



universidad
de león



Facultad de
Ciencias de la Salud

GRADO EN ENFERMERÍA

Curso Académico 2019 - 2020

TRABAJO DE FIN DE GRADO

TITULO: La calidad del sueño como síntoma precoz de la enfermedad de Alzheimer.

ALUMNO: Paula Castrillo Sarmiento.

TUTOR: Dr. José Enrique Bayón Darkistade.

León, junio de 2020

ÍNDICE:

RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN:.....	2
1.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS DEMENCIAS Y DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.....	3
1.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA EA:.....	3
1.3 ETAPAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER:.....	6
1.4 SINTOMATOLOGÍA DE LA EA: SÍNTOMAS CONDUCTUALES Y PSICOLÓGICOS EN LAS DEMENCIAS (SCPD).....	7
1.5 SCPD: TRASTORNOS DEL SUEÑO.	7
1.5.1 <i>Etiología de los trastornos del sueño en el EA:</i>	8
1.5.2 <i>Relación de los trastornos del sueño con la EA:</i>	9
1.6 DIAGNOSTICO DE EA : BIOMARCADORES.	10
1.7 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS:.....	11
1.8 OBJETIVOS:.....	12
1.8.1 <i>Objetivo general :</i>	12
1.8.2 <i>Objetivos específicos:</i>	12
2. METODOLOGÍA:.....	12
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:.....	13
4. CONCLUSIONES:.....	26
5. BIBLIOGRAFÍA:.....	26

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1: resultados sobre el riesgo de EA en personas con TS.....	14
Tabla 2: resultados sobre la SDE y Alzheimer.....	15
Tabla 3: resultados sobre la fragmentación del sueño y WASO y Alzheimer.....	17
Tabla 4: resultados sobre el tiempo total de sueño y Alzheimer.....	20
Tabla 5: Resultados sobre los TRS y Alzheimer.....	22
Tabla 6: Resultados sobre los trastornos del sueño REM y Alzheimer.....	24
Tabla 7: resultados sobre trastornos del sueño NREM y Alzheimer.....	24

ÍNDICE DE ABREVIATURAS:

EA: enfermedad de Alzheimer.

BA: beta-amiloide.

APP: proteína precursora de amiloide.

CAT: colintransferasa.

ApoE: alipoproteína E.

ABVD: actividades básicas de la vida diaria.

SCPD: síntomas conductuales y psicológicos en las demencias.

EEG: electroencefalografía.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

RM: resonancia magnética.

PET: tomografía por emisión de positrones.

SPECT: tomografía por emisión de un fotón único.

DCL: deterioro cognitivo leve.

ESE: escala de somnolencia de Epworth.

PSQI: índice de calidad del sueño de Pittsburgh.

PSG: polisomnografía.

SWA: actividad de ondas lentas.

TS: trastornos del sueño.

IMC: índice de masa corporal.

AOS: apnea obstructiva del sueño.

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea.

WASO: vigilia después del inicio de sueño.

NfL: cadena ligera de neurofilamento.

SDE: somnolencia diurna excesiva.

SWS: sueño de onda lenta.

TTS: tiempo total de sueño.

SCADS: escala de continuidad del sueño en enfermedad de Alzheimer.

MMSE: mini prueba del estado mental.

TRS: trastornos respiratorios del sueño

RESUMEN

La Enfermedad de Alzheimer (EA), es la causa más común de demencia, caracterizada por el acúmulo de beta-amiloide (BA) y proteína tau el cual se produce aproximadamente 20 años antes de la sintomatología. Entre los síntomas de la enfermedad se encuentran los trastornos del sueño, debido al deterioro de estructuras neuronales y a la disfunción de neurotransmisores. Sin embargo, los trastornos del sueño también favorecen al aumento de la acumulación de beta-amiloide y una disminución de la memoria.

Mediante este trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de los últimos 5 años en las bases de datos WOS y SCOPUS acerca de los trastornos de calidad del sueño en personas cognitivamente sanas y su relación con biomarcadores de la EA. Finalmente 21 artículos han sido seleccionados debido a su interés y relación con los objetivos del trabajo. Tras el análisis de dichos estudios se observa que tanto la somnolencia diurna excesiva, las alteraciones de las fases REM y NREM, los trastornos respiratorios del sueño, el tiempo total y la fragmentación del sueño están relacionados en personas cognitivamente sanas con biomarcadores sensibles para la EA, tanto en líquido cefalorraquídeo como en pruebas de imagen cerebral. Por ello, dichos trastornos podrían ser un síntoma temprano de la EA, antes del deterioro de la cognición y la memoria.

Palabras clave: *"trastornos del sueño" " enfermedad de Alzheimer" "síntoma precoz"*

ABSTRACT:

Alzheimer's disease (AD), the most common cause of dementia, is characterised by the accumulation of beta-amyloid (BA) and tau protein which occurs approximately twenty years before symptoms. Among the symptoms of the disease are sleep disorders, due to the deterioration of neuronal structures and dysfunction of neurotransmitters. However, sleep disorders also favour an increase in the accumulation of beta-amyloid and a decrease in memory.

This paper is based on a literature review, which has been carried out in the last 5 years in the WOS and SCOPUS databases, about sleep quality disorders in cognitively healthy people and their relationship with AD biomarkers.

Finally, a group of twenty-one articles have been selected due to their interest and connection with the objectives of the dissertation. After the analysis of these studies, it is observed that excessive daytime sleepiness, REM and NREM phase disorders, sleep-disordered breathing, total time as well as sleep fragmentation are linked to cognitively healthy people with sensitive biomarkers for AD, both in cerebrospinal fluid and in brain imaging tests. Therefore, such disorders may be an early symptom of AD, before deterioration of cognition and concentration.

Keywords: *"sleep disorders" " Alzheimer´s disease" " early symptom"*

1. INTRODUCCIÓN:

La esperanza de vida ha aumentado durante los últimos años sobre todo en los países desarrollados, este fenómeno contribuye al aumento de enfermedades crónicas y sobre todo aquellas asociadas a la edad como es el caso de la demencia.

