos resultados solo se pueden interpretar en el contexto de la muestra estudiada y no se pueden extrapolar a la población general. Ha sido realizado por el Grupo de Neurociencias y aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la universidad. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado.

Selección de la muestra

Los participantes fueron seleccionados mediante muestreo no probabilístico, entre diciembre de 2015 y noviembre de 2017. Se determinaron como criterios de inclusión: edad igual o mayor a 50 años; contar por lo menos con un año de escolaridad; no cumplir criterios para trastorno neurocognitivo mayor, ausencia de síndrome confusional, de antecedente de trauma craneoencefálico, de enfermedad cerebrovascular y de otras condiciones asociadas a alteración cognitiva y no presentar limitaciones sensoriales que impidan el desarrollo de las pruebas. Se excluyó a aquellos participantes que no cumplieran con los criterios de inclusión. La verificación de los criterios de selección fue realizada por el equipo de profesionales de la salud, expertos en evaluación de trastorno neurocognitivo.

Procedimiento

Las variables clínicas y sociodemográficas fueron recolectadas durante la evaluación neurológica a partir de un cuestionario estructurado. El proceso de tamización se realizó por medio de los instrumentos Montreal Cognitive Assessment Test²⁰, INECO Frontal Screening²¹, escala Yesavage²² y el Inventario Neuropsiquiátrico²³. La funcionalidad fue medida con las escalas Lawton modificada²⁴ y Bayer-Actividades de la vida diaria²⁵. La valoración cognitiva se realizó con la batería neuropsicológica Neuronorma, normalizada para nuestra población^{26,27} y compuesta por pruebas cognitivas que miden 5 dominios cognitivos: *atención*: TMT A y B, SDMT, test de *stroop* palabra y color, *span* verbal y visual directo; *memoria*: test de Grober & Buschke (FCSRT), Evocación de la figura de Rey; *lenguaje*: test de denominación de Boston, test de Token, fluidez verbal; *habilidades constructivas*: Figura de Rey; *funciones ejecutivas*: fluidez verbal fonológica, Torre de Londres (TOL), test de *stroop* interferencia, Wisconsin Card Sorting Test (WCST).

Los participantes fueron clasificados como cognitivamente sanos si obtenían desempeños esperados en las escalas de tamiz y su desempeño en las pruebas se encontraba, como máximo, una desviación estándar por debajo de la media, según lo esperado para la población por edad y escolaridad^{26,27}. Los criterios utilizados para el diagnóstico de TNL fueron definidos a partir del DSM-5²⁸. Las variables genéticas consideradas en el estudio fueron: SNP en *SORL1(rs11218304)*, *PVRL2(rs2075650)*, *CR1(rs6656401)*, *TOMM40(rs2075650)*, *APOE(rs7412 y*

rs440446), *PICALM*(rs3851179), *GWAS_14q*(rs11622883), *BIN*(rs744373), *CLU* (rs227959 y rs11136000). El ADN de los individuos fue obtenido de una muestra de sangre periférica usando el kit ReliaPrep Blood gDNA Miniprep System (Promega, California, EE. UU.). La metodología de genotipado se realizó por medio de la técnica de sondas Taqman (Applied Biosystems, Foster City, EE. UU.), que consiste en la discriminación de los 2 alelos de un SNP específico. Cada reacción de este ensayo contiene 2 *primers* no marcados (*forward* y *reverse*), una sonda 1 VIC[®] dye-MGB, que detecta la secuencia de un alelo y otra sonda 1 6FAM[™] dye-MGB, que detecta el otro alelo. Los ensayos se realizaron en un termociclador BioRad CFX96 y las condiciones fueron: 50 °C por 2 min, 95 °C por 10 min, 50 ciclos de 95 °C por 15 s y 60 °C por un minuto. La discriminación alélica se analizó mediante el *software* CFX Manager (BioRad).

Análisis de los datos

Para la caracterización clínica y sociodemográfica de la población se utilizaron medidas de frecuencia absoluta y relativa, así como medidas de dispersión de acuerdo con la naturaleza de los datos. Los resultados de la evaluación psicométrica fueron presentados en escalares de acuerdo con el cuantil en el que se encontraban los resultados de cada participante respecto a la distribución en la población general.

Se desarrolló un análisis psicométrico de los resultados por subgrupos a partir de la caracterización genética; los resultados se presentan como medidas de frecuencia relativa respecto del grupo. La unidad de análisis considerada para el estudio fueron las variantes polimórficas. Para todas las mediciones se reportó el respectivo intervalo de confianza (IC) al 95% aproximado mediante los cuantiles 2,5% y 97,5% calculados mediante técnicas de remuestreo *bootstrap*, seleccionando 1.000 muestras aleatorias con reemplazo del 75% de los datos observados²⁹.

Los análisis de las variables demográficas, cognitivas y genéticas se realizaron mediante la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney²⁹. La relación entre las frecuencias alélicas y el diagnóstico se evaluó por medio de la prueba exacta de Fisher. Para analizar los desempeños cognitivos en relación con las variables genéticas, se utilizó el método de Kruskal-Wallis, con el fin de explorar la existencia de diferencias significativas en los desempeños cognitivos en función de las variantes polimórficas. Adicionalmente se realizó un análisis de frecuencias de los desempeños cognitivos clasificados por categorías de desempeño (alto, medio, límite y bajo) de acuerdo con sus variantes alélicas, considerando como unidad de análisis el sujeto con la dupla alélica. Se realizó inspección visual a partir de una tabla de frecuencias absolutas y relativas. Las frecuencias que mostraron tendencias sobre algunas pruebas específicas y consistencia por debajo del rendimiento de las pruebas fueron evaluadas comparando sus intervalos de confianza al 95%, para explorar si estas diferencias podrían ser relevantes y si en alguna medida se asociaban con los hallazgos obtenidos a través de los estadísticos no paramétricos.

