Artículo de revisión

**Factores de riesgo y biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer**

Risk factors and biomarkers of Alzheimer's disease

Julio Antonio Esquivel-Tamayo1\* <http://orcid.org/0000-0002-8723-3733>

Arquímedes Montoya-Pedrón2 <http://orcid.org/0000-0001-9415-4585>

1Policlínico Docente “Manuel Fajardo Rivero”. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Las Tunas, Cuba.

2Hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Santiago de Cuba, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: julioantesquivel@gmail.com

**RESUMEN**

**Introducción:** La enfermedad de Alzheimer, constituye un problema sanitario y social de gran magnitud; precisa de diagnóstico y terapéutica precoces. Se realizó una búsqueda de artículos sobre factores de riesgo y biomarcadores de la enfermedad en las bases de datos PubMed/Medline, Scopus, Scielo y Lilacs, y mediante el buscador Google académico; desde el año 2017 hasta el 2023, en idioma español, inglés y portugués.

**Objetivo:** Analizar los factores de riesgo y los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer.

**Desarrollo:** Los principales factores de riesgo encontrados son edad avanzada, menor educación, poca actividad física, hábito de fumar, consumo excesivo de alcohol, hipertensión arterial, diabetes, obesidad, depresión, pérdida o disminución de la audición, aislamiento social, los traumas craneales y la contaminación ambiental. Los biomarcadores fundamentales son: los marcadores que se utilizan en los estudios de neuroimágenes como la PET Amiloide, PET tau, PET FDG; y en LCR y plasma: Aβ42, Aβ42/Aβ40, p tau 217, p tau 181, GFAP, y neurofilamentos de cadena ligeras.

**Conclusiones:** Se requieren estudios longitudinales, a partir de la presencia de los factores de riesgo asociados a biomarcador, desde edades pregeriátricas en pacientes sanos, que tengan como salidas el deterioro cognitivo y el desarrollo de la demencia, para construir un modelo de predicción.

**Palabras clave:** biomarcadores; demencia;enfermedad de Alzheimer; factores de riesgo.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Alzheimer's disease is a health and social problem of great magnitude; it requires early diagnosis and therapy. A search for articles on risk factors and biomarkers of the disease was conducted; in the databases PubMed/Medline, Scopus, Scielo and Lilacs, and through the Google scholar search engine; from 2017 to 2023, in Spanish, English and Portuguese.

**Objective:** To analyze the risk factors and biomarkers of Alzheimer's disease.

**Development:** The main risk factors found are advanced age, lower education, little physical activity, smoking, excessive alcohol consumption, high blood pressure, diabetes, obesity, depression, hearing loss or decrease, social isolation, head trauma and environmental pollution. The fundamental biomarkers are: markers used in neuroimaging studies such as amyloid PET, tau PET, FDG PET; and in CSF and plasma: Aβ42, Aβ42/Aβ40, p tau 217, p tau 181, GFAP, and light chain neurofilaments.

**Conclusions:** Longitudinal studies are required, based on the presence of risk factors associated with biomarkers, from pregeriatric ages in healthy patients, which have cognitive impairment and the development of dementia as outputs, to build a prediction model.

**Keywords:** Alzheimer’s disease; biomarkers; dementia; risk factors.

Recibido: 09/08/2023

Aprobado: 12/10/2023

**INTRODUCCIÓN**

La demencia es un desafío para los sistemas de salud del mundo, pues afecta a 55 millones de personas, más del 60 % viven en países de ingreso mediano y bajo, con 10 millones de nuevos casos cada año. Es la séptima causa de defunción y una de las causas principales de discapacidad y dependencia entre los adultos mayores. Se prevé un número de 82 millones de personas con demencia en 2030 y 152 millones en 2050.(1)

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia, representa entre 60 % y 70 % de los casos.(1) Es definida como:

“entidad clínico-patológica de naturaleza degenerativa y evolución progresiva, que se caracteriza por deterioro cognitivo (...). En más del 90 % de los casos se desarrolla después de los 65 años, con una prevalencia que se duplica cada década sucesiva de la vida, desde un 10 % entre los 60-70 años a un 40 % en grupos de 80 o más años”.(2)

La EA, incurable y terminal, es un problema sanitario y social de gran magnitud. Altera de forma dramática niveles anteriores de autonomía, provoca progresivo deterioro cognitivo (DC) y funcional que limita la capacidad para realizar las actividades diarias; y repercute de forma importante en la familia porque el paciente demanda supervisión y cuidados continuos.(3,4)

Los criterios diagnósticos de demencia más utilizados son los del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM) e incluyen: a) la presencia de déficits cognitivos en, al menos, un dominio cognitivo (por ejemplo, la memoria, el lenguaje, la atención); y b) que esta alteración provoque un deterioro significativo respecto al nivel previo de independencia en las actividades de la vida diaria.(5) En su última versión, DSM‑5, el término “demencia” ha sido sustituido por el de “trastorno neurocognitivo mayor”.

La prevalencia de síndrome demencial en Cuba, se sitúa entre 6,4 % y 10,2 % en la población de 65 años y más, con predominio del sexo femenino; cuya causa más frecuente es la EA.(6)

Dispersos estudios de diversa metodología se refieren la predicción de la demencia a partir de factores de riesgo. No obstante, existen insuficientes investigaciones que analicen en conjunto factores de riesgo y biomarcadores y los asocien; lo que ha limitado la posibilidad de acciones preventivas y terapéuticas precoces en pacientes en riesgo.