La demencia es definida por la OMS como: “un síndrome, generalmente de naturaleza crónica y progresiva caracterizado por el deterioro de la función cognitiva más allá de lo que podría considerarse una consecuencia del envejecimiento normal ”¹.

La causa más común de demencia es la enfermedad de Alzheimer (EA), culpable del 60%- 70% de los casos¹, o también llamado Trastorno Neurodegenerativo Mayor que se caracteriza por un deterioro progresivo de la cognición y la memoria. Es considerada una enfermedad neurodegenerativa del cerebro que produce daño a las neuronas, originando en etapas avanzadas de la enfermedad un daño neuronal que impide al individuo llevar a cabo funciones corporales básicas².

La EA fue descrita por primera vez en 1906 por el Doctor Alois Alzheimer, el cual la definió como una enfermedad progresiva y degenerativa del cerebro. El doctor Alzheimer la describió tras seguir el caso de una mujer de 51 años desde el inicio de los síntomas hasta su muerte 5 años después. La mujer presentaba deterioro de la cognición, pérdida de memoria, alucinaciones y delirio.³

Tras su muerte examinó histológicamente el cerebro encontrando lo que denominó “placas seniles”, ovillos neurofibriliales y cambios arterioscleróticos; en 1998 el cerebro de la mujer volvió a ser examinado, hallándose que estas placas

seniles se debían a depósitos extracelulares de beta-amiloide (BA), con abundancia tanto de microglia como astrocitos.³

Desde entonces progresivamente fueron diagnosticándose casos, en 1911 en una revisión publicada se hablaba de 11 casos más. Sin embargo, durante los primeros 50 años, desde que se describió, fue considerada como algo normal asociado a la etapa senil.³

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LAS DEMENCIAS Y DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

En 2015 se estimó que 46,8 millones de personas en el mundo padecían demencia.⁴

Se calcula una frecuencia del 5%-8% de la población de más de 60 años según la zona geográfica. El incremento de la prevalencia de demencia sigue una curva exponencial a medida que aumenta la edad, siendo más prevalente en mujeres que en hombres. Se espera en los últimos años un incremento del número de personas que padecen demencia debido al aumento de la esperanza de vida y al envejecimiento de la población, sobre todo en aquellos países de renta baja o media. En 2050 se cree que 130 millones de personas van a padecerla⁵. Se estima que esta prevalencia no va a variar por edad ni por sexo⁴. Este incremento conlleva un aumento de los costes que produce al país, en 2015 se calculó que las demencias producían unos costes de aproximadamente unos 818 mil millones de dólares al año en todo el mundo, lo que supone un aumento del 35,4 % respecto a lo que se estimó en 2010⁶.

En España según el Instituto Nacional de Estadística⁷, en 2018 murieron 14.929 personas debido a la EA, siendo mucho mayor la prevalencia en mujeres que hombres, 10.475 muertes en mujeres frente a 4.454 en hombres. Encontrándose la EA en la quinta causa de muerte en mujeres.

1.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA EA:

La EA es una enfermedad de carácter multifactorial, lo que significa que intervienen diferentes mecanismos patológicos que se relacionan entre sí provocando el deterioro.

Puede ser de diferentes tipos atendiendo a la edad, de inicio precoz o tardío (después o antes de los 65 años), o atendiendo a antecedentes familiares, EA familiar o EA esporádica.⁸

Los cambios anatomopatológicos característicos de la EA son la acumulación de las proteínas beta- amiloide (BA) y la proteína tau. Se produce una acumulación de proteína BA fuera de las neuronas que provoca que la sinapsis entre las neuronas no pueda llevarse a cabo, las denominadas placas de amiloide, y una acumulación de proteína Tau dentro de las neuronas que impide el transporte de moléculas dentro de ellas.^{2,8}

La proteína Tau se encarga principalmente mantener la estructura de los microtúbulos, en la EA parte de esta proteína Tau se ha hiperfosforilado y se encuentra formando los ovillos fibrilares.^{9,10}

Además de las formación de placas de BA y los ovillos fibrilares de Tau, es característico de la EA la acumulación de astrocitos reactivos y microglia en las proximidades de las placas de BA, lo que se denomina respuesta neuroinflamatoria.^{8,10}

El sistema inmune se activa debido a la presencia tóxica de las placas de BA y de la proteína Tau y de los desechos que se producen por la muerte celular que generan. A medida que avanza la enfermedad la microglia no es capaz de defender a la persona de las moléculas tóxicas, produciéndose una excesiva inflamación cerebral que aumenta el daño oxidativo y la apoptosis, lo cual genera una atrofia cerebral.^{2,9,11}

Existen varias hipótesis acerca de porque se producen estos cambios anatómicos en el cerebro y por tanto la EA, las cuales podemos agrupar en:

Mutaciones genéticas: se han relacionado con la EA la mutación de los cromosoma 21 que codifica APP (proteína precursora de amiloide), en los cromosomas 14 y 1 que codifican presenilina 1 y presenilina 2 respectivamente, las cuales aumentan los niveles de BA favoreciendo su depósito temprano. La mutación en el cromosoma 21 como posible causa del EA se conoce como “hipótesis de la cascada amiloide”. Sin embargo, la EA debido a estas mutaciones se produce en menos de 1 % de los casos y se denomina Enfermedad de Alzheimer Familiar.^{8,10,12,13}

Tras el estudio de pacientes con demencia se encontró una mutación en el gen de la proteína Tau, localizada en el cromosoma 17.⁸

Hipótesis inmunológica: la presencia de placas de BA y los ovillos fibrilares de Tau se comportaría como un antígeno por lo que se activaría la microglia produciendo una respuesta neuroinflamatoria, la cual ayuda a eliminar tóxicos del cerebro y produce citosinas inflamatorias. La microglia se encuentra alrededor de la placa amiloide. A medida que avanza la enfermedad la microglia se acumularía produciendo neurotoxicidad.^{8,10,11,14}

Factores ambientales: la exposición al aluminio, la malnutrición y la dieta y los traumatismos craneo encefálicos se han relacionado con mayor incidencia de EA.¹³

Agentes infecciosos: debido a agentes infecciosos que causan el plegamiento de proteínas.¹³