Resultados

De los 261 participantes evaluados, 91 casos fueron excluidos por no cumplir los criterios de selección, 31 (11,8%) participantes se consideraron cognitivamente sanos y sin antecedentes familiares de demencia, de los cuales, se realizó genotipificación en 20 sujetos. Otros 73 (28%) participantes se diagnosticaron con TNL, entre los que se genotipificaron 34. Los detalles de la selección de la muestra se encuentran en la [figura 1](#) (flujo de pacientes).

La comparación entre grupos (TNL: 34 y sanos: 20) mostró diferencias en la distribución por género, con mayor número de mujeres en ambos grupos (TNL 82,35%; IC: 69,5-95 y sanos 75%; IC: 56-94), la mediana de la edad en TNL fue de 66 años (rango 53-90) y de 67 años en el grupo de sanos (rango 50-86). En ambos grupos de participantes, el nivel de escolaridad mínimo fue de 5 años. El antecedente de riesgo vascular más frecuente en ambos grupos fue dislipidemia, mientras que el menos frecuente fue diabetes mellitus. Las características clínicas y sociodemográficas de la muestra se resumen en la [tabla 1](#).

Desempeños cognitivos

En tareas de tamiz cognitivo se identifican diferencias entre los grupos respecto a MOCA, con una mediana de 25 (IC: 20-28) en sujetos sanos, y de 23 (IC: 17-27) en pacientes con TNL; así como en el test de tamización frontal INECO, con una mediana de 27 (IC: 24-30) en sujetos sanos y una mediana de 26 (IC: 21-29) en pacientes, con un valor p: 0,02 que indica significación en las comparaciones. En cuanto a las pruebas de la batería Neuronorma, se encuentra una tendencia a puntuaciones escalares altas ([tabla 2](#)) y diferencias significativas entre los grupos en la mayoría de las tareas, excepto en la copia de la Figura compleja de Rey-Osterrieth, la interferencia del *stroop*, tareas de memoria a corto plazo (*span* verbal y visual directo), tareas de memoria de trabajo (*span* visual inverso), así como ensayos de acceso facilitado con clave en tareas de memoria verbal explícita.

Análisis genéticos

En relación con la caracterización genética de la muestra, todos los polimorfismos están en equilibrio de Hardy Weinberg, a excepción de *PVRL2*(rs6859) en el grupo de TNL. No se encontraron asociaciones significativas entre las variantes polimórficas de los genes estudiados y el diagnóstico. Las frecuencias alélicas y genotípicas se encuentran en la [tabla 3](#). Se compararon los desempeños cognitivos en función de la variantes polimórficas por medio de estadísticos no paramétricos.

Los análisis no paramétricos ([tabla 4](#)) mostraron que en el grupo de TNL existen diferencias entre las variantes de los genes *BIN1* (p: 0,04) y *CR1* (p: 0,01) respecto a lenguaje (Boston), entre las variantes de *PVRL2* (p: 0,03) en atención (SDMT) y memoria (FCSRT.diferido.total) y en *GWAS_14q* (p: 0,04) en relación con el *span* visual directo. Las funciones ejecutivas (TOL.mov.cor y *span* visual inverso) muestran desempeños diferenciales respecto a las variantes de *SORL* (0,04) y *CLU* (0,01), respectivamente. En los sujetos sanos se encontraron diferencias respecto a las variantes

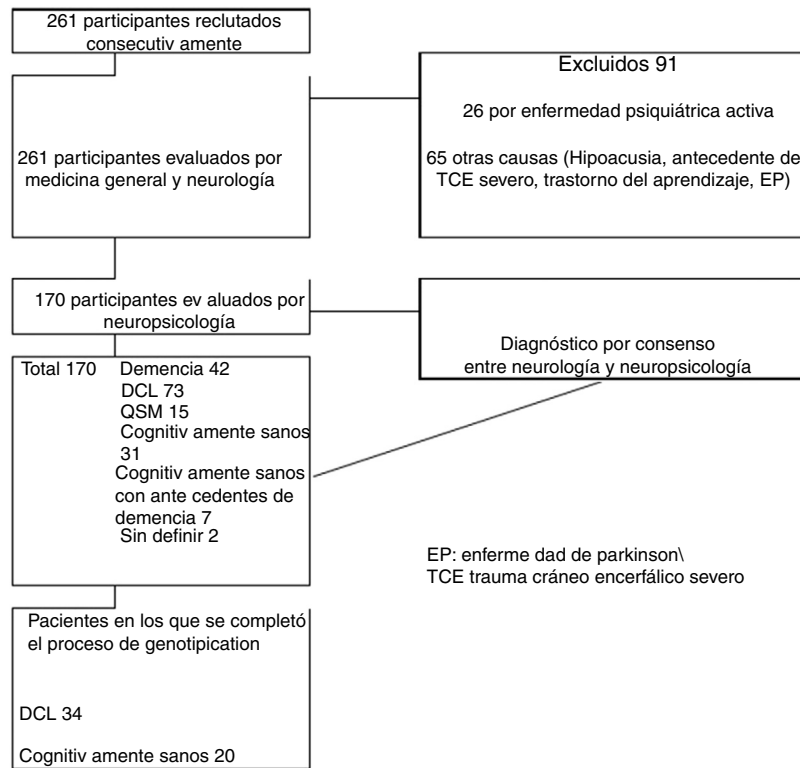


Figura 1 Flujo de pacientes.

