

Factores de riesgo asociados al agravamiento clínico de los pacientes ingresados con enfermedad de Alzheimer

Risk factors associated with clinical worsening of patients admitted with Alzheimer's disease

Wilson Antonio Pérez-Nicolaes^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9714-047X>

Ignacio Cabrera-Figueroa² <http://orcid.org/0000-0002-4615-5871>

Kelvis Dayron Castillo-Esquivel³ <https://orcid.org/0000-0002-2410-2349>

María Georgina Nicolaes-Hernández⁴ <https://orcid.org/0009-0007-7525-9382>

Grethel Camejo-Sampedro⁵ <https://orcid.org/0009-0002-0662-2364>

¹ Universidad de Ciencias Médicas. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Servicio de Neurocirugía. Camagüey, Cuba.

² Universidad de Ciencias Médicas. Hospital Universitario Ginecobstétrico Provincial Ana Betancourt de Mora. Servicio de Endocrinología. Camagüey, Cuba.

³ Hospital Psiquiátrico Universitario René Vallejo Ortiz. Servicio de Corta Estadía. Camagüey, Cuba.

⁴ Universidad de Ciencias Médicas. Policlínico Universitario Este. Servicio de Urgencias. Camagüey, Cuba.

⁵ Universidad de Ciencias Médicas. Hospital Pediátrico Leopoldo Rey Sampayo de Florida. Servicio de Neurología. Camagüey, Cuba.

*Autor para la correspondencia (email): wilsonapn24@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La principal causa de demencia degenerativa es la enfermedad de Alzheimer. En la población cubana, una de cada cuatro personas de 65 años y más fallece por esta enfermedad u otra forma de demencia.

Objetivo: Identificar los factores de riesgo asociados al agravamiento clínico de los pacientes ingresados con enfermedad de Alzheimer en el Hospital Psiquiátrico Universitario Rene Vallejo Ortiz entre enero de 2013 y diciembre de 2022.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal. El universo estuvo integrado por todos los pacientes ingresados en la mencionada institución asistencial y docente. La muestra no probabilística y a criterio de los autores la integraron 77 pacientes adultos con el diagnóstico de la enfermedad en el periodo de estudio señalado. Las historias clínicas fueron la fuente secundaria de información. Se utilizó estadística descriptiva e inferencial. La información se resumió en tablas y gráficos.

Resultados: El 90,6 % presentaban más de 60 años y más de la mitad eran del sexo masculino (54,5 %). La mayoría de los pacientes presentaron diversos síntomas asociados. Los trastornos de personalidad y orientación se constataron en el 75,3 % mientras que los de memoria en el 72,7 %.

Conclusiones: El agravamiento clínico luego del ingreso hospitalario se acentuó en aquellos pacientes sin escolaridad, solteros, desocupados, con enfermedades cerebro vasculares y presencia de familias disfuncionales presentaron. Los pacientes anémicos o con signos de irritación cortical focal en región frontoparietal con generalización secundaria presentaron mayoritariamente un empeoramiento clínico.

DeCS: ENFERMEDAD DE ALZHEÍMER; PACIENTES INTERNOS; FACTORES DE RIESGO; DEMENCIA; SIGNOS Y SÍNTOMAS.

ABSTRACT

Introduction: The main cause of degenerative dementia is Alzheimer's disease. In the Cuban population, one in four people aged 65 and over dies from this disease or another form of dementia.

Objective: To identify the risk factors associated with the clinical worsening of patients admitted with Alzheimer's disease at the Rene Vallejo Ortiz University Psychiatric Hospital.

Methods: An observational, descriptive and cross-sectional study was carried out. The universe was made up of all patients admitted to the aforementioned healthcare and teaching institution. The non-probabilistic sample and at the discretion of the authors was made up of 77 adult patients with the diagnosis of the disease in the indicated study period between January 2013 and December 2022. Medical records were the secondary source of information. Descriptive and inferential statistics were used. The information was summarized in tables and graphics.

Results: 90.6% were over 60 years old and more than half were male (54.5%). Most patients presented various associated symptoms. Personality and orientation disorders were found in 75.3%, while memory disorders were found in 72.7%.