Daño oxidativo: es importante en la EA el aumento de radicales libres de oxígeno, podría ser causal o una consecuencia pero se observa en etapas tempranas.¹⁴

Sistema colinérgico: existe una pérdida de acetilcolina y de la colintransferasa (CAT). La concentración de CAT está relacionada en la corteza cerebral con las placas amiloides y en el hipocampo con los ovillos neurofibrilares de Tau.¹³

Aceleramiento del envejecimiento: esta teoría se basa en que cambios patológicos que se distinguen en la EA aparecen en menor medida en el envejecimiento normal, como son por ejemplo las placas seniles las cuales se observan menos densas en el 60 % de los ancianos. Si existen diferencias en la localización de Tau en el envejecimiento normal a la EA. Esta teoría sugiere que las diferencias entre el envejecimiento y la EA son cuantitativas y no cualitativas.¹³

ApoE 4: una de las teorías con mayor importancia en este momento es la relación que existe entre la EA y la apolipoproteína E 4, considerándose el mayor factor de riesgo. En humanos existen tres formas de ApoE: ApoE2, ApoE3 y ApoE4, cada una de ellas con diferente perfil antioxidante (E2>E3>E4). La interacción entre ApoE y la oligomerización de BA es mayor en la forma ApoE4, aumentando la deposición de BA. Hasta el 60% de las personas con EA

presentan al menos un alelo de ApoE4. El riesgo atribuible ha ApoE4 es de 3.5-4 años en heterocigóticos y de 12-15 en homocigóticos, siendo menor la edad media de diagnóstico de EA en portadores de e4.¹⁵

1.3 ETAPAS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER:

Existen numerosas clasificaciones de las etapas de la EA, según el grado de deterioro cognitivo, según la acumulación de BA y Tau, en base a la presencia o no de síntomas, según la severidad de los síntomas o dependiendo del momento en el que se encuentra.¹⁶

La “Alzheimer’s Association”¹⁷ define las siguientes etapas para la EA sintomática:

- 1ª EA en fase leve o temprana: la persona sigue siendo independiente, comienza a tener fallos de memoria como olvidar la ubicación de un objeto, palabras familiares o nombres, además de problemas en la planificación.
- 2ª EA en fase moderada o media: suele ser la etapa más larga y la persona cada vez requiere más atención. Existen problemas de conducta, problemas de orientación espacio-temporal y problemas de control de esfínteres. La memoria se va deteriorando cada vez más pues la persona olvida eventos de su vida.
- 3ª EA en fase grave o tardía: la persona necesita asistencia las 24 H del día, dependiente para las ABVD, dificultad para comunicarse y una mayor vulnerabilidad a infecciones.

Estos síntomas varían mucho entre las personas que presentan EA, son múltiples y van cambiando durante el progreso de la enfermedad reflejando el nivel de lesión neuronal². Su severidad aumenta con el tiempo, aunque la velocidad de empeoramiento varia. La media de duración de la EA sintomática es de 4- 8 años^{2,18}.

Actualmente se incluye dentro de las etapas del EA la fase preclínica, la cual es un periodo asintomático en personas que más tarde desarrollaran EA, pues los depósitos de BA se producen unos 20 años antes de los síntomas clínicos.^{2,18}

1.4 SINTOMATOLOGÍA DE LA EA: síntomas conductuales y psicológicos en las demencias (SCPD).

En los pacientes con EA en fases clínicas presentan gran variedad de síntomas los cuales se pueden agrupar en tres bloques¹⁹:

- Deterioro cognitivo.
- Dificultad para llevar a cabo las actividades básicas de la vida diaria (ABVD).
- Síntomas neuropsiquiátricos, llamados síntomas conductuales y psicológicos en las demencias (SCPD).

La Asociación Psicogeriátrica Internacional²⁰ define los SCPD como alteraciones de la percepción, del contenido del pensamiento, del humor o de la conducta.

Los SCPD causan mucho dolor y disminuyen la calidad de vida tanto de la persona que padece EA como de su entorno, contribuyen a la carga del cuidador, al ingreso en residencias y su aparición puede acelerar el progreso de la enfermedad, por lo que su detección e intervención temprana es de vital importancia. Además, son responsables del uso de psicofármacos y aplicación de restricciones a la persona^{19,20}. El 80 % de los pacientes con EA muestran algún SCPD desde el comienzo de la sintomatología²⁰.

Se han identificado 12 síntomas de SCPD agrupados en 4 subsíndromes: hiperactividad, psicosis, afectivos y apatía²⁰. Los SCPD son los siguientes: apatía, irritabilidad, depresión, agitación, ansiedad, actividad motora alterada, delirios, alteraciones del sueño, desinhibición, alteraciones del apetito, alucinaciones y euforia¹⁹.

1.5 SCPD: TRASTORNOS DEL SUEÑO.

Dentro de los 12 síntomas que se incluyen en los SCPD se encuentran los trastornos del sueño, los cuales se cree que afectan al 14%- 69% de las personas con EA.²⁰

- Sueño y envejecimiento:

Existen cambios del sueño que están asociados a la edad, dado que la prevalencia de trastornos del sueño aumenta en edades avanzadas, como es el caso de aquellos relacionados con problemas respiratorios durante el sueño, el

síndrome de piernas inquietas y los movimientos periódicos de extremidades durante el sueño. Durante la edad avanzada existen factores como es la disminución de la actividad física o la exposición pobre a la luz los cuales provocan alteraciones en el ritmo de sueño- vigilia.²¹

- **Sueño en EA:**

Sin embargo, los trastornos del sueño se presentan en un 44% de los pacientes con EA y más pronunciados que los asociados a la edad.^{21,22}

La arquitectura del sueño en pacientes con EA tiene características diferentes a las de personas de su misma edad cognitivamente sanas. Mediante la electroencefalografía (EEG) se observa que las personas con EA tienen un sueño REM cuantitativamente menor que en el envejecimiento normal. Respecto al sueño NREM se observa alteraciones de la onda lenta.^{21,23}