Tabla 1 Características sociodemográficas y clínicas de la muestra

Características sociodemográficas	Total n = 54	Sanos n = 20	TNL n = 34
Edad media (rango)	66 (50-90)	67 (50-86)	66 (53-90)
Escolaridad media (rango)	16 (5-24)	16 (5-20)	16 (8-24)
Género: Mujeres n (%)	43 (80)	15 (75)	28 (82)

Características clínicas	Total N = 54 (%)		Sanos n = 20(%)		TNL n = 34(%)	
		IC 95%		IC 95%		IC 95%
Hipertensión arterial	17 (31,5)	(21,1-49,9)	6 (30)	(13,1-46,9)	11 (32)	(19,1-45,6)
Diabetes mellitus	8 (15)	(6,8-22,8)	2 (10)	(0-21,1)	6 (17)	(6,9-29,4)
Dislipidemia	28 (52)	(40,6-63,1)	10 (50)	(31,6-68,4)	18 (53)	(38,8-67,1)
Tabaquismo	15 (27)	(17,7-37,8)	4 (20)	(5,2-34,8)	11 (32)	(19,1-45,6)
Sedentarismo	11 (20)	(11,3-29,4)	6 (30)	(13,1-46,9)	5 (15)	(4,7-24,7)

IC: intervalo de confianza.

de *GWAS_14q* (p: 0,04) y *BIN1* (p: 0,01) en tareas atencionales (SDMT, TMT B, respectivamente) y en las variantes de *CR1* (p: 0,01) frente al test de Boston, prueba que también registró diferencias significativas en TNL.

Análisis de frecuencias de los desempeños cognitivos en función de las variantes genotípicas

Además de los análisis estadísticos, se categorizaron los desempeños cognitivos a partir de las puntuaciones escalares (bajo: <6; límite: 7; normal: 8-13; alto: >14) y se hizo un análisis de frecuencias por grupos de desempeño

discriminando por variantes polimórficas. A continuación se presentan los resultados que son consistentes entre los estadísticos no paramétricos y el análisis de frecuencias.

Para el gen *BIN1* en la variante CC, el análisis de frecuencias mostró diferencias en la distribución de los desempeños cognitivos entre sujetos sanos y TNL, en donde el 50% de los pacientes con TNL portadores de la variante CC mostró rendimiento bajo y el 25% tuvo rendimiento límite en una tarea de lenguaje (Boston) (fig. 2), mientras que en portadores de las variantes CT y TT el rendimiento fue bueno en el 80 y en el 100% de los casos, respectivamente (datos no graficados). En sujetos sanos se encuentra que para todas las variantes de este gen el 100% de los casos se ubican en desempeños

Tabla 2 Desempeños cognitivos evaluados por medio de la batería Neuronorma.Co en valores escalares

Prueba cognitiva	Sanos			TNL			p Mann-Whitney
	Mediana	Cuantil 2,5%	Cuantil 97,5	Mediana	Cuantil 2,5%	Cuantil 97,5	
Boston	11	8	14	10	7	12	0,02 ^a
FCSRT diferido libre	11	9	14	10	6	15	0,05
FCSRT diferido total	16	8	19	16	4	18	0,81
FCSRT primer ensayo	12	9	16	10	5	15	0,02 ^a
FCSRT recobro libre total	11	8	15	9	3	14	0,00 ^a
FCSRT recobro total	11	8	17	10	4	16	0,11
Fig Rey Copia	9	6	16	9	7	16	0,72
Fluidez Animales	12	9	14	10	6	15	0,02 ^a
Fluidez P	12	9	17	11	6	15	0,05
SDMT	11	9	16	10	7	12	0,01 ^a
Span verbal directo	12	9	16	11	9	15	0,31
Span verbal inverso	12	9	16	9	6	16	0,02 ^a
Span visual directo	12	7	15	11	7	15	0,30
Span visual inverso	11	8	17	11	7	16	0,51
Stroop Int	11	5	17	10	6	15	0,18
TMT A Tiempo	12	8	16	10	6	13	0,00 ^a
TMT B Tiempo	11	8	14	10	7	13	0,00 ^a
TOL Mov corr	12	9	15	11	5	15	0,05
WCST Cat	13	10	18	10	5	18	0,00 ^a

Los valores registrados corresponden a los puntajes escalares obtenidos en cada prueba cognitiva con base en baremos ajustados a nuestra población.

Boston: test de denominación por confrontación visual de Boston; CST Cat: número de categorías correctas en el test de Wisconsin; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test (Grober & Buschke-en la versión adaptada al español); Fig Rey: copia de la figura compleja de Rey-Osterrieth; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; Stroop Int: interferencia en el test de *stroop*; TOL Mov corr: movimientos correctos en la Torre de Londres.

^a Los valores $p < 0,05$ indican diferencias significativas entre grupos.