Conclusions: The clinical worsening after hospital admission was accentuated in those patients without schooling, single, unemployed, with cerebrovascular diseases and presence of dysfunctional

families. Anemic patients or patients with signs of focal cortical irritation in the frontoparietal region with secondary generalization mostly presented clinical worsening.

DeCS: ALZHEIMER DISEASE; INPATIENTS; RISK FACTORS; DEMENTIA; SIGNS AND SYMPTOMS.

Recibido: 22/09/2023

Aprobado: 12/12/2023

Ronda: 2

INTRODUCCIÓN

La principal causa de demencia degenerativa es la enfermedad de Alzheimer (EA) en un 60 % cuya importancia primordial radica en su diagnóstico precoz debido a que las intervenciones terapéuticas sí tienen oportunidad de beneficiar a los pacientes, serán en etapas tempranas o preclínicas de la enfermedad, en la cual la pérdida sináptica y la muerte neuronal apenas han iniciado.⁽¹⁾

En la investigación realizada de Pérez et al.,⁽²⁾ refieren que los síntomas de la EA, como una enfermedad nosológica definida, fueron identificados por primera vez por Emil Kraepelin, mientras que la neuropatología característica fue observada por primera vez por Alois Alzheimer en 1906.

La EA es incurable, terminal y multifactorial, teniendo bases genéticas y ambientales.^(3,4,5) Dentro de la patogénesis de la EA destacan la acumulación de amiloide β y de la proteína *tau* hiperfosforilada; no obstante, otras hipótesis tratan de explicar su origen por otros mecanismos: proceso inflamatorio, estrés oxidativo, lesiones vasculares, metabolismo del colesterol, acumulación de metales, disrupciones del ciclo celular y trastornos en la señalización de la insulina.⁽⁶⁾

En el estudio realizado por Romero et al.,⁽⁷⁾ refieren que la OMS estima que en el mundo 50 millones de personas sufren demencia: el 60 % viven en países de bajos y medios ingresos y cerca del 70 % corresponden a la EA. Se estima, de acuerdo a lo referido por Nebel et al.,⁽⁸⁾ que 5,3 millones de personas de 65 años o más viven en la actualidad con EA. Dos tercios de los cuales son mujeres. La demencia por EA es la quinta causa de muerte en los Estados Unidos para las mujeres y la octava causa principal de muerte para hombres.

Según Espín,⁽⁹⁾ Cuba es uno de los países más envejecidos de América Latina y se prevé que hacia el 2050 sea uno de los más envejecidos del mundo. La Habana, Villa Clara y Sancti Spíritus son las provincias más envejecidas y el municipio Plaza de la Revolución se confirma como el más. Por su parte, la Oficina Nacional de Estadísticas e Información estima que para el 2035 unos 3,6 millones de personas, un tercio de la población cubana, superará esa edad. La prevalencia de síndrome demencial, según los diferentes estudios publicados se sitúa entre 6,4 y 10,2 % en la población de 65 años y más, con un predominio en el sexo femenino y la EA constituye su causa más frecuente.

En la población cubana, una de cada cuatro personas de 65 años y más fallece por esta enfermedad u otra forma de demencia.⁽²⁾

La EA puede llevar al paciente al comprometimiento físico, mental y social, estimular la dependencia parcial y total. La pobre profundización de estudios confirmativos, estacionarios y evolutivos ensombrece el pronóstico y el seguimiento de pacientes con este padecimiento que con el paso del tiempo aqueja con mayor frecuencia a pacientes adultos mayores con factores de riesgo agravantes de las manifestaciones clínicas presentadas a inicio. La provincia Camagüey no está exenta a esta situación, motivos que llevaron a la realización del estudio con el objetivo de identificar los factores de riesgo asociados al agravamiento clínico de los pacientes ingresados con EA en el Hospital Psiquiátrico Universitario Rene Vallejo Ortiz entre enero de 2013 y diciembre de 2022.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo de corte transversal. El universo estuvo integrado por todos los pacientes ingresados en la mencionada institución asistencial y docente, que cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión: Pacientes con edad biológica igual o superior a 18 años, de ambos sexos, con diagnóstico anterior de enfermedad de Alzheimer, ingresados en el hospital psiquiátrico donde se realizó la investigación con estudios hemoquímicos y neurofisiológicos durante su estadía hospitalaria.