En los pacientes con EA las principales quejas relacionadas con el sueño son: insomnio, somnolencia diurna excesiva y fragmentaciones del sueño. La mayoría de personas con EA tienen dificultades para conciliar el sueño y un aumento de los despertares.²³

La identificación temprana y su intervención es de vital importancia, pues los trastornos del sueño afectan tanto a la salud física como emocional, disminuyen la calidad de vida de la persona que los padece y la de sus cuidadores/as, aumentan el riesgo de caídas y afectan al estado cognitivo.²⁴

1.5.1 Etiología de los trastornos del sueño en el EA:

La base de los trastornos del sueño en la EA podría deberse una desregulación del ciclo sueño-vigilia causado por el deterioro de estructuras cerebrales. El daño en los núcleos cerebrales, en el hipotálamo, en el cerebro basal y en el tronco encefálico son posibles causas. Además se producen disfunciones del sistema de neurotransmisores que son parte del ciclo de sueño- vigilia.^{24,25}

El núcleo supraquiasmático del hipotálamo es el encargado de enviar estímulos a la glándula pineal la cual segrega melatonina, al deteriorarse este disminuye su producción, la cual se encuentra disminuida en el LCR de los personas con EA, desregulándose por ello los ritmos circadianos.^{21,24}

También existen factores que contribuyen a un aumento de los trastornos del sueño como son: la postración en la cama con falta de actividad física, la

medicación, falta de exposición a luz solar, las siestas forzadas o enfermedades que causan dolor o tos.^{21,26}

1.5.2 Relación de los trastornos del sueño con la EA:

Se sabe que la neurodegeneración favorece los trastornos del sueño debido a la degeneración de estructuras neuronales y de los ritmos circadianos, y que por otro lado la falta de sueño aumenta el proceso de la EA.²⁷

La relación de los trastornos del sueño y las enfermedades neurodegenerativas, como es el caso de la EA, se asocia a diferentes niveles:

- Sueño y cognición:

Se ha descrito una relación bidireccional entre los trastornos del sueño y la cognición: por un lado el sueño es un proceso fundamental para la consolidación de la memoria, diversos estudios han demostrado que la privación de sueño disminuye el rendimiento de la memoria al día siguiente²¹. Por otro lado se ha demostrado que personas cognitivamente sanas con trastornos del sueño tienen más riesgo de presentar demencia²⁴.

La alteración del sueño REM esta asociada con la disminución de los niveles de acetilcolina, esto tiene un efecto sobre la pérdida de memoria en la EA.^{21,25}

La gravedad de los trastornos del sueño, en general, aumenta a medida que aumenta la progresión de la demencia, por lo que nos podrían indicar el progreso de la enfermedad. Sin embargo se han descrito casos en el que la relación de trastornos del sueño y EA sigue una evolución en forma de U invertida, mostrando menos alteraciones del sueño en la etapa moderada que en la inicial y la avanzada.²⁴

- Sueño y Beta- Amiloide:

Se sabe que el BA liberado exógenamente se elimina de forma más efectiva durante el sueño, por lo que la privación de sueño podría contribuir al avance de la enfermedad. En experimentos con ratones con EA se ha demostrado que la privación de sueño favoreció el aumento de las placas amiloides mientras que el aumento de las horas de sueño redujo estas placas.²⁸

Las alteraciones del sueño a largo plazo pueden producir un aumento del BA soluble, favoreciendo que se formen placas amiloides. Surgiendo en la EA una relación bidireccional entre las placas y las alteraciones del sueño.²⁸

Por otro lado se ha identificado que la demanda metabólica aumenta con la privación del sueño, lo cual favorece la formación de BA.²⁷

- **Sueño, calidad de vida y riesgos:**

Las alteraciones del sueño albergan comportamientos que pueden poner en riesgo a la persona como es el deambular y pasearse, aumentando el riesgo de caídas y roturas.²²

Los hipnóticos sedantes son ampliamente utilizados en las personas con EA que tienen trastornos del sueño, este tipo de medicamentos suponen un riesgo ya que pueden producir desorientación, mayor pérdida de memoria y otros efectos adversos.²²

Se ha demostrado que la puntuación del SDI, cuestionario para medir los trastornos del sueño, se relaciona con una mayor carga del cuidador y una disminución de la calidad de vida, lo que conlleva a institucionalizar a los pacientes con EA en residencias de mayores.²⁹

1.6 DIAGNOSTICO DE EA : BIOMARCADORES.

Para el diagnóstico de la EA se puede llevar a cabo mediante diferentes enfoques y bajo la ayuda de numerosas herramientas entre las que se encuentran:²

- Historia médica del paciente en la que se incluye su historia psiquiátrica y los cambios de conducta y cognitivos que se han apreciado.
- Exámenes cognitivos mediante diferentes test.
- Información acerca de las habilidades que han cambiado.
- Pruebas médicas como análisis de sangre, de LCR y de imagen para detectar los cambios anatómicos del cerebro.

Dentro de las pruebas médicas se encuentra el estudio de **biomarcadores**, los cuales sirven para detectar alguna característica de la fisiopatología de la enfermedad *in vivo*. Han adquirido importancia en los últimos 20 años ya permiten un diagnóstico *in vivo* precoz incluso cuando no existe sintomatología de EA ni demencia.^{18,30,31}

En la EA se pueden distinguir dos grupos de **biomarcadores**:

Biomarcadores Fisiológicos: aquellos relacionados con la formación de las placas seniles y los ovillos neurofibrilares.³¹

- **Líquido cefalorraquídeo (LCR):** es considerado un biomarcador fiable debido a su contacto con el espacio extracelular cerebral, la desventaja del LCR es el dolor al que se somete el paciente para su extracción y la falta de muestras seriadas. En la EA el LCR tiene unas características propias desde su etapa asintomática:^{18,30,31}
 - Aumento concentración de proteína Tau total.
 - Aumento concentración de proteína Tau fosforilada.
 - Disminución de la proteína BA.