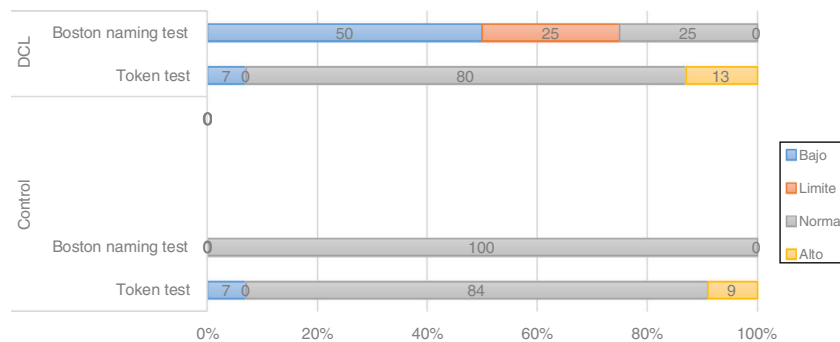


Figura 2 Análisis de frecuencias de los desempeños cognitivos distribuidos en rangos. Desempeño en tareas de lenguaje (test de Token y Boston) en portadores de la variante CC de *BIN1*.

normales-altos, lo que podría indicar riesgo para la variante CC en TNL.

Los análisis de frecuencias también señalan tendencias en las variantes del gen *CLU(rs11136000)* en pacientes con TNL portadores de la variante CC, los cuales presentaron rendimiento bajo y límite en el 31% de los casos en pruebas de memoria (fig. 3). Otra tarea mnésica como el *span* visual inverso arrojó también diferencias en las comparaciones no paramétricas, por lo que se considera la hipótesis de que variantes de este gen se asocien a este proceso cognitivo.

En cuanto al gen *CR1* en sujetos con TNL, los análisis de frecuencias muestran que portadores de la variante GG presentan desempeño bajo en cerca del 50% de los casos

frente a 2 pruebas que miden memoria (FCSRT.recobro.total y FCSRT.recobro.libre.total, en donde el 46% de los casos tuvieron un desempeño ubicado en el rango bajo). En cuanto a los análisis no paramétricos, se encontraron diferencias en el desempeño en Boston, tanto en pacientes como en sujetos con TNL en función de las variantes de este gen, lo cual se asocia a los resultados obtenidos en el análisis de frecuencias, en tanto que el test de Boston implica la memoria semántica.

Para las variantes *SORL*, *PVRL2*, *GWAS.14q*, *PICALM*, aunque se encuentran tendencias relacionadas en los desempeños de algunas tareas en los análisis de frecuencias, tales como la tendencia a más bajos desempeños en la

Tabla 3 Distribución de las frecuencias alélicas y genotípicas

Alelos	Frecuencias alélicas				Frecuencias genotípicas		
	Sanos (n = 20)	TNL (n = 34)	Total	p	Genotipo	Sanos (n = 20)	TNL (n = 34)
PICALM	n = 38	n = 64		0,23	CC	0,68	0,47
C	0,842	0,734	0,774		CT	0,31	0,53
T	0,157	0,265	0,225		TT	0	0
CLUrs227959	n = 38	n = 66		0,5	CC	0,52	0,48
C	0,763	0,681	0,711		CT	0,47	0,39
T	0,236	0,318	0,288		TT	0	0,12
SORL1	n = 34	n = 62		0,64	CC	0,6	0,6
C	0,323	0,274	0,291		CT	0,53	0,42
T	0,676	0,725	0,70		TT	0,41	0,52
CLUrs11136000	n = 38	n = 68		0,65	CC	0,47	0,34
C	0,736	67,6	69,8		CT	0,52	0,41
T	0,263	32,3	30,1		TT	0	0,12
BIN1	n = 36	n = 60		0,66	CC	0,5	0,10
C	33,3	0,40	0,375		CT	0,52	0,53
T	66,6	0,60	0,625		TT	0,39	0,33
PVRL	n = 38	n = 68		0,3	AA	0,5	0,6
A	0,473	0,367	0,405		AG	0,84	0,62
G	0,526	0,632	0,594		GG	0,11	0,32
CR1	n = 36	n = 48		0,65	AA	0,33	0,21
A	0,444	0,375	0,404		AG	0,22	0,33
G	0,555	0,625	0,595		GG	0,44	0,46
GWAS_14q	n = 38	n = 66		0,65	AA	0,5	0,18
A	0,263	0,318	0,298		AT	0,42	0,27
T	0,736	0,681	0,701		TT	0,53	0,54
TOMM40	n = 36	n = 68		0,99	AA	0,67	0,70
A	0,777	0,794	0,788		AG	0,22	0,18
G	0,222	0,205	0,211		GG	0,11	0,12
APOE					22	0,5	0
-	-	-	-		33	0,80	0,76
-	-	-	-		34	0,10	0,23
-	-	-	-		44	0,5	0

Los valores están registrados en porcentajes y corresponden a la distribución de las frecuencias alélicas y genotípicas de cada gen en función de cada grupo diagnóstico.

Los valores en la prueba exacta de Fisher $p < 0,05$ indican que no existen diferencias significativas en la distribución de las frecuencias alélicas según el diagnóstico.