Criterios de exclusión: Pacientes cuya información fue insuficiente para completar la investigación; negación del paciente o familiar a participar en la investigación. La muestra no probabilística y a criterio de los autores la integraron 77 pacientes adultos con el diagnóstico de la enfermedad.

Se estudiaron las variables: agravamiento clínico hospitalario, edad, sexo, escolaridad, estado civil, ocupación, enfermedades y factores asociados, síntomas neuropsiquiátricos, trastornos hemoquímicos y electroencefalográficos. Los datos fueron obtenidos de las historias clínicas individuales. Se emplearon técnicas de estadísticas univariadas. Se realizaron contraste de proporciones y estimación de asociación entre variables, chi-cuadrado (X^2) para las variables cualitativas, con un nivel de significación menor de 0,05 ($p < 0,05$). Se presentaron los datos más significativos de la investigación en forma de tablas y gráficos.

La investigación se ajustó a los principios éticos establecidas, respetando el consentimiento informado del enfermo o del familiar y las normas de respeto a seres humanos y las exigencias estrictas de la bioética médica.

RESULTADOS

Distribuidos los pacientes de acuerdo a la edad en relación al sexo se observó que el 90,6 % presentaban más de 60 años y más de la mitad eran del sexo masculino (54,5 %) (Tabla 1).

Tabla 1 Distribución de los pacientes de acuerdo a la edad en relación al sexo

Grupo de edades	Sexo				Total	
	M		F		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%
50-59	5	6,5	3	3,9	8	9,4
≥ 60	37	48	32	41,6	69	90,6
Total	42	54,5	35	45,5	77	100

Fuente: Historias clínicas. $p < 0,05$

De los 77 pacientes estudiados, 23 se asociaron al agravamiento clínico intrahospitalario; los que mostraron mayor riesgo fueron los que no presentaron nivel escolar al representar el 24,7 % del total. Los solteros como estado civil ascendieron a 15 pacientes para un 19,5 %, mientras que los desocupados fueron 12 (11,7 %).

Los pacientes que presentaban como comorbilidad las enfermedades cerebrovasculares y antecedentes de familia disfuncional presentaron una estrecha relación con la declinación clínica intrahospitalaria a pesar de ser solo 8 (9,4 %) y 9 (7,8 %), respectivamente.

Dentro de las alteraciones hemoquímicas, los pacientes anémicos presentaron mayor asociación con el agravamiento clínico hospitalario (5,2 %). Como parte de los resultados, los pacientes con electroencefalogramas anormales mostraron signos de irritación cortical focal en región frontoparietal con generalización secundaria (13 %) y se empeoraron durante el ingreso (Tabla 2).

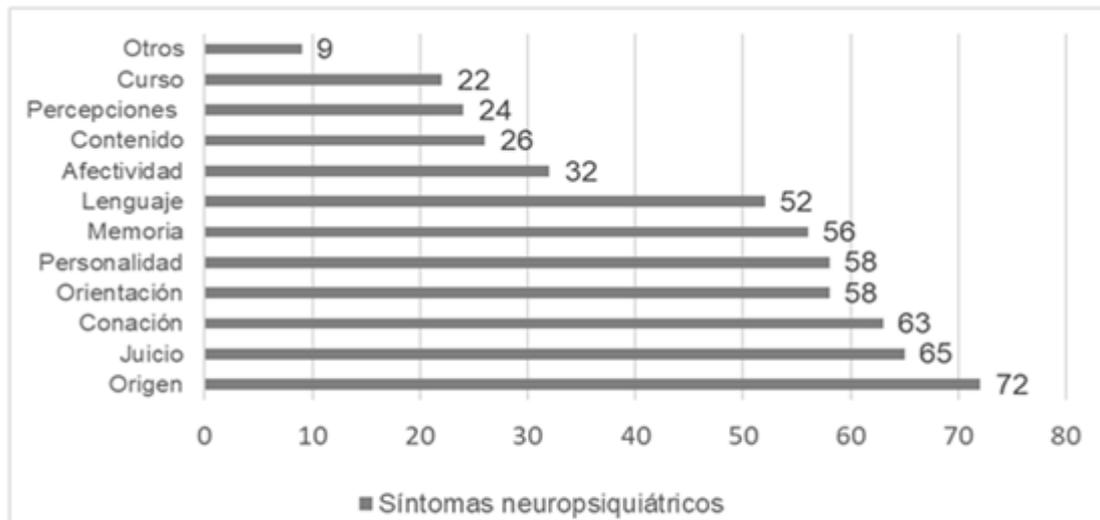
Tabla 2 Variables asociadas al agravamiento clínico hospitalario