Existe el análisis de otras sustancias en sangre que no son características de la EA pero su presencia puede servir como triaje para realizar el análisis de LCR en busca de biomarcadores específicos de la EA, es el caso de el neurofilamento de cadena media y la alipoproteína E4.¹⁸

- **Escáner PET con compuesto de Pittsburgh B (PET-PiB):** mediante esta prueba se puede apreciar en aquellos sujetos con EA un depósito anómalo de proteína BA y de Tau, además de la disfunción neuronal.^{18,31}

Biomarcadores topográficos : evalúan cambios cerebrales específicos de la EA.^{18,31}

- Resonancia Magnética : en la EA se aprecia mediante esta prueba una disminución del volumen del hipocampo y atrofia cortical.
- Tomografía computarizada.
- Tomografía por emisión de positrones (PET) con flúorodesoxiglucosa: permite el estudio de metabolismo de glucosa el cual se encuentra reducido en la EA.
- Tomografía por emisión de un fotón único (SPECT) : permite el estudio de la perfusión cerebral.

Aquellas personas cognitivamente sanas con presencia de dichos biomarcadores se encontraría en riesgo para posible EA.³¹

1.7 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS:

Como se ha explicado anteriormente la relación de los trastornos del sueño y la EA es bidireccional, es decir que los trastornos del sueño contribuyen al depósito de BA y que estas placas favorecen los trastornos del sueño.

La identificación precoz de la EA es de vital importancia para su tratamiento, debido a que la deposición de BA empieza unos 20 años antes de la sintomatología. Relacionando que los trastornos del sueño favorecen el depósito BA y que estos depósitos empiezan antes de la sintomatología de EA, ¿Son los trastornos del sueño un síntoma precoz de la EA?.

La **hipótesis** de esta revisión es que las personas cognitivamente sanas o con deterioro cognitivo leve que padecen trastornos del sueño presentaran en el tiempo mayor riesgo de EA.

1.8 OBJETIVOS:

1.8.1 Objetivo general :

El objetivo general de esta revisión sistemática es recopilar y sistematizar las publicaciones recientes sobre los trastornos de calidad del sueño como síntoma precoz de la EA.

1.8.2 Objetivos específicos:

- Identificar cuales son los posibles trastornos de calidad del sueño con más relevancia.
- Describir la interacción de dichos trastornos con las diferentes pruebas diagnósticas de la EA.

2. METODOLOGÍA:

Para llevar a cabo esta revisión sistemática se realizó una búsqueda bibliográfica de estudios que analizaban la relación de los trastornos del sueño con padecer enfermedad de Alzheimer en las bases de datos “Web Of Science” (WOS) y “Scopus”.

Las palabras claves utilizadas para búsqueda fueron: “Alzheimer” y “sleep disorders” en inglés y “trastornos del sueño” en español, de manera individual o combinándolas con el operador booleano “AND”.

Para realizar una búsqueda más acotada del tema se establecieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión : años de publicación desde 2015 hasta 2020, con excepciones por relevancia o carácter histórico, e idioma Inglés o Español.

Criterios de exclusión: no acceso a texto completo, tipo de artículo: revisión, aquellos estudios cuya muestra no sea humana, artículos que analizan los trastornos del sueño en etapas avanzadas de la EA y artículos que se centren en otro tipo de trastornos del sueño diferentes a los relacionados con la calidad. Finalmente 21 artículos fueron seleccionados para formar parte de esta revisión.

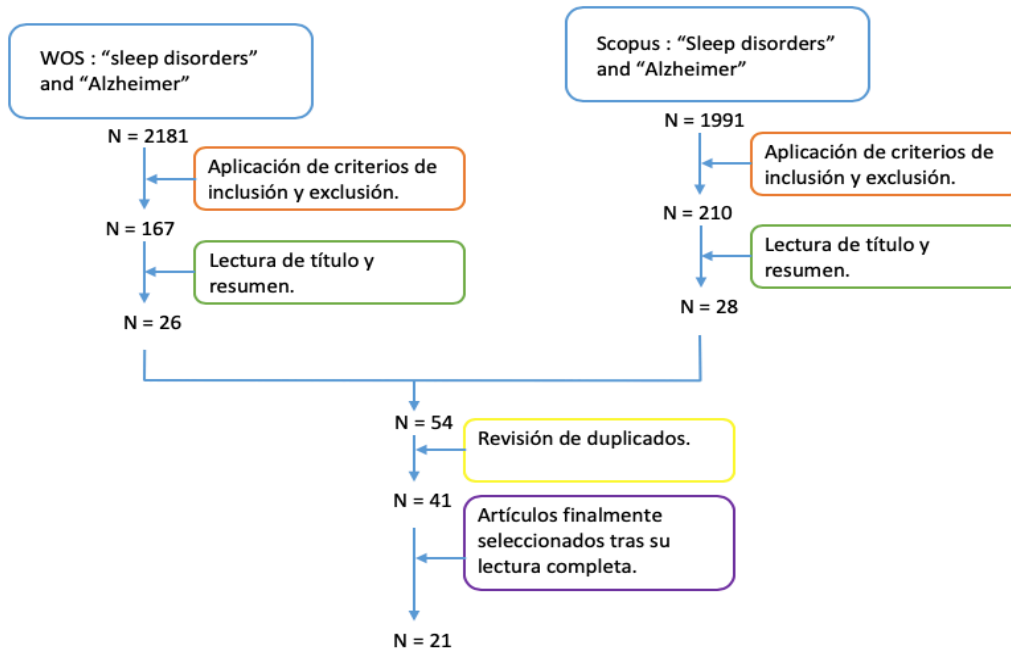


Figura 1: Diagrama de flujo sobre la selección de artículos incluidos en Resultados y Discusión.

Para la citación bibliográfica en el formato solicitado se utilizó el gestor bibliográfico EndNote.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

Tras el análisis de los artículos que se han incluido en esta revisión resulta evidente la relación que existe entre los trastornos del sueño (TS) acerca de la calidad y continuidad del sueño con el riesgo de padecer EA. Diversos autores han cuantificado dicho riesgo de manera general para trastornos del sueño, Burke SL *et al.*³² establecieron que las personas con TS a una edad media de 71,6 años tenían 1,76 veces más de riesgo de padecer EA ajustado por variables de confusión (HR = 1.76, IC 95% = [1.19, 2.61], $p < .01$), sin embargo dicho riesgo parece estar modulado por la edad ya que Benedict C *et al.*³³ establecieron dicho riesgo a los 70 años de 2,92 veces mayor (OR 2,92 con un IC 95 % 1,76-4,87 p

<0,001) pero no estableció mayor riesgo de EA en pacientes con TS a los 50 años (OR. 0,98 IC 95 % 0,42-2,33 p=0,98).