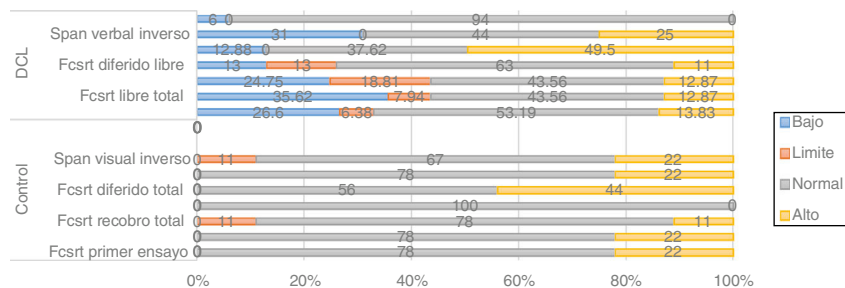


Figura 3 Análisis de frecuencias de los desempeños cognitivos distribuidos en rangos. Desempeño en tareas de memoria en portadores de la variante CC de *CLU(rs11136000)*.

variante CC de *PICALM* en una tarea de memoria de trabajo (fig. 4), estas no son consistentes con los resultados obtenidos en los estadísticos no paramétricos. Además, implican amplios intervalos de confianza, por lo que se considera que

podrían corresponder con la variabilidad en cognición presente en este tipo de pacientes. Por otra parte, para los polimorfismos de *APOE* y *TOMM40* no se identifica ninguna tendencia (los resultados no se muestran aquí).

Tabla 4 Pruebas cognitivas con diferencias significativas en función de las variantes genotípicas

Polimorfismo	Variable cognitiva	TNL				Control			
		Me (R)	Me (R)	Me (R)	p	Me (R)	Me (R)	Me (R)	p
BIN1	TMT.B.Tiempo	9,5 (7-11)	10 ((6-13)	9 (7-11)	0,53	10 (10-10)	11 (8-14)	14 (11-14)	0,01 ^a
	Fig.Rey.Copia	6,5 (6-8)	9 (7-18)	9,5 (7-16)	0,02 ^a	6 (6-6)	11 (6-16)	13 (8-16)	0,02 ^a
	Boston.Cor.	6,5 (6-9)	10 (7-13)	9,5 (8-12)	0,04 ^a	10 (10-10)	10 (8-14)	12 (8-13)	0,27
PVRL2	AA	AG	GG			AA	AG	GG	
	SDMT	11,5 (10-13)	10 (8-12)	8 (6-11)	0,03 ^a	11 (11-11)	11 (8-18)	10 (10-11)	0,82
GWAS_14q	FCSRT.dif.total	18 (18-18)	16 (6-18)	10 (1-18)	0,03 ^a	11 (11-11)	13 (8-18)	18 (18-18)	0,17
	AA	AT	TT			AA	AT	TT	
CR1	SDMT	10 (8-11)	9 (8-11)	10 (6-13)	0,86	15 (15-15)	10 (9-11)	12 (8-18)	0,04 ^a
	Span.visual.dir	13 (9-16)	9 (5-16)	11 (5-15)	0,04 ^a	13 (13-13)	11 (5-14)	11,5 (9-15)	0,7
SORL1	AA	AG	GG			AA	AG	GG	
	Boston.Cor.	8 (7-9)	10,5 (9-12)	11 (7-13)	0,01 ^a	10 (9-10)	13 (11-14)	11,5 (8-13)	0,02 ^a
CLU	CC	CT	TT			CC	CT	TT	
	TOL.Mov.corr	10,5 (10-11)	8 (5-13)	12 (8-16)	0,04 ^a	11 (11-11)	12 (11-14)	11 (8-15)	0,55
CLU	CC	CT				CC	CT		
	Span.visual.inv	10,5 (6-13)	13 (8-18)		0,01 ^a	11 (7-17)	11 (10-17)		0,64

Me: mediana; R: rango.

En esta tabla solo se resumen las variables que arrojaron valores significativos respecto a la interacción entre variantes genotípicas y rendimientos cognitivos. Los valores registrados corresponden a los puntajes escalares obtenidos en cada prueba cognitiva con base en baremos ajustados a nuestra población.

^a Los valores Kruskal Wallis $p < 0,05$ indican interacciones significativas entre variables genotípicas y rendimientos cognitivos.

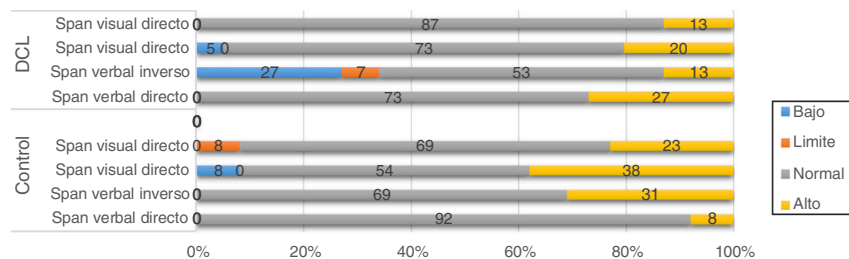


Figura 4 Análisis de frecuencias de los desempeños cognitivos distribuidos en rangos. Desempeño en tareas de memoria a corto plazo y memoria de trabajo en portadores de la variante CC de *PICALM*.

Discusión

En este estudio se exploran variantes genéticas y cognitivas en pacientes con TNL, considerando que dentro de este grupo existe un alto riesgo de desarrollar trastornos neurocognitivos mayores como la EA, y que el abordaje de los desempeños cognitivos en función de configuraciones genéticas puede fortalecer el carácter preventivo de la investigación¹³. Los resultados señalan algunas tendencias en los desempeños cognitivos en relación con determinadas variantes polimórficas, la cuales, aunque solo tienen un carácter exploratorio debido al tamaño reducido de la muestra, pueden permitir la generación de hipótesis acerca de la interacción entre estas variables genéticas y cognitivas que orienten estudios con tamaño de muestra mayor.