Variables	Escala	Agravamiento clínico hospitalario				Total (No=77)	X ²	
		Sí (No=23)		No (No=54)				
		No.	%	No.	%	No.	%	
Escolaridad	Sin escolaridad	12	15,6	7	9,1	19	24,7	13,3428
Estado civil	Soltero	9	11,7	6	7,8	15	19,5	8,0732
Ocupación	Desocupado	7	9,1	5	6,5	12	15,6	5,4978
Enfermedades asociadas	Enfermedades cerebrovasculares	5	6,5	3	3,9	8	9,4	4,5376
Factores asociados	Familia disfuncional	6	7,8	3	3,9	9	11,7	6,5872
Trastornos hemoquímicos	Anemia	4	5,2	0	0	4	5,2	9,9059
Electroencefalograma	Signos de irritación cortical focal en región frontoparietal con generalización secundaria	6	7,8	4	5,2	10	13	4,9805

Fuente: Historias clínicas.

$p < 0,05$

La mayoría de los pacientes presentaron diversos síntomas asociados. Los trastornos de personalidad y orientación se constataron en el 75,3 % (58 pacientes), mientras que los de memoria en 72,7 % (52 pacientes) (Figura 1).



Fuente: Historias clínicas.

$p < 0,05$

Figura 1 Distribución de los pacientes de acuerdo a los síntomas neuropsiquiátricos.

DISCUSIÓN

El riesgo de por vida estimado de EA a los 45 años es de alrededor de uno de cada cinco (20 %) para las mujeres y uno de cada 10 (10 %) para los hombres. Un estudio realizado en Europa por Prince et al.,⁽¹⁰⁾ informó de una mayor prevalencia de EA entre las mujeres. Según un recuento de frecuencia de todas las personas con EA, más mujeres que hombres viven con un diagnóstico de EA.

Sin embargo, una revisión y un metanálisis recientes de más de 22 estudios en todo el mundo llevado a cabo por Fiest et al.,⁽¹¹⁾ no encontraron que la prevalencia de la EA fuera más significativa en mujeres que en hombres. En particular, solo 22 de los 119 estudios incluidos en ese metanálisis informaron hallazgos por sexo. En el estudio hubo un discreto predominio de la EA en el sexo masculino y en personas mayores de 60 años de edad.

Seshadri et al.,⁽¹²⁾ muestran en el informe del estudio Framingham, que incluyó 2 611 participantes cognitivamente intactos (1 550 mujeres y 1 061 hombres), con un seguimiento de 20 años en algunos casos; señalan que, para un hombre de 65 años, el riesgo de por vida restante de EA fue de 6,3 % mientras que los riesgos correspondientes para una mujer de 65 años son de un 12 %.

La edad avanzada es el predictor más fuerte de aparición de EA, sin embargo, se han observado diferencias de sexo y género en la prevalencia, así como; manifestaciones clínicas, curso de la enfermedad y pronóstico.⁽¹³⁾ Un factor importante que contribuye a diferencia entre sexos, tanto en la frecuencia como en el riesgo de por vida, es que las mujeres viven más que los hombres. Sin embargo, la longevidad no explica por completo la mayor frecuencia y el riesgo de por vida en las mujeres.

En el estudio de Pike,⁽¹⁴⁾ se informa que las diferencias de sexo en los trastornos relacionados con la edad a menudo se relacionan de manera significativa con la principal hormona esteroide sexual en las mujeres, el estrógeno 17 β -estradiol. De acuerdo con esta posibilidad, se sugiere que las reducciones de estrógeno en la edad adulta están asociadas con un mayor riesgo de EA en las mujeres. Al comparar los niveles cerebrales de estrógeno en féminas mayores con o sin EA y con diagnóstico neuropatológico, se observó la estrecha relación existente entre los estrógenos bajos y el riesgo de EA, mientras que; en los hombres con EA los niveles de testosterona biodisponible o total eran más bajos y con un alto grado de asociación por la pérdida normal hormonal relacionada con la edad.