El presente trabajo se fundamenta a partir de una revisión sistemática de la literatura. Se realizó una búsqueda de investigaciones con los términos: "demencia/dementia", "enfermedad de Alzheimer/Alzheimer’s disease" "factor de riesgo/risk factor", "biomarcador/biomarker", en las bases de datos: PubMed/Medline, Scopus, Scielo, Lilacs y mediante el buscador Google académico; se consultaron documentos no publicados.

Se clasificaron los resultados de la búsqueda mediante el examen del título y resumen. De 154 investigaciones encontradas se incluyeron revisiones, metaanálisis, estudios observacionales y ensayos publicados desde el año 2017 hasta el 2023, en idioma español, inglés y portugués. Se excluyeron trabajos duplicados, libros o capítulos de libros, estudios cualitativos, que no se relacionaran con el tema o sin acceso al texto completo. Tras la aplicación de los criterios, se obtuvieron 32 estudios observacionales, 23 revisiones, 12 metaanálisis, y 3 ensayos. Se revisaron los documentos completos para verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión.

El objetivo del presente estudio es analizar los factores de riesgo y los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer.

**DESARROLLO**

Los factores de riesgo de demencia se agrupan en genéticos y ambientales;(7) los primeros incluyen la edad y el polimorfismo ApoE4, las portadoras del alelo 4. La OMS(8) plantea que, aunque la edad es el principal factor de riesgo, la enfermedad no es consecuencia inevitable del envejecimiento y no afecta de manera exclusiva a personas mayores. La demencia de inicio temprano (antes de los 65 años) representa hasta un 9 %. En estudios como: el observacional retrospectivo de *Calderón-Campos* y otros,(9) el de cohorte de *Lau* y otros,(10) y el observacional transversal de *Ocaña Montoya* y otros,(11) se relaciona la edad con la aparición de demencias.

Los principales genes de susceptibilidad para la EA de inicio temprano son presenilina 1 y 2, y proteína precursora de amiloide (APP). Las mutaciones en cada gen alteran el metabolismo de APP, que provoca mayor producción de una forma tóxica del péptido amiloide. El principal gen de susceptibilidad para la EA tardía es el gen APOE, y de forma particular el alelo ɛ4; se asocia, sobre todo en forma homocigota, con mayor riesgo (una copia lo aumenta 3 veces y 2, 15 veces) y una menor edad de inicio; pero su presencia no es necesaria ni suficiente para desarrollar la EA.(7)

Los factores ambientales, según los estudios observacionales de *Koyanagi* y otros,(12) *Mejia-Arango* y otros,(13) y *Moreno Cervantes* y otros,(14) incluyen la diabetes, hiperinsulinemia, aterosclerosis, la hipertensión arterial, la obesidad, el sedentarismo, la inactividad mental, el tabaquismo, la depresión y los accidentes cerebrovasculares.

Las revisiones de *Aguirre* y otros,(15) *Grande* y otros,(16) *Nitrini* y otros,(17) y *Ganesh* y otros,(18) apoyan el papel de la diabetes y las enfermedades cardiovasculares en la degeneración neurológica. Se reitera el riesgo en fumadores activos y pasivos en los estudios longitudinales de *Choi* y otros,(19) *Pan* y otros.(20)

Los estudios trasversales de *Concha-Cisternas* y otros,(21) y *Shaw* y otros,(22) y la revisión sistemática y metaanálisis de *Albanese* y otros,(23) apoyan la directa relación entre el IMC, sobre todo de la obesidad diagnosticada a mediana edad, y el riesgo de padecer demencia. La revisión de *Livingston* y otros,(24) señala un riesgo de padecer DC en personas con baja o nula actividad física. *Poblete-Valderrama* y otros, en su estudio transversal,(25) *Iso-Markku* y otros,(26) en su metaanálisis, *Cox* y otros,(27) en su prueba controlada aleatoria, *Fonte* y otros,(28) en su observacional transversal, y *Gaitán* y otros en su estudio de cohortes,(29) señalan la práctica regular de actividad física como factor protector contra el DC.

En la revisión de *Livingston* y otros,(24) se incluyen factores de riesgo ambientales como el consumo excesivo de alcohol, los traumas craneales y la contaminación ambiental, añadidos a los 9 factores señalados en el reporte del 2017 (menor educación, poca actividad física, hábito de fumar, hipertensión arterial, diabetes, obesidad, depresión, pérdida de la audición y aislamiento social). Los nuevos factores se asocian con una reducción de un 6 % de todos los casos de demencia, con un estimado del 3 % atribuibles a trauma craneal en la edad media de la vida, 1 % al consumo excesivo de alcohol (más de 21 unidades por semana) en la edad media y 2 % a la contaminación ambiental en la edad tardía. La revisión de *Llibre* y otros,(30) se refiere a similares factores.

El metaanálisis de *Loughrey* y otros,(31) reportó un incremento del riesgo de demencia por cada 10 dB de empeoramiento de la pérdida auditiva. Mientras, el estudio prospectivo de *Amieva* y otros,(32) encontró un incremento de la incidencia de demencia en aquellos que refirieron disminución de la audición al inicio del estudio, pero no en los que utilizaban soportes auditivos. *Wimmer* y otros,(33) y *Llibre* y otros,(34) reconocen en sus revisiones, que la hipoacusia y la sordera pueden conducir a declinación cognitiva relacionado con el aislamiento y la reducción del contacto social.

La revisión sistemática de *Peters* y otros,(35) reportó un incremento del riesgo de demencia con la exposición al óxido de nitrógeno, monóxido de carbono y otros contaminantes.