Para el caso de *BIN1*, el genotipo CC mostró tendencias en los desempeños en una tarea de lenguaje (Boston) que también se observaron en los estadísticos no paramétricos. Este gen es el segundo *locus* de riesgo para el desarrollo de Alzheimer de inicio tardío después de *APOE*³⁰ y se ha asociado a peores desempeños cognitivos en sujetos jóvenes

sanos^{17,30}, lo que reafirma la hipótesis de su efecto sobre variables clínicas como la cognición.

En cuanto al polimorfismo *CR1(rs6656401)* se ha reportado asociación con declive cognitivo global y el genotipo GG, con déficit en memoria episódica tanto en pacientes como en personas sanas³¹, también ha sido asociado con los depósitos de placas neuríticas amiloides³² y fallas en memoria semántica, habilidad visoespacial y velocidad perceptual⁹. En nuestro estudio mostró tendencias con desempeños en el test de Boston, el cual implica procesos de memoria semántica y, dados los hallazgos del presente estudio, se puede considerar como una herramienta útil para abordar pacientes con TNL y su asociación con biomarcadores.

Con relación al gen *PICALM(rs3851179)* existen pocos reportes directamente relacionados con cognición, sin embargo, el alelo A es una variante protectora que participa en la eliminación de β amiloide ($A\beta$), mientras que los genotipos GG se asocian a bajo desempeño cognitivo y a cambios funcionales en la circunvolución frontal inferior derecha y el giro frontal superior bilateral, regiones relacionadas con la

memoria episódica y las funciones ejecutivas³. De hecho, se ha encontrado que portadores de la variante GG presentan peores desempeños en tareas de fluidez verbal³³. Y aunque en nuestra muestra la variante CC mostró tendencias con desempeños bajos en memoria de trabajo en los análisis de frecuencias, estas tendencias no fueron consistentes con los estudios no paramétricos.

En nuestro estudio, *CLU(rs11136000)* mostró diferencias significativas en tareas de memoria visual a corto plazo en función de sus variantes. En otros reportes este gen se ha relacionado con déficit en memoria episódica, el cual aumenta cuando se acompaña de ciertas isoformas de APOE³¹. Respecto a APOE, nuestros resultados no indican tendencias con las variantes cognitivas, lo cual se puede asociar a que en nuestra muestra el alelo de riesgo es poco frecuente, mientras que el genotipo 33 fue el más prevalente y, por tanto, puede reducir el impacto que suman algunas variantes de APOE sobre la cognición.

Un polimorfismo asociado de manera importante con la EA es *GWAS_14q(rs11622883)*, debido a su posible participación sobre los mecanismos implicados en el aumento de β amiloide³⁴; sin embargo, hasta el momento no se ha estudiado su influencia sobre la cognición. Nuestros análisis de frecuencias indican discretas tendencias en relación con tareas que implican velocidad de procesamiento y atención, pero estas corresponden a una exploración inicial que debe abrir paso a estudios con tamaño de muestra mayor. Así mismo, para la variante C de *SORL1(rs11218304)*, aunque se encuentran tendencias a bajos desempeños en tareas de planeación, memoria y velocidad de procesamiento en portadores de la variante CC, estas no llegaron a ser significativas en los estadísticos no paramétricos. Este polimorfismo en particular no ha sido estudiado previamente en relación con cognición, pero su importancia en la fisiopatología de los trastornos neurodegenerativos lo hace un blanco de investigación que debe tener continuidad.

Respecto a *PVRL2(rs6859)*, se encontraron tendencias hacia bajos desempeños en funcionamiento ejecutivo, atención y memoria. Este gen ha sido vinculado con procesos de longevidad³⁵, bajo riesgo de desarrollo de EA y baja tasa de progresión³⁶. Frente a la cognición, previamente ha sido relacionado como parte del efecto acumulativo que genera el clúster APOC3-APOE-TOMM40-PVRL2 localizado en el cromosoma 19q13.32, sobre la varianza de puntuaciones del MOCA test³⁷. Sin embargo, su nivel de participación en esta interacción es incierto y requiere de más estudios.

Finalmente, aunque el gen *TOMM40* es candidato importante para el desarrollo de EA, ha mostrado relación con la cognición^{38,39} y se ha asociado con la edad de inicio de la enfermedad⁴⁰, en el presente estudio no mostró tendencias respecto a los procesos cognitivos en función de sus variantes. Sin embargo, dado que en nuestra población este gen ha mostrado relación con la edad de inicio de la enfermedad, se considera que deben continuar los estudios respecto a su asociación con variables clínicas, incluyendo la cognición.

Dentro de las limitaciones del estudio cabe mencionar que, aunque los criterios de exclusión de nuestra muestra se enfocaron a reducir la influencia de variables asociadas a declive cognitivo no neurodegenerativo, en los análisis de los datos no se controlaron los efectos de las variables de confusión, tales como dislipidemia, hipertensión

arterial, diabetes mellitus, tabaquismo y sedentarismo, las cuales constituyen factores de riesgo para enfermedad neurodegenerativa⁴¹.