Un estudio de cohorte de Hakansson et al.,⁽¹⁵⁾ muestran que las personas viudas tienen un mayor riesgo de desarrollar EA en comparación con las personas casadas o que cohabitan con alguna persona, de igual forma el trabajo de Fan et al.,⁽¹⁶⁾ demostraron una asociación entre el riesgo de demencia por todas las causas y la condición de viuda.

Mientras que un meta análisis de Sommerlad et al.,⁽¹⁷⁾ informaron una asociación entre la viudez y la demencia por todas las causas, pero no se encontró la misma asociación entre la viudez y la EA o la demencia vascular; elementos que coinciden con los hallazgos de la investigación.

Según la hipótesis de la reserva cognitiva algunos individuos educados pueden exhibir resistencia al desarrollo de la neuropatología de la EA o una resiliencia especial que les permite permanecer asintomáticos a pesar de la alta carga de placas amiloides gracias a su reserva cerebral (los denominados EA incompatibles, alto control de la enfermedad o EA asintomáticos).^(18,19) En este orden la investigación epidemiológica ha establecido que el nivel de educación se correlaciona de manera inversa con el riesgo de desarrollar demencia.

El impacto más obvio de las enfermedades cerebrovasculares (ECV) es la perfusión cerebral. En el estudio de Chhatwal et al.,⁽²⁰⁾ plantean la relación de la angiopatía amiloide A β con infartos y otras anomalías isquémicas. Los mecanismos que establecen la relación incluyen susceptibilidad a la trombosis, reducción permanente del flujo sanguíneo como resultado de la reducción del calibre de los vasos sanguíneos más afectados, alteración de la modulación del calibre en respuesta al estrés hemodinámico y la alteración de la demanda metabólica.

Además, ambas condiciones comparten muchos factores de riesgo, incluidos diabetes mellitus, fibrilación auricular, dieta no mediterránea, hiperhomocisteinemia, hipertensión, obesidad e hipercolesterolemia en la mediana edad y por supuesto la edad. Se informó que la presencia de factores de riesgo vascular predice el desarrollo de EA o la conversión de deterioro cognitivo leve a EA, resultados coincidentes con el estudio, donde predominaron los antecedentes de hipertensión arterial e hipercolesterolemia, así como una asociación significativa del agravamiento clínico con los antecedentes de ECV.

Los primeros síntomas que se manifiestan años antes de recibir un diagnóstico clínico de demencia incluyen cambios de humor, ansiedad y sueño. El aumento de la ansiedad, los síntomas depresivos, la apatía y la abstinencia son muy frecuentes en las etapas preclínicas o tempranas de la EA. Progresión a síntomas en etapas posteriores, como deterioro del juicio, desorientación y confusión; cambios importantes de comportamiento, como agresión y agitación y los síntomas neuropsiquiátricos, como delirios y alucinaciones, pueden pasar desapercibidos y subtratados hasta el diagnóstico.⁽²¹⁾ Los principales síntomas constatados fueron los trastornos de personalidad y orientación.

Existe alta frecuencia de trastornos psiquiátricos en pacientes con EA de inicio temprano. Cuando la función y el comportamiento diarios no se ven afectados con significación, las presentaciones más típicas de la EA son amnésicas.⁽²¹⁾ Como parte de los resultados investigativos uno de los factores relacionados a la declinación clínica fue la anemia. Los mecanismos biológicos que vinculan la anemia con el deterioro cognitivo no se entienden de manera total, aunque se han propuesto varias hipótesis. La hemoglobina es la principal proteína transportadora de oxígeno para todos los tejidos y al cerebro, es responsable de hasta el 20 % del consumo de oxígeno del cuerpo. Los niveles bajos de la misma pueden ocasionar hipoxia cerebral, disfunción cerebral, lesión mitocondrial y neuronal.⁽²²⁾ Esta reducción significativa en la oxigenación del cerebro también puede resultar en el deterioro cognitivo a través de una acumulación de β -amiloide (proteína relacionada con la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer).⁽²³⁾

Bhat et al.,⁽²⁴⁾ en su estudio reflejan que las señales de EEG en los pacientes con EA son de naturaleza no lineal. En algunos casos, las ondas agudas periódicas también son visibles, pero las variaciones mínimas que ocurren en las señales del EEG durante el inicio temprano de la EA siguen sin determinarse. En el estudio los signos de irritación cortical focal en región frontoparietal con generalización secundaria se hicieron evidentes en la mayoría de los pacientes.