En los estudios observacionales de *Zanier* y otros,(36) y *Fann* y otros,(37) con una lesión cerebral previa, observó un mayor riesgo de demencia en los próximos 6 meses o años posteriores. El estudio observacional de *Mackay* y otros,(38) mostró mayor probabilidad de diagnóstico de EA en certificados de defunción y de recibir medicación para demencia, en exjugadores de fútbol que en controles. Sin embargo, la revisión de *Johnson* y otros,(39) concluye que, si bien la lesión craneal representa una fuente conocida de actividad inflamatoria y desarrollo potencial de proteínas de EA, no es causa garantizada.

La depresión, es denotada como un factor de riesgo para las demencias, en la revisión de *Calderón*,(40) el estudio longitudinal de *Almeida* y otros,(41) el metaanálisis y revisión sistemática de *Kuring* y otros,(42) el metaanálisis de *Santabárbara* y otros,(43) y los estudios trasversales de *Borda* y otros,(44) y *Nazar* y otros,(45) Es un síntoma o pródromo para el propio *Almeida* y otros, en su estudio longitudinal; (41) el de *Feng* y otros,(46) y la revisión de metaanálisis de *Saíz* y otros.(47)

En el estudio trasversal de *Borda* y otros,(44) se señala como factor de riesgo la disparidad socioeconómica; que incluye baja nutrición, escasas oportunidades educativas y laborales, difícil acceso a servicios sanitarios y disminución de la calidad de vida, que pueden causar una pobre reserva cognitiva. En cambio, la mayor reserva cognitiva se asocia a mayor resistencia al deterioro cognoscitivo relacionado con la edad y puede ser un factor protector, en los estudios observacionales transversales de *Mejia-Arango* y otros,(13) y las revisiones de *Fratiglioni* y otros,(48) y *Stern* y otros,(49) y el metaanálisis de*Nelson* y otros.(50)

*Darwish* y otros,(51) en un estudio observacional consideran factores protectores: la educación, la complejidad de la ocupación y la realización de las actividades de ocio. El aumento de contacto social después de los 55 años, se asocia con una reducción del riesgo, en el estudio observacional retrospectivo de *Sommerlad* y otros,(52) y la revisión sistemática y metaanálisis de *Evans* y otros.(53)

El consumo excesivo de alcohol (crónico), con efectos negativos en la capacidad cognitiva, es defendido como factor de riesgo por *Rehm* y otros en una revisión.(54) *Sabia* y otros,(55) y*Koch* y otros,(56) en sus estudios observacionales, lo relacionancon un comienzo más temprano de la demencia.

El estudio observacional de *Nazar* y otros,(57) determinó que tanto horas aumentadas (≥ 9 h/día), como disminuidas (≤ 6 h/día) de sueño se asocian con DC en personas mayores de 60 años. El metaanálisis de *Olmastroni* y otros,(58) reconoce el bajo riesgo de demencia asociado al uso de estatinas, pero expresa la necesidad de estudiar su potencial efecto neuroprotector.

La mayoría de los estudios analizados, aunque abordan con profundidad la relación de los factores de riesgo y la EA, tienen limitaciones al asociar unos factores con otros, o con biomarcadores.

La revisión sistemática y metaanálisis de *Parnetti* y otros,(59) identificó como muy favorable, diagnosticar la EA en estadios subclínicos, incluso en un estadio clínico previo al deterioro cognitivo leve (DCL), que ha sido llamado deterioro cognitivo subjetivo (DCS), en el cual es ideal introducir el uso de biomarcadores.

**Principales biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer**

Según los estudios revisados los principales marcadores en el diagnóstico incluyen: los marcadores en estudios de neuroimágenes como la tomografía por emisión de positrones (PET) Amiloide, PET tau, PET con fluorodesoxiglucosa (FDG) y las imágenes PET de densidad sináptica, o los biomarcadores en LCR (Aβ42, Aβ42/ Aβ40, p tau 181, p tau 217, neurofilamentos de cadena ligeras -NfL-) y en plasma (Aβ42/ Aβ40, p181, p217, NfL, p tau, Proteína gliofibrilar ácida -GFAP-).

La revisión de *Chandra* y otros,(60) determinó que, aunque la mayoría de los radiotrazadores mostraron la capacidad de discriminar a los pacientes con EA e DCL de los controles sanos, tenían varias limitaciones para recomendar una sola técnica como biomarcador óptimo. La revisión de *Lotan* y otros,(61) explica que, en pacientes ancianos con DC, FDG-PET demuestra patrones de hipometabolismo específicos de enfermedades neurodegenerativas como la EA. En el ensayo de *Blazhenets* y otros,(62) la PET F-FDG, PET amiloide y las variables no relacionadas con la imagen, representan predictores complementarios de conversión de DCL a EA. Combinadas, permiten una estratificación precisa de los pacientes según sus riesgos de conversión.

*Janeiro* y otros,(63) en su revisión preponderan el empleo de Aβ42, t-Tau y p-Tau. Destacan las limitaciones del uso diagnóstico de biomarcadores en el LCR; y que la medición en plasma es la práctica más común. En el ensayo controlado aleatorio de *Altomare* y otros,(64) la PET amiloide y la tau-PET afectaron de manera significativa el diagnóstico y la confianza diagnóstica; PET amiloide negativa tuvo impacto más fuerte que una tau-PET negativa. Agregar cualquiera de los 2 como segundo examen mejoró la confianza diagnóstica. *Chapleau* y otros,(65) en su revisión, apoyan la buena especificidad de la PET amiloide en el diagnóstico por imágenes.