Aunque los resultados de este estudio indican tendencias sobre desempeños cognitivos diferenciales con relación a las combinaciones alélicas de algunos polimorfismos, los intervalos de confianza son amplios, lo cual se puede asociar al tamaño de la muestra y no permite considerar estas diferencias respecto a la población general. Por lo tanto, estos resultados se deben interpretar a manera de hipótesis, las cuales requieren estudios con un tamaño de muestra mayor que permita alcanzar el poder estadístico necesario para su comprobación, y que permita explorar en profundidad la influencia de las variables genéticas sobre el TNL en nuestra población.

Fuentes de financiación

El presente trabajo ha sido financiado por Colciencias en el marco de la Convocatoria para proyectos de ciencia, tecnología e innovación en salud 2015.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

A todos los pacientes, sus familias y los sujetos cognitivamente sanos que participaron en este estudio.

Bibliografía

1. Petersen R. Mild cognitive impairment. Continuum (N Y). 2016;404–18.
2. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, Evans DA, Beckett LA, Aggarwal NT, et al. Natural history of mild cognitive impairment in older persons. Neurology [Internet]. 2002;59:198–205 [consultado Dic 2017] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12136057>.
3. Sun DM, Chen HF, Zuo QL, Su F, Bai F, Liu CF. Effect of PICALM rs3851179 polymorphism on the default mode network function in mild cognitive impairment. Behav Brain Res [Internet]. 2017;331:225–32 [consultado Dic 2017] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.05.043>.
4. Garcia AM. La apolipoproteína E: el polimorfismo genético y su relación con los cambios metabólicos, los hábitos alimenticios y el origen étnico. Rev Colomb Cardiol [Internet]. 2003;10:189–93 [consultado Dic 2017] Disponible en: <http://www.scc.org.co/revista.cfm?do=verarticulo&id=70>.
5. Devi L. Accumulation of amyloid precursor protein in the mitochondrial import channels of human Alzheimer's disease brain is associated with mitochondrial dysfunction. J Neurosci [Internet]. 2006;26:9057–68 [consultado Dic 2017] Disponible en: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.1469-06.2006>.
6. Sampedro L. Alteraciones de la expresión génica de Sorl1 y Rb1 en distintos modelos de estrés metabólico [tesis de máster].