CONCLUSIONES

El agravamiento clínico luego del ingreso hospitalario se acentuó en aquellos pacientes sin escolaridad, solteros, desocupados, con enfermedades cerebro vasculares y presencia de familias disfuncionales. Los pacientes anémicos o con signos de irritación cortical focal en región frontoparietal con generalización secundaria presentaron un empeoramiento clínico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khan TK. An Algorithm for Preclinical Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Front Neurosci* [Internet]. 2018 [citado 15 Ago 2023];12:275. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5936981/pdf/fnins-12-00275.pdf>
2. Pérez Rodríguez M, Álvarez Gómez T, Martínez Badaló EJ, Valdivia Cañizares S, Borroto Carpio I, Pedraza Núñez H. El síndrome del cuidador en cuidadores principales de ancianos con demencia Alzheimer. *Gac Méd Espirit* [Internet] 2017 [citado 15 Ago 2023];19(1). Disponible en: <https://revgmespirituana.sld.cu/index.php/gme/article/view/517/html>
3. Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloch P, Echeveste B, García-Eulate MR, Arbizu J, et al. Early- and late-onset Alzheimer disease: Are they the same entity? *Neurología* [Internet]. 2018 [citado 15 Ago 2023];33(4):244-55. Disponible en: <https://doaj.org/article/1d14674b8463488b82daef2893e4d4fa>
4. Aranda M, Calabria A. Impacto económico-social de la enfermedad de Alzheimer. *Neurol Arg* [Internet]. 2019 Ene-Mar [citado 15 Ago 2023];11(1):19-26. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-argentina-301-articulo-impacto-economico-social-enfermedad-alzheimer-S1853002818300831>
5. Balea Fernández FJ, Alonso Ramírez J. Biomarcadores en la demencia tipo Alzheimer: sistema sanitario y edadismo. *International Journal of Developmental and Educational Psychology* [Internet]. 2020 [citado 15 Ago 2023];1(1):247-54. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3498/349863388025/html/>
6. Cubinkova V, Valachova B, Uhrinova I, Brezovakova V, Smolek T, Jadhav S, et al. Alternative hypotheses related to Alzheimer's disease. *Bratisl Lek Listy* [Internet]. 2018 [citado 15 Ago 2023];119(4):210-16. Disponible en: http://www.elis.sk/download_file.php?product_id=5631&session_id=h7ntgagt03pvbn10a94l80h5k7
7. Romero-Vanegas SJ, Vargas-González JC, Pardo R, Eslava-Schmalbach J, Moreno-Angarita M. El sistema de salud colombiano y el reconocimiento de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Salud Pública* [Internet]. 2021 [citado 15 Ago 2023];23(2):1-9. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revsaludpublica/article/view/88369/82248>
8. Nebel RA, Aggarwal NT, Barnes LL, Gallagher A, Goldstein JM, Kantarcie K, et al. Understanding the impact of sex and gender in Alzheimer's disease: A call to action. *Alzheimers Dement* [Internet]. 2018 Sep [citado 21 Ago 2023];14(9):1171-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6400070/>
9. Espín Falcón JC. Factores de riesgo asociados a pacientes con enfermedad de Alzheimer y sus cuidadores principales. *Rev cuban med gen integr* [Internet]. 2020 [citado 15 Ago 2023];36(1). Disponible en: <https://revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/1138>