La revisión de *Leuzy* y otros,(66) concluye que la P-tau plasmática es el mejor marcador candidato durante la EA sintomática y preclínica cuando se combina con Aβ42/Aβ40. La revisión de *Arriagada* y otros,(67) denota la proteína tau fosforilada en plasma como biomarcador con mayor nivel de desarrollo, respecto de beta amiloide. La proteína p-tau 217 plasmática medida por primera vez junto a técnicas de imagen, fue importante en la etapa preclínica de EA al predecir la formación de ovillos neurofibrilares (NFT). El estudio observacional de *McGrath* y otros,(68) encontraron en adultos sin deterioro cognitivo, asociación de la elevación plasmática de p-tau 181 con un aumento futuro de depósitos de Aβ en múltiples regiones cerebrales.

La revisión sistemática y metaanálisis de *Kim* y otros,(69) reveló el mayor nivel de GFAP plasmático en un grupo Aβ-positivo que, en grupos negativos, y en individuos con EA o DCL en comparación con los controles sanos.

La revisión de *Delaby* y otros,(70) estudia una “firma” de biomarcadores: A (patología amiloide cerebral), T (patología Tau) y N (neurodegeneración). Los componentes A y T son específicos de la EA, mientras que el componente N se comparte con varias enfermedades neurodegenerativas (NfL). Tal firma de puede facilitar el diagnóstico precoz y el seguimiento de pacientes con EA a través de un enfoque fácil y poco invasivo.

La revisión sistemática y metaanálisis de *Ruan* y otros,(71) describe como favorable el rendimiento general de la PET Aβ en el diagnóstico, pero la diferenciación entre los pacientes con DCL y EA debe considerar que algunos DCL, en riesgo de conversión a EA, pueden diagnosticarse de forma errónea. Se requiere de un enfoque de diagnóstico multimodal y el análisis de aprendizaje automático.

La revisión de *Ward* y otros,(72) expone el valor de PET cerebral en el diagnóstico de demencia frontotemporal (DFT), y la sensibilidad superior en comparación con la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). La PET con 18F-FDG mejoró la sensibilidad y la especificidad en comparación con la resonancia magnética estructural.

La revisión de *Macedo* y otros,(73) concluye que los refinamientos de la estadificación de la EA con el marco de Braak (monitoreo de NFT in vivo con PET), son necesarios para incorporar variantes atípicas y casos no conformes con Braak. Es necesario estandarizar las definiciones topográficas de las regiones de interés de la etapa de Braak para la reproducibilidad y la homogeneidad metodológica entre los estudios.

El estudio de casos y controles de *Ashton* y otros,(74) encontró que el aumento de p-tau 24 horas después del paro cardíaco sugiere una secreción rápida del líquido intersticial después de una lesión cerebral hipóxico-isquémica en lugar de una lesión neuronal continua como NfL o t-tau. Sin embargo, los aumentos retardados de los péptidos Aβ después de un paro cardíaco indican la activación del procesamiento amiloidogénico en respuesta a la isquemia.

El estudio longitudinal de *Fruehwirt* y otros,(75) y el observacional transversal de *Morrison* y otros,(76) apoyan la sensibilidad de la onda P300, a los efectos precoces de la EA. Este potencial refleja la activación de las áreas corticales relacionadas con la memoria de trabajo, la memoria a corto plazo y las funciones ejecutivas.(77)

Con el paradigma clásico de *oddball*, el potencial P300 se registra con alta replicabilidad intra e interindividuo.(75,76,78) El estudio de casos y controles de *Montoya* y otros,(79) reconoció el uso de los parámetros cuantificados en el P300 como biomarcadores complementarios clasificadores de la presencia y del nivel de disfunción cognitiva de etiología EA posible.

Se requieren estudios longitudinales, a partir de la presencia de los factores de riesgo asociados a biomarcador, desde edades pregeriátricas en pacientes sanos, que tengan como salidas el deterioro cognitivo y el desarrollo de la demencia, para construir un modelo de predicción.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Organización Mundial de la Salud. Dementia. Geneva: OMS; 2023. [acceso: 09/06/2023]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>

2. Sánchez M, Veja JC. La enfermedad de Alzheimer desde un análisis métrico de la producción científica de Cuba. Rev Cuba Inf Cienc Salud. 2016 [acceso: 09/06/2023]; 27(1):35-55. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S230721132016000100004&lng=es>

3. Pérez M, Álvarez T, Martínez EJ, Valdivia S, Borroto I, Pedraza H. El síndrome del cuidador en cuidadores principales de ancianos con demencia Alzhéimer. Gac Méd Espirit. 2017 [acceso: 09/06/2023]; 19(1):38-50. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S160889212017000100007&lng=es>

4. Seima MD, Lenardt MH, Caldas CP. Relação no cuidado entre o cuidador familiar e o idoso com Alzheimer. Rev Bras Enferm. 2014 [acceso: 09/06/2023]; 67(2):233-40. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/reben/a/9yw85WQcHq5RT6RpVmssvxg/abstract/?lang=pt>

5. American Psychiatric Association. DSM-5. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 2016. [acceso: 09/06/2023]. Disponible en: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>

6. Llibre JJ, Valhuerdi A, Calvo M, García RM, Guerra M, López AM, et al. Epidemiología, diagnóstico e impacto de las demencias y otras enfermedades crónicas no trasmisibles en adultos mayores cubanos, 2002-2012. Revista Anales de la Academia de Ciencias de Cuba. 2014 [acceso: 09/06/2023]; 4(2): [aprox. 8 pant.]. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/acc/article/view/279>