Tabla 1: resultados sobre el riesgo de EA en personas con TS.

TÍTULO	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Treatment of Sleep Disturbance May Reduce the Risk of Future Probable Alzheimer's Disease.	Estudio secundario del centro coordinador nacional de EA. 2018	6782 participantes: -Edad media 71,60 años DE 9,97 años. - 66,30 % mujeres - 30,56 % ApoE4. - 653 medicación para dormir. - 691 TS en la primera visita.	Alteraciones del sueño : - Cuestionario de Inventario Neuropsiquiátrico - Pregunta de apnea del sueño. - Registro de medicación para dormir. Determinación genotipo ApoE. Determinación características individuales. Evaluaciones anuales neurológicas.	- Riesgo de padecer EA significativamente mayor en las personas con TS , se elimino en presencia de medicación para dormir. - No se encontró más riesgo significativo entre aquellos que tenían TS y ApoE4 que los que solo tenían TS.
Self-reported sleep disturbance in associated with Alzheimer's disease risk in men	Estudio longitudinal. 2015	1574 : - a los 70 años : 933 - a los 77 años: 639 - a los 82 años : 437	- Análisis BA40 y BA42 a los 70,77 y 82 años. - Autoinforme del sueño a los 50 y 70 años. - Covariables: IMC, HTA, diabetes y estilo de vida.	- TS autoinformados a los 70 años: 2,92 veces más riesgo de demencia pero no los TS autoinformados a los 50 años. - No hubo diferencias significativas entre los informes del sueño y los niveles de BA 1-40/ BA 1-42 medidos a los edades de 70,77 y 82 años.

Los estudios incluidos en esta revisión han analizado diferentes trastornos del sueño con biomarcadores para la etapa preclínica de la enfermedad como se expone a continuación:

Somnolencia diurna excesiva (SDE) :

Seis de los artículos de los analizados (28,57 % del total) han encontrado relación entre la SDE y la EA en personas cognitivamente sanas mediante el vínculo que existe entre la SDE y el acúmulo de BA cerebral, biomarcadores en LCR y pruebas cognitivas.

Tabla 2: resultados sobre la SDE y Alzheimer.

TÍTULO	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Relationships between sleep quality and brain volume, metabolism, and amyloid deposition in late adulthood.	Estudio longitudinal. 2016	51 participantes: Edad media 64,1 años 28 M(54,9%) 23 H (45,1%). 27 % portadores de ApoE4.	- PSQI incluyendo 5 años anteriores. - RM. - Exploraciones PET. - Escala de depresión. - Identificación de ApoE. - Determinación de covariables.	-Latencia media del sueño se asocio positivamente con deposición de BA en áreas prefrontales.
Association of excessive daytime sleepiness with longitudinal β-Amyloid accumulation in elderly persons without dementia.	Estudio longitudinal. 2018	283 participantes: - 72,1 % M - 27,9 % H Edad media 77,1 años - SDE: 63. edad media 78,7 años - Control: 220 media 76,7 años.	-Evaluación cognitiva. - Evaluación del sueño : cuestionario de Mayo, Información del compañero de habitación y ESE. - Valoración clínica : antecedentes médicos, IMC, estilo de vida y depresión. - Pruebas de imagen.	-La SDE se relaciono con un aumento adicional de A β en el cíngulo anterior (y en el cuneulado-precuneus). - La SDE basal en los participantes sin demencia se asocio de manera significativa con la acumulación de BA.
Amyloid burden is associated with self-reported sleep in non-demented late middle-age adults.	Estudio transversal observacional. 2016	1500 participantes: - edad media 62,4 años. - 34,7 % portadores de ApoE4. - 75,5 % historia parental de EA. Cognitivamente sanos: 4 MMSE dentro de DCL.	Análisis médicos al inicio del estudio, 4 años más tarde y cada 2 años. - PET PiB. -ESE y MOS. - Determinación ApoE4. - Test de función cognitiva. - Escala de depresión.	Puntuaciones altas en MOS se asoció con mayor carga amiloidea en 5 de las 8 regiones analizadas. Somnolencia determinada por MOS se asocio con mayor carga amiloidea pero no la determinada por ESE.
Excessive daytime sleepiness and napping in cognitively normal adults: associations with subsequent amyloid deposition	Estudio longitudinal. 1 caso y controles. 2018.	Participantes del BLSA-NI: 123 participantes: - 30 con SDE - 93 sin SED - 35 siesta. -88 no siesta. Edad media 60,1 años. - 50,8 % mujeres.	Entre 1991-2000 - Imágenes PET PiB (15,7 años después de la entrevista). - RM. - Antecedentes médicos y personales. - Evaluación neurológica.	Participantes con SDE más posibilidades de BA+ (56,7 %) vs aquellos sin SDE (28%). - Aquellos con SDE tenían 2,75 veces más riesgo de ser BA+ durante el seguimiento que aquellos sin SDE.

measured by PiB PET.			- Determinación de ApoE.	- Aquellos que dormían siesta tuvieron más probabilidad de ser BA+ (45,7 %) vs los participantes sin siesta (29,6 %), ajustado por covariables no fue significativo.
Poor sleep is associated with CSF biomarkers of amyloid pathology in cognitively normal adults	Estudio longitudinal I. 2017	101 participantes: - 73,3 % antecedentes parentales de EA. - Edad media 63,76 años. Cognitivamente sanos. - 29,7 % portadores de ApoE4.	Pruebas al inicio del estudio, a los 4 años y posteriormente cada 2 años. - Análisis LCR. - MOS y ESE. - ApoE. - Evaluación cognitiva. - Determinación de covariables.	- BA42/BA40 baja no se asocio con la SDE. - NFL/ BA42 elevado se asocio con SDE. - T-Tau / BA42 y p-Tau/BA42 elevados en personas con menor adecuación del sueño y mayor somnolencia. - Aumento de la concentración de Tau se relaciono con una menor adecuación del sueño.
Sleep moderates the relationship between amyloid beta and memory recall.	Estudio Transversal al 2018	41 adultos Media de edad 83,37 años. 58% F / 42 % M. PiB- : 22 PiB + : 19 Control: 28 DCL: 13	Imágenes PiB-PET. Evaluación cognitiva. Dispositivo multisensor para evaluar el sueño: una semana. Recolección de antecedentes personales y médicos.	- Siestas diurnas se relacionaron negativamente con el TTS. - Relación positiva entre WASO y siestas diurnas que no alcanzo significación. - Siestas diurnas interacción significativa con el olvido inmediato y el olvido tardío.