10. Prince M, Ali GC, Guerchet M, Prina AM, Albanese E, Wu YT. Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimer's Res Ther* [Internet]. 2016 [citado 21 Ago 2023];8:23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4967299/>
11. Fiest KM, Roberts JI, Maxwell CJ, Hogan DB, Smith EE, Frolkis A, et al. The Prevalence and Incidence of Dementia Due to Alzheimer's Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci* [Internet] 2016 Abr [citado 21 Ago 2023];43(Suppl 1):S51-82. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/canadian-journal-of-neurological-sciences/article/prevalence-and-incidence-of-dementia-due-to-alzheimers-disease-a-systematic-review-and-metaanalysis/5456A8F9818DAE7764EFC942ADCF0A98>
12. Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, Au R, McNulty K, White R, et al. Lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease. The impact of mortality on risk estimates in the Framingham Study. *Neurology* [Internet]. 1997 Dic [citado 21 Ago 2023];49(6):1498-504. Disponible en: <https://n.neurology.org/content/49/6/1498>
13. Podcasy JL, Neill Epperson N. Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2016 Dic [citado 21 Ago 2023];18(4):437-46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5286729/>
14. Pike CJ. Sex and the development of Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* [Internet]. 2017 Ene [citado 21 Ago 2023];95(1-2):671-80. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5120614/>
15. Hakansson K, Rovio S, Helkala EL, Vilskala AR, Winblad B, Soininen H, et al. Association between mid-life marital status and cognitive function in later life: population based cohort study. *BMJ* [Internet]. 2009 [citado 21 Ago 2023];339: b2462. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2714683/>
16. Fan LY, Sun Y, Lee HJ, Yang SC, Chen TF, Lin KN, et al. Marital status, lifestyle and dementia: a Nationwide survey in Taiwan. *PLoS One* [Internet]. 2015 [citado 21 Ago 2023];10(9):e0139154. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4587383/>
17. Sommerlad A, Ruegger J, Singh-Manoux A, Lewis G, Livingston G. Marriage and risk of dementia: systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2018 Mar [citado 21 Ago 2023];89(3):231-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5869449/>
18. Kobayashi E, Nakano M, Kubota K, Himuro N, Mizoguchi S, Chikenji T, et al. Activated forms of astrocytes with higher GLT-1 expression are associated with cognitive normal subjects with Alzheimer pathology in human brain. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Ene [citado 21 Ago 2023];8(1):1712. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5786045/>

19. Serrano-Pozoa A, Growdon JH. Is Alzheimer's Disease Risk Modifiable? J Alzheimers Dis [Internet]. 2019 [citado 21 Ago 2023];67(3):795-819. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6708279/>
20. Chhatwal JP, Schultz AP, Johnson KA, Hedden T, Jaimes S, Benzinger TLS, et al. Preferential degradation of cognitive networks differentiates Alzheimer's disease from ageing. Brain [Internet]. 2018 May [citado 21 Ago 2023];141(5):1486-500. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5917745/>
21. Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. PLoS One [Internet]. 2009 [citado 15 Ago 2023]; 4(1): e4144. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2607544/>
22. He W, Ruan Y, Yuan C, Luan X, He J. Hemoglobin, anemia, and poststroke cognitive impairment: A cohort study. Int J Geriatr Psychiatry [Internet]. 2020 May [citado 15 Ago 2023];35(5):564-71. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/gps.5272>
23. Wolters FJ, Zonneveld HI, Licher S, Cremers LGM, Kamran Ikram M, Koudstaal PJ, et al. Hemoglobin and anemia in relation to dementia risk and accompanying changes on brain MRI. Neurology [Internet]. 2019 Ago [citado 15 Ago 2023];93(9):e917-e926. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6745727/>
24. Bhat S, Acharya R, Dadmehr N, Adeli H. Clinical Neurophysiological and Automated EEG-Based Diagnosis of the Alzheimer's Disease. Eur Neurol [Internet]. 2015 [citado 21 Ago 2023];74(3-4):202-10. Disponible en: <https://karger.com/ene/article/74/3-4/202/125227/Clinical-Neurophysiological-and-Automated-EEG>

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Wilson Antonio Pérez-Nicolaes (Conceptualización. Análisis formal. Metodología. Investigación. Supervisión. Visualización. Redacción-revisión y edición).

Ignacio Cabrera-Figueroa (Conceptualización. Análisis formal. Investigación. Supervisión. Visualización. Redacción y revisión).

Kelvis Dayron Castillo-Esquivel (Curación de datos. Análisis formal. Metodología. Software. Visualización. Redacción y revisión).

María Georgina Nicolaes-Hernández (Conceptualización. Análisis formal. Investigación. Visualización.Redacción).

Grethel Camejo-Sampedro (Visualización. Análisis formal. Redacción-revisión y edición).