7. Aranda M, Calabria A. Impacto económico-social de la enfermedad de Alzheimer. Neurología Argentina. 2019 [acceso: 09/06/2023]; 11(1):19-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2018.11.001>

8. Organización Mundial de la Salud. Demencia. Datos y cifras. Geneva: OMS; 2019. [acceso: 09/06/2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia/dates>

9. Calderón-Campos MK, Parodi FJ, Runzer-Colmenares MF. Comorbilidades neurológicas y su relación con la velocidad de la marcha en adultos mayores del Centro Médico Naval “Cirujano Mayor Santiago Távara” 2010-2015. Rev Neuropsiquiatr. 2019 [acceso: 09/06/2023]; 82(2):110-16. Disponible en: <https://doi.org/10.20453/rnp.v82i2.3537>

10. Lau H, Arimi Fitri LM, Shahar S, Badrasawi M, Clark CB. Factors associated with motoric cognitive risk syndrome among low-income older adults in Malaysia. BMC Public Health. 2019 [acceso: 09/06/2023]; 19(4):[aprox. 7 pant.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6869-z>

11. Ocaña-Montoya MC, Montoya-Pedrón A, Bolaño-Díaz AG. Perfil clínico neuropsicológico del deterioro cognitivo subtipo posible Alzheimer. MEDISAN. 2019 [acceso: 09/06/2023]; 23(5):875-91. Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/2719>

12. Koyanagi A, Lara E, Stubbs B, Carvalho AF, Oh H, Stickley A, et al. Chronic Physical Conditions, Multimorbidity, and Mild Cognitive Impairment in Low- and Middle-Income Countries. Journal of the American Geriatrics Society. 2018 [acceso: 09/06/2023]; 66(4):721-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jgs.15288>

13. Mejia-Arango S, Garcia-Cifuentes E, Samper-Ternent R, Borda MG, Cano-Gutierrez CA. Socioeconomic Disparities and Gender Inequalities in Dementia: a Community-Dwelling Population Study from a Middle-Income Country. Journal of Crosscultural Gerontology. 2021 [acceso: 09/06/2023]; 36(1):105-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10823-020-09418-4>

14. Moreno-Cervantes C, Mimenza-Alvarado A, Aguilar-Navarro S, Alvarado-Ávila P, Gutiérrez-Gutiérrez L, Juárez-Arellano S, et al. Factores asociados a la demencia mixta en comparación con demencia tipo Alzheimer en adultos mayores mexicanos. Rev Neurol. 2017 [acceso: 09/06/2023]; 32(5):309-15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485316000189>

15. Aguirre-Milachay E, Alva-Díaz C. ¿Es posible reducir la prevalencia de demencia? Necesitamos nuevos enfoques para enfrentar la demencia. Semergen. 2018 [acceso: 09/06/2023]; 44(8):586-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2018.07.002>

16. Grande G, Qui Ch, Fratiglioni L. Prevention of dementia in an ageing world: Evidence and biological rationale. Ageing Research Reviews. 2020 [acceso: 09/06/2023]; 64:1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101045>

17. Nitrini R, Barbosa MT, Brucki SMD, Yassuda MS, Caramelli P. Current trends and challenges on dementia management and research in Latin America. Journal of Global Health. 2020 [acceso: 09/06/2023]; 10(1):[aprox. 10 pant.]. Disponible en: <https://doi.org/10.7189/JOGH.10.010362>

18. Ganesh A. Reader response: Blood pressure from mid‐ to late life and risk of incident dementia. Neurology. 2018 [acceso: 09/06/2023]; 91(3):149. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000005809>

19. Choi D, Choi S, Park SM. Effect of smoking cessation on the risk of dementia: a longitudinal study. Annals of Clinical and Translational Neurology. 2018 [acceso: 09/06/2023]; 5(10):1192-99. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/acn3.633>

20. Pan X, Luo Y, Roberts AR. Respond to “Secondhand Smoke and Cognitive Decline”. American Journal of Epidemiology. 2018 [acceso: 09/06/2023]; 187(5):922-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/aje/kwx379>

21. Concha-Cisternas Y, Lanuza F, Waddell H, Sillars A, Leiva AM, Troncoso C, et al. Association between adiposity levels and cognitive impairment in the chilean older adult population. Journal of Nutritional Science. 2019 [acceso: 09/06/2023]; 8:e33. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/jns.2019.24>

22. Shaw ME, Sachdev PS, Abhayaratna W, Anstey KJ, Cherbuin N. Body mass index is associated with cortical thinning with different patterns in mid- and late-life. International Journal of Obesity. 2017 [acceso: 09/06/2023]; 42(3):455-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.254>

23. Albanese E, Launer LJ, Egger M. Body mass index in midlife and dementia: systematic review and meta-regression analysis of 589,649 men and women followed in longitudinal studies. Alzheimers Dement (Amst). 2017 [acceso: 31/08/2023]; 8(1):165-78. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.05.007>

24. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. The Lancet. 2020 [acceso: 09/06/2023]; 396(10248):413-46. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30367-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736%2820%2930367-6)

25. Poblete-Valderrama F, Rivera CF, Petermann-Rocha F, Leiva AM, Martínez-Sanguinetti MA, Troncoso C, et al. Actividad física y tiempo sedente se asocian a sospecha de deterioro cognitivo en población adulta mayor chilena. Revista Médica de Chile. 2019 [acceso: 09/06/2023]; 147(10):1247-55. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/s0034-98872019001001247>