- Acúmulo de BA:

El acúmulo de BA cerebral estudiado por imágenes PiB-PET se relaciono con la somnolencia estudiada por diferentes medios. Mediante el estudio de la latencia media de sueño, marcador objetivo y fisiológico de la SDE, Branger P *et al.*³⁴ encontraron que dicha medida esta directamente relacionada con acúmulo de BA en zonas prefrontales del cerebro ($p < 0,001$). Dicha relación se encontró también estudiándola mediante cuestionarios autoinformados del sueño ($p < 0,05$)^{35,36}.

Por otra parte Spira AP *et al.*³⁷ establecieron que aquellos pacientes con SDE tenían un riesgo 2,75 veces mayor de ser BA+ que aquellos que no padecían de SDE (OR= 2,75, IC 95%:1.09, 6.95, p= 0,03) durante el seguimiento de 19 años.

- **Biomarcadores en LCR:**

El estudio de biomarcadores sensibles para EA reveló existía una relación entre concentraciones anómalas y la somnolencia. En personas con SDE se encontró elevado las proporciones de NFL/BA42 (p=0,015), t-Tau/BA42 (p=0,017) y p-Tau/BA42 (p=0,038).³⁸

- **Pruebas cognitivas:**

La SDE se relacionó con peor puntuación en pruebas cognitivas, existiendo una relación significativa con el olvido inmediato y tardío (p=0,012 y p= 0,004 respectivamente) y con un mayor riesgo de disminución del MMSE (p=0,006).³⁹

Fragmentación del sueño y WASO:

Los despertares nocturnos pueden comportarse como un signo temprano de EA, debido a las relaciones con biomarcadores de la etapa preclínica tanto de imagen como en LCR y pruebas cognitivas.

Tabla 3: resultados sobre la fragmentación del sueño y WASO y Alzheimer.

TÍTULO	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Sleep Disturbance in Mild Cognitive Impairment and Association With Cognitive Functioning. A Case-Control Study.	Estudio de casos y controles. 2018	141 participantes: - 69 con DCL: 60,9 % mujeres. Edad media 75,7 años. - 72 controles: 58,3 % mujeres. Edad media 71,8 años.	Pruebas neurológicas mediante cuestionarios y examen clínico por neurólogo. Escala de continuidad del sueño en EA (SCADS).	El 21,7 % de los participantes con DCL tenían falta de sueño vs el 15,3% de los controles. - Los participantes con DCL tenían un 3,2 veces más de riesgo de padecer TS. - 43,5 % del grupo con DCL se despertó dos o más veces por la noche vs 24,7 % de los controles. - Los controles que se despertaron dos o más veces por la noche tenían un 2,6 veces más de riesgo de DCL que los que se informaron menos despertares.

Relationships between sleep quality and brain volumen, metabolism, and amyloid deposition in late adulthood.	Estudio longitudinal. 2016	51 participantes: Media 64,1 años. 28 hombres (54,9%). 23 mujeres (45,1%). 27 % portadores de ApoE4. 14 % exploración PET +.	- PSQI incluyendo 5 años anteriores. - RM. - Exploraciones PET. - Escala de depresión. - Identificación de ApoE. - Determinación de covariables.	-Latencia media del sueño se asocio positivamente con deposición de BA en áreas prefrontales. - Número de despertares nocturnos se asocio con una disminución del volumen de materia gris en las circunvoluciones frontales inferiores y en la ínsula bilateral.
Circadian rest-activity pattern changes in aging and preclinical Alzheimer disease.	Estudio transversal. 2018	189 participantes: Sin alteraciones cognitivas 64 % mujeres / 36 % hombres. Media de edad 66,6 años con una DE 8,3 años.	-Imágenes PiB-PET : positivo si deposición de BA cortical > 0,18. - Análisis LCR. - Actigrafía 7-14 días en hogar. - Determinación de genotipo ApoE.	- Grupo PiB + significativamente mayor fragmentación circadiana que grupo PiB-. - Un aumento de la relación p-tau/BA42 se asocio con fragmentación circadiana. - Relación significativa entre el número de siestas y fragmentación circadiana.
Non-Rem Sleep Characteristics Predict Early Cognitive Impairment in an Aging Population .	Estudio transversal de casos y controles. 2019	29 de la cohorte MEMENTO: - 21% DCL amnésico. - 48 % DCL no amnésico. - 31% quejas cognitivas subjetivas. - Media de edad 71 años. - 72,4 % H. 29 controles: cognitivamente sanos - 68,1 años de media. - 72,4 % H.	Un año de seguimiento. Evaluación neuropsicológica T0 y T1 año. Sueño autoinformado - PSG durante dos noches comparándolo con las pruebas cognitivas T0 y T1 año. - Actigrafía durante 3 días.	- WASO media de mayor duración en los participantes con DC o SCC que en los controles. - Se asociaron como factores de riesgo para SSC o DCL la amplitud reducida del huso, potencia delta , potencia theta y potencia sigma durante los períodos de sueño NREM. - Se relaciono puntuaciones del MMSE positivamente con la amplitud del huso EEG durante NREM. - Despertares nocturnos se relacionaron con una mayor degradación de la memoria asociada al sueño.
Sleep architecture and the risk of incident dementia in the	Estudio prospectivo. 2017	321 participantes.	12 años de media de seguimiento. PSG. Verificación de demencia incidente: MMSE.	Durante el seguimiento 32 casos de demencia, 24 de ellos AD. Mayor WASO mayor riesgo de demencia.