- A Coruña: Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC). 2017.
7. De Rossi P, Buggia-Prévo V, Clayton BL, Vasquez JB, van Sanford C, Andrew RJ, et al. Predominant expression of Alzheimer's disease-associated BIN1 in mature oligodendrocytes and localization to white matter tracts. *Mol Neurodegener*. 2016;11:1–22.
 8. Ferrari R, Moreno JH, Minhajuddin AT, O'Bryant SE, Reisch JS, Barber RC, et al. Implication of common and disease specific variants in CLU, CR1, and PICALM. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2012;33:1846e7–18 [consultado Dic 2017] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.01.110>.
 9. Keenan BT, Shulman JM, Chibnik LB, Raj T, Tran D, Sabuncu MR, et al. A coding variant in CR1 interacts with APOE-4 to influence cognitive decline. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2012;21:2377–88 [consultado Dic 2017] Disponible en: <http://www.hmg.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/hmg/ddo054>.
 10. Ukraitseva S, Yashin A, Akushevich I, Yashkin A, Moorman N, Polity R, et al. The role of infection in Alzheimer's disease (AD): Potential mechanisms are consistent with trends in AD risk but imply3. 2016 [consultado Ene 2018]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/303839126>. DOI:10.13140/rg.2.1.3878.1046.
 11. Ling IF, Bhongsatiern J, Simpson JF, Fardo DW, Estus S. Genetics of clusterin isoform expression and Alzheimer's disease risk. *PLoS one*. 2012;7(4):e33923.
 12. Schmidt C, Wolff M, von Ahsen N, Lange K, Friede T, Zerr I. CR1 is potentially associated with rate of decline in sporadic Alzheimer's disease. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2014;21:1705–8 [consultado Ene 2018] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.03.015>.
 13. Pedraza O, Allen M, Jennette K, Carrasquillo M, Crook J, Serie D, et al. Evaluation of memory endophenotypes for association with CLU, CR1, and PICALM variants in black and white subjects. *Alzheimers Dement*. 2014;10:205–13.
 14. Prada D, Colicino E, Power MC, Cox DG, Weisskopf MG, Hou L, et al. Influence of multiple APOE genetic variants on cognitive function in a cohort of older men - results from the Normative Aging Study. *BMC Psychiatry*. 2014;14:1–9.
 15. Wolk D, Dickerson BC, Initiative N. Apolipoprotein E (APOE) genotype has dissociable effects on memory and attentional - executive network function in Alzheimer's disease. 2010;107.
 16. Johnson SC, La Rue A, Hermann BP, Xu G, Kosciak RL, Jonaitis EM, et al. The effect of TOMM40 poly-T length on gray matter volume and cognition in middle-aged persons with APOE $\epsilon 3/\epsilon 3$ genotype. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2011;7:456–65 [consultado Dic 2017] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.11.012>.
 17. Zhang X, Yu JT, Li J, Wang C, Tan L, Liu B, et al. Bridging integrator 1 (BIN1) genotype effects on working memory, hippocampal volume, and functional connectivity in young healthy individuals. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2015;40:1794–803 [consultado Dic 2017] Disponible en: <https://doi.org/10.1038/npp.2015.30>.
 18. Arboleda GH, Yunis JJ, Pardo R, Gómez CM, Hedmont D, Arango G, et al. Apolipoprotein E genotyping in a sample of Colombian patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* [Internet]. 2001;305:135–8 [consultado Dic 2017] Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394001018298>.
 19. Ortega-Rojas J, Morales L, Guerrero E, Arboleda-Bustos C, Mejia A, Forero D, et al. Association analysis of polymorphisms in TOMM40, CR1. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016;0:1–5.
 20. Nasreddine Z, Phillips N, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening. *Am Get*. 2005:695–9.
 21. Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, López P, Manes F. INECO Frontal Screening (IFS): A brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *J Int Neuropsychol Soc*. 2009;15:777–86.
 22. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982;17:37–49.
 23. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurol* [Internet]. 1994;44:2308 [consultado Dic 2017] Disponible en: <http://www.neurology.org/content/44/12/2308.Abstract>.
 24. Cano A, Matallana D, Reyes P, Montañés P. Cambio en las actividades instrumentales de la vida diaria en la enfermedad de Alzheimer. *Acta Neurol Colomb*. 2010;26:113–21.
 25. Sánchez-Benavides G, Manero RM, Quiñones-Úbeda S, de Sola S, Quintana M, Peña-Casanova J. Spanish version of the bayer activities of daily living scale in mild cognitive impairment and mild alzheimer disease: Discriminant and concurrent validity. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27:572–8.
 26. Espitia Mendieta AD. Funciones ejecutivas en el envejecimiento normal: Datos normativos con la batería Neuronorma. Colombia [Doctoral dissertation]. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia-Sede Bogotá [consultado Ene 2018]. Disponible en: <http://bdigital.unal.edu.co/56861/7/angiedayanaespitiamentia.2017.pdf>.
 27. Duarte L. Lenguaje, memoria y habilidades visuoespaciales en el envejecimiento normal: Datos normativos con la Batería Neuronorma Colombia [Internet]. Bdigital.Unal.Edu.Co. 2017 [consultado Dic 2017] Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/56785/>.
 28. Asociación Americana de Psiquiatría. DSM-5. Guía de consulta de los criterios diagnósticos. Asociación americana de Psiquiatría. Madrid: Médica Panamericana; 2014. p. 319-58.
 29. NChernick MR, González-Manteiga W, Crujeiras RM, Barrios EB. Bootstrap methods. In *International Encyclopedia of Statistical Science*. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 169–74.
 30. Ferencz B, Laukka EJ, Welmer AK, Kalpouzos G, Angleman S, Keller L, et al. The benefits of staying active in old age: Physical activity counteracts the negative influence of PICALM, BIN1, and CLU risk alleles on episodic memory functioning. *Psychol Aging*. 2014;29:440–9.
 31. Barral S, Bird T, Goate A, Farlow MR, Diaz-Arrastia R, Bennett DA, et al. Genotype patterns at PICALM, CR1, BIN1, CLU, and APOE genes are associated with episodic memory. *Neurology* [Internet]. 2012;78:1464–71 [consultado Dic 2017] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539578> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3345618&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>.
 32. Chibnik LB, Shulman JM, Leurgans SE, Schneider JA, Wilson RS, Tran D, et al. CR1 is associated with amyloid plaque burden and age-related cognitive decline. *Ann Neurol*. 2011;69:560–9.
 33. Barabash A, Ancin I, Marcos A, Lopez JL, Manzano MS, Garcia ME, et al. Polymorphisms in PICALM, CLU and CR1 genes are associated with different cognitive endophenotypes in mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2013;9:P730–1 [consultado Dic 2017] Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552526013021183>.
 34. Minagar A. International review of neurobiology. *Neurobiology of Dementia*. 2009 [consultado Dic 2017]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/bookseries/international-review-of-neurobiology/vol/84/suppl/C>.
 35. Lu F, Guan H, Gong B, Liu X, Zhu R, Wang Y, et al. Genetic Variants in PVRL2-TOMM40-APOE region are associated with human longevity in a Han Chinese Population. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(6.) [consultado Dic 2017] Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0099580>.

36. Sherva R, Yorghos Tripodis MP, Bennett D, Crane PK, de Jager P, Farrer LA, et al. Initiative and the ADN. Genome wide association study of the rate of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015;10:1–14.
37. Stepanov VA, Makeeva OA, Marusin AV, Bocharova AV, Vagaitseva KV, Markova VV, et al. Variability in Apoe-Tomm40-Pvrl2 locus and other genomic regions contributes to cognitive performance in a population based study of Russian elderly. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2017;13:P1494 [consultado Dic 2017] Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552526017334994>.
38. Laczó J, Andel R, Vyhnalek M, Matoska V, Kaplan V, Nedelska Z, et al. The effect of TOMM40 on spatial navigation in amnesic mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2015;36: 2024–33.
39. Greenbaum L, Springer RR, Lutz MW, Heymann A, Lubitz I, Cooper I, et al. The TOMM40 poly-T rs10524523 variant is associated with cognitive performance among non-demented elderly with type 2 diabetes. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2014;24:1492–9 [consultado Dic 2017] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.06.002>.
40. Ortega-Rojas J, Morales L, Guerrero E, Arboleda-Bustos CE, Mejia A, Forero D, et al. Association analysis of polymorphisms in TOMM40, CR1, PVRL2, SORL1, PICALM, and 14q32.13 regions in Colombian Alzheimer disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016;30:305–9.
41. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: Systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014.