26. Iso-Markku P, Kujala UM, Knittle K, Polet J, Vuoksimaa E, Waller K. Physical activity as a protective factor for dementia and Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis and quality assessment of cohort and case-control studies. Br J Sports Med. 2022 [acceso: 09/06/2023]; 56(12):701-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-104981>

27. Cox KL, Cyarto EV, Ellis KA, Ames D, Desmond P, Phal P, et al. A Randomized Controlled Trial of Adherence to a 24-Month Home-Based Physical Activity Program and the Health Benefits for Older Adults at Risk of Alzheimer's Disease: The AIBL Active-Study. J Alzheimers Dis. 2019 [acceso: 09/06/2023]; 70(s1): S187-S205. Disponible en: <https://doi.org/10.3233/JAD-180521>

28. Fonte C, Smania N, Pedrinolla A, Munari D, Gandolfi M, Picelli A, et al. Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MCI and Alzheimer's disease. Aging (Albany NY). 2019 [acceso: 09/06/2023]; 11(10):3138-55. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/aging.101970>

29. Gaitán JM, Moon HY, Stremlau M, Dubal DB, Cook DB, Okonkw OC, et al. Effects of Aerobic Exercise Training on Systemic Biomarkers and Cognition in Late Middle-Aged Adults at Risk for Alzheimer's Disease. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 [acceso: 09/06/2023]; 12:660181. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.660181>

30. Llibre-Rodríguez JJ, Gutiérrez-Herrera R, Guerra-Hernández MA. Enfermedad de Alzheimer: actualización en su prevención, diagnóstico y tratamiento. Rev haban cienc méd. 2022 [acceso: 31/08/2023]; 21(3):e4702. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/4702>

31. Loughrey DG, Kelly ME, Kelley GA, Brennan S, Lawlor BA. Association of agerelated hearing loss with cognitive function, cognitive impairment, and dementia: a systematic review and meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2018 [acceso: 31/08/2023]; 144(2):115-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2017.2513>

32. Amieva H, Ouvrard C, Meillon C, Rullier L, Dartigues JF. Death, depression, disability, and dementia associated with self-reported hearing problems: a 25-year study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2018 [acceso: 31/08/2023]; 73(10):1383-89. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/gerona/glx250>

33. Wimmer del Solar J, Delgado C, Torrente MC, Délano PH. Hipoacusia como factor de riesgo para demencia. Rev méd Chile. 2020 [acceso: 31/08/2023]; 148(8):1128-38. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020000801128&lng=es>

34. Llibre Rodríguez JJ, Gutiérrez Herrera R, Zayas Llerena T. Prevención del deterioro cognitivo y las demencias: un enfoque del curso de vida. Revista Cubana de Salud Pública. 2022 [acceso: 31/08/2023]; 48(Supl. revisiones):e2714. Disponible en: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/2714>

35. Peters R, Ee N, Peters J, Booth A, Mudway I, Anstey KJ. Air pollution and dementia: a systematic review. J Alzheimers Dis. 2019 [acceso: 31/08/2023]; 70(1): S145-63. Disponible en: <https://doi.org/10.3233/JAD-180631>

36. Zanier ER, Bertani I, Sammali E, Pischiutta F, Chiaravalloti MA, Vegliante G, et al. Induction of a transmissible tau pathology by traumatic brain injury. Brain. 2018 [acceso: 09/06/2023]; 141(9):2685–99. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/brain/awy193>

37. Fann JR, Ribe AR, Pedersen HS, Fenger-Grøn M, Christensen J, Benros ME, et al. Long-term risk of dementia among people with 84 traumatic brain injury in Denmark: a population-based observational cohort study. The Lancet Psychiatry. 2018 [acceso: 09/06/2023]; 5(5):424–31. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s2215-0366(18)30065-8](https://doi.org/10.1016/s2215-0366%2818%2930065-8)

38. Mackay DF, Russell ER, Stewart K, MacLean JA, Pell JP, Stewart W. Neurodegenerative disease mortality among former professional soccer players. N Engl J Med. 2019 [acceso: 31/08/2023]; 381(19):1801-08. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908483>

39. Johnson NH, de Rivero-Vaccari JP, Bramlett HM, Keane RW, Dietrich WD. Inflammasome activation in traumatic brain injury and Alzheimer's disease. Transl Res. 2023 [acceso: 31/08/2023]; 254(1):1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2022.08.014>

40. Calderón M. Epidemiología de la depresión en el adulto mayor. Revista Médica Herediana. 2018 [acceso: 09/06/2023]; 29(3):182-91. Disponible en: [https://doi.org/https://doi.org/10.20453/rmh.v29i3.3408](https://doi.org/https%3A//doi.org/10.20453/rmh.v29i3.3408)

41. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. Translational Psychiatry. 2017 [acceso: 09/06/2023]; 7(5):e1117. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/tp.2017.90>

42. Kuring JK, Mathias JL, Ward L. Prevalence of Depression, Anxiety and PTSD in People with Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis. Neuropsychology review. 2018 [acceso: 09/06/2023]; 28(4):393-416. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9396-2>

43. Santabárbara J, Gracia Garcia P, Villagrasa B. ¿La depresión aumenta el riesgo de demencia? Meta-análisis actualizado de estudios prospectivos. Actas Españolas de Psiquiatría. 2020 [acceso: 09/06/2023]; 48(4):169-80. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/95692/files/texto_completo.pdf>

44. Borda MG, Santacruz JM, Aarsland D, Camargo Casas S, Cano Gutiérrez CA, Suárez Monsalve S, et al. Association of depressive symptoms and subjective memory complaints with the incidence of cognitive impairment in older adults with high blood pressure. European Geriatric Medicine. 2019 [acceso: 09/06/2023]; 10(3):413-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s41999-019-00185-1>

45. Nazar G, Ulloa N, Martínez-Sanguinetti MA, Leiva AM, Petermann-Rocha F, Martínez XD, et al. Diagnóstico médico de depresión se asocia a sospecha de deterioro cognitivo en adultos mayores. Revista Médica de Chile. 2020 [acceso: 09/06/2023]; 148(7):947-55. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/s0034-98872020000700947>

46. Feng L, Lim WS, Chong MS, Lee TS, Gao Q, Nyunt MSZ, et al. Depressive Symptoms Increase the Risk of Mild Neurocognitive Disorders among Elderly Chinese. The Journal of Nutrition, Health & Aging. 2017 [acceso: 09/06/2023]; 21(2):161-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12603-016-0765-3>

47. Sáiz-Vázquez O, Gracia-García P, Ubillos-Landa S, Puente-Martínez A, Casado-Yusta S, Olaya B, et al. Depression as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Longitudinal Meta-Analyses. J Clin Med. 2021 [acceso: 09/06/2023]; 10(9):1809. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm10091809>

48. Fratiglioni L, Marseglia A, Dekhtyar S. Ageing without dementia: can stimulating psychosocial and lifestyle experiences make a difference? The Lancet. Neurology. 2020 [acceso: 09/06/2023]; 19(6):533-43. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30039-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422%2820%2930039-9)

49. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés Faz D, Belleville S, Cantilon M, Chetelat G, et al. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. Alzheimer’s & Dementia: the Journal of the Alzheimer’s Association. 2020 [acceso: 09/06/2023]; 16(9):1305-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.219>

50. Nelson ME, Jester DJ, Petkus AJ, Andel R. Cognitive Reserve, Alzheimer's Neuropathology, and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neuropsychol Rev. 2021 [acceso: 09/06/2023]; 31(2):233-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11065-021-09478-4>

51. Darwish H, Farran N, Assaad S, Chaaya M. Cognitive Reserve Factors in a Developing Country: Education and Occupational Attainment Lower the Risk of Dementia in a Sample of Lebanese Older Adults. Frontiers in Aging Neuroscience. 2018 [acceso: 09/06/2023]; 10:277. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00277>

52. Sommerlad A, Sabia S, Singh Manoux A, Lewis G, Livingston G. Association of social contact with dementia and cognition: 28-year follow-up of the Whitehall II cohort study. PLOS Medicine. 2019 [acceso: 09/06/2023]; 16(8):e1002862. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002862>

53. Evans IEM, Martyr A, Collins R, Brayne C, Clare L. Social isolation and cognitive function in later life: a systematic review and metaanalysis. J Alzheimers Dis. 2019 [acceso: 31/08/2023]; 70(s1):S119-S144. Disponible en: <https://doi.org/10.3233/JAD-180501>

54. Rehm J, Hasan OSM, Black SE, Shield KD, Schwarzinger M. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. Alzheimer’s Research & Therapy. 2019 [acceso: 09/06/2023]; 11(1):1-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0453-0>

55. Koch M, Fitzpatrick AL, Rapp SR. Alcohol Consumption and risk of dementia and cognitive decline among older adults with or without mild cognitive impairment. JAMA Netw Open. 2019 [acceso: 31/08/2023]; 2(9):e1910319. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamannetworkopen.2019.10319>

56. Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J. Alcohol consumption and risk of dementia: 23 year follow-up of Whitehall II cohort study. BMJ. 2018 [acceso: 31/08/2023]; 362:k2927. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2927>

57. Nazar G, Leiva AM, Troncoso C, Martínez A, Petermann Rocha F, Villagrán M, et al. ¿Cuál es la asociación entre el tiempo destinado a dormir y el desarrollo de deterioro cognitivo en adultos mayores chilenos? Revista Médica de Chile. 2019 [acceso: 09/06/2023]; 147(11):1398-406. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019001101398>

58. Olmastroni E, Molari G, De Beni N, Colpani O, Galimberti F, Gazzotti M, et al. Statin use and risk of dementia or Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Eur J Prev Cardiol. 2022 [acceso: 09/06/2023]; 29(5):804-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/eurjpc/zwab208>

59. Parnetti L, Chipi E, Salvadori N, D´Andrea K, Paolo Eusebi P. Prevalence and risk of progression of preclinical Alzheimer´s disease stages: a systematic review and meta-analysis. Parnetti et al. Alzheimer Research and Therapy. 2019 [acceso: 09/06/2023]; 11:7 [aprox. 13pant.]. Disponible en: <http://doi.org/10.1186/s13195-018-0459-7>

60. Chandra A, Valkimadi PE, Pagano G, Cousins O, Dervenoulas G, Politis M. Applications of amyloid, tau, and neuroinflammation PET imaging to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Hum Brain Mapp. 2019 [acceso: 31/08/2023]; 40(18):5424-42. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/hbm.24782>

61. Lotan E, Friedman KP, Davidson T, Shepherd TM. Brain 18F-FDG-PET: Utility in the Diagnosis of Dementia and Epilepsy. Isr Med Assoc J. 2020 [acceso: 31/08/2023]; 22(3):178-84. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32147984>

62. Blazhenets G, Ma Y, Sörensen A, Schiller F, Rücker G, Eidelberg D, et al. Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative. Predictive Value of 18F-Florbetapir and 18F-FDG PET for Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Dementia. J Nucl Med. 2020 [acceso: 31/08/2023]; 61(4):597-603. Disponible en: <http://doi.org/10.2967/jnumed.119.230797>

63. Janeiro MH, Ardanaz CG, Sola-Sevilla N, Dong J, Cortés-Erice M, Solas M, et al. Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. Adv Lab Med. 2021 [acceso: 31/08/2023]; 2(1):39–50. Disponible en: <http://doi.org/10.1515/almed-2020-0109>

64. Altomare D, Caprioglio C, Assal F, Allali G, Mendes A, Ribaldi F, et al. Diagnostic value of amyloid-PET and tau-PET: a head-to-head comparison. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 [acceso: 31/08/2023]; 48(7):2200-11. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s00259-021-05246-x>

65. Leuzy A, Mattsson-Carlgren N, Palmqvist S, Janelidze S, Dage JL, Hansson O. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease. EMBO Mol Med. 2022 [acceso: 31/08/2023]; 14(1):e14408. Disponible en: <http://doi.org/10.15252/emmm.202114408>

66. Arriagada J, Álvarez R. Proteína tau como biomarcador en Alzheimer preclínico. ARS med. 2022 [acceso: 31/08/2023]; 47(2):56-67. Disponible en: <https://www.arsmedica.cl/index.php/MED/article/view/1892>

67. Chapleau M, Iaccarino L, Soleimani-Meigooni D, Rabinovici GD. The Role of Amyloid PET in Imaging Neurodegenerative Disorders: A Review. J Nucl Med. 2022 [acceso: 31/08/2023]; 63(Suppl1):13S-19S. Disponible en: <http://doi.org/10.2967/jnumed.121.263195>

68. McGrath ER, Beiser AS, O'Donnell A, Yang Q, Ghosh S, Gonzales MM, et al. Blood Phosphorylated Tau 181 as a Biomarker for Amyloid Burden on Brain PET in Cognitively Healthy Adults. J Alzheimers Dis. 2022 [acceso: 31/08/2023]; 87(4):1517-26. Disponible en: <http://doi.org/10.3233/JAD-215639>

69. Kim KY, Shin KY, Chang KA. GFAP as a Potential Biomarker for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cells. 2023 [acceso: 31/08/2023]; 12(9):1309. Disponible en: <http://doi.org/10.3390/cells12091309>

70. Delaby C, Hirtz C, Lehmann S. Overview of the blood biomarkers in Alzheimer's disease: Promises and challenges. Rev Neurol (Paris). 2023 [acceso: 31/08/2023]; 179(3):161-72. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.neurol.2022.09.003>

71. Ruan D, Sun L. Amyloid-β PET in Alzheimer's disease: A systematic review and Bayesian meta-analysis. Brain Behav. 2023 [acceso: 31/08/2023]; 13(1):e2850. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/brb3.2850>

72. Ward J, Ly M, Raji CA. Brain PET Imaging: Frontotemporal Dementia. PET Clin. 2023 [acceso: 31/08/2023]; 18(1):123-33. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.cpet.2022.09.010>

73. Macedo AC, Tissot C, Therriault J, Servaes S, Wang YT, Fernandez-Arias J, et al. The Use of Tau PET to Stage Alzheimer Disease According to the Braak Staging Framework. J Nucl Med. 2023 [acceso: 31/08/2023]; 64(8):1171-8. Disponible en: <http://doi.org/10.2967/jnumed.122.265200>

74. Ashton NJ, Moseby-Knappe M, Benedet AL, Grötschel L, Lantero-Rodriguez J, Karikari TK, et al. Alzheimer Disease Blood Biomarkers in Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest. JAMA Neurol. 2023 [acceso: 31/08/2023]; 80(4):388-96. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.0050>

75. Fruehwirt W, Dorffner G, Roberts S, Gerstgrasser M, Grossegger D, Schmidt R, et al. Associations of event-related brain potentials and Alzheimer’s disease severity: a longitudinal study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2019 [acceso: 09/06/2023]; 92:31-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584618304305>

76. Morrison C, Rabipour S, Knoefel F, Sheppard C, Taler V. Auditory eventrelated potentials in mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. Curr Alzheimer Res. 2018 [acceso: 09/06/2023]; 15(8):702-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29359668/>

77. Gnezditskiy VV, Korepina OS, Chatskaya AV, Klochkova OI. Memory, cognition and the endogenous evoked potentials of the brain: the estimation of the disturbance of cognitive functions and capacity of working memory without the psychological testing. Usp Fiziol Nauk. 2017 [acceso: 09/06/2023]; 48(1):3-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29283237/>

78. Gu L, Zhang Z. Exploring potential electrophysiological biomarkers in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis of event related potential studies. J Alzheimers Dis. 2017 [acceso: 09/06/2023]; 58(4):1283-92. Disponible en: <https://www.j-alz.com/content/exploring-potential-electrophysiological-biomarkers-mild-cognitive-impairment-systematic>

79. Montoya-Pedrón A, Ocaña-Montoya CM, Bolaño-Díaz GA. Potencial relacionado con eventos cognitivos P300 en el diagnóstico y clasificación del trastorno neurocognitivo debido a enfermedad de Alzheimer posible. Rev Neurol. 2020 [acceso: 09/06/2023]; 71(1):11-18. Disponible en: <https://doi.org/10.33588/rn.7101.2019341>

**Conflictos de interés**

Los autores no refieren conflictos de interés.