community.				
Excessive sleepiness and longer nighttime in bed increase the risk of cognitive decline in frail elderly subjects : The MAPT-sleep study.	Estudio multicéntrico controlado. 2017	479 participantes reclutados del estudio MAPT: - 67,85% F /32,15% M. - 21% ApoE4. - Edad media 74 años.	Seguimiento en un año. Test neurológicos. ESE, Índice de gravedad de Insomnio y cuestionario de Berlín. Determinación antecedentes personales y médicos.	Los participantes con disminución del MMSE y que pasaron más tiempo en cama tuvieron un aumento del TTS y de WASO.
Sleep moderates the relationship between amyloid beta and memory recall.	Estudio Transversal 2018	41 adultos Media de edad 83,37 años. 58% F / 42 % M. PiB- : 22 PiB + : 19 Control: 28 DCL: 13	Imágenes PiB-PET. Test neurológicos. Dispositivo multisensor para evaluar el sueño: una semana. Recolección de antecedentes personales y médicos.	-Menos WASO asociación menos débil entre BA y rendimiento de la memoria. - Relación positiva entre WASO y siestas diurnas que no alcanzo significación. - No relaciones entre el estado de PiB y WASO o TTS.

Palmer K *et al.*⁴⁰ establecieron que aquellos que se despertaron dos o más veces tenían 2,6 veces mas riesgo de deterioro cognitivo (OR ajustado = 2.6; IC 95% = 1.1–6.1).

Tras el estudio de su relación con biomarcadores tempranos mediante pruebas de imagen, se relaciono con mayor atrofia cerebral ($p < 0,001$) debido a la disminución de materia gris³⁴ y con acúmulo de amiloide ($p = 0,05$)⁴¹, ambas presentes en la etapa preclínica de la EA^{34,41}. Por otra parte, los despertares se relacionaron con una mayor degradación de la memoria⁴².

La relación también se estableció con los biomarcadores en LCR, puesto que en personas cognitivamente normales la fragmentación circadiana se relacionó con un aumento de los niveles de p-Tau/BA42 ($B = 0,231$, $p = 0,008$).³⁴

Una de las medidas estudiadas mediante actigrafía es la vigilia después del inicio de sueño, WASO. Un mayor tiempo de WASO se ha relacionado con un mayor riesgo de demencia incidente⁴³ y con una disminución del MMSE ($p < 0,05$)⁴⁴. Además el Wilckens KA *et al.*³⁹ establecieron el efecto modulador de WASO entre el acumulo de BA y el olvido siendo mayor cuanto mayor WASO.

Tiempo total de sueño: TTS.

Tabla 4: resultados sobre el tiempo total de sueño y Alzheimer.

TÍTULO	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Sleep duration, cognitive decline, and dementia risk in older women.	Estudio prospectivo. 2015	7444 mujeres: - edad media 70,1 años. - 38,3 % sueño nocturno < 6 horas. - 25,6 % sueño > 8 horas.	Seguimiento promedio de 7,3 a 7,7 años. Sueño autoinformado durante las 4 últimas semanas. Determinación cognitiva. Evaluación neurológica y neuropsiquiátrica. Casos sospechosos de DCL : TAC y pruebas de laboratorio. Covariables: antecedentes personales y médicos, estilo de vida, síntomas depresivos, insomnio y somnolencia.	802 participantes desarrollaron deterioro cognitivo y 549 DCL o demencia. - Mayor incidencia de DC en participantes que presentaban un sueño menor de 5, 6, 8 horas o mayor de 9 horas vs sueño de 7 horas. - 22%-35% mayor disminución cognitiva en sueño < o = 6 horas o > o = a 8 horas vs sueño de 7 horas.
Association Between Daily Sleep Duration and Risk of Dementia and Mortality in a Japanese Community.	Estudio de cohorte prospectivo. 2018.	1517 participantes: - 667 M/ 850 F. - < 5 h: N= 32 - 5-6.9 h : N= 405 - 7-7.9 h: N= 446 - 8- 8.9 h: N= 522 - > 10 h : N= 92	Seguimiento 8,8 años de media. Evaluación del sueño diaria por cuestionario autoadministrado. Determinación del uso de medicación para el sueño. Determinación de datos personales, estilo de vida y antecedentes médicos.	El desarrollo de EA fue significativamente mayor en sujetos con duraciones diarias de sueño de menos de 5 horas, aquellos entre 8-9.9 y más de 10 horas en comparación con los otros grupos.
Association Between Sleep Characteristics and Incident Dementia Accounting for Baseline Cognitive Status: A Prospective Population-Based Study.	Estudio prospectivo. 2017	11247 participantes: - Media de edad 72,5 años. - Sin demencia al inicio del estudio.	Media de seguimiento 14,3 años. Sueño autoinformado. Evaluación cognitiva. Dx de demencia incidente. Determinación de covariables : antecedentes personales y médicos y uso de medicación para dormir.	- TTC largo relación significativa con un estado cognitivo más bajo. - Estado cognitivo basal no asociación con TTC corta, sueño reparador o ronquidos. - TTC relación en forma de U con demencia incidente.

Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid-β levels.	Estudio experimental. 2017	17 personas: Edad media 54,1 años. Cognitivamente sanos. No TRS.	Dos conjuntos separados en 28 días: Cuestionarios : ESE, PSQI y Stanford. PSG y EEG. Interrupción de SWA. Actigrafía. Análisis LCR.	- No asociación entre cantidad del sueño y BA40.
Reduced slow-wave sleep is associated with high cerebrospinal fluid β42 levels in cognitively normal elderly.	Estudio longitudinal. 2016	36 participantes: cognitivamente sanos. - Edad media 66,9 años. - 47,2% H. - 18 con bajas concentraciones de BA42 en LCR. - 18 con altas concentraciones de BA42 en LCR.	Evaluación de Dx por el centro NYU para la salud cerebral. RM. Análisis LCR. EEG, electrooculográficos (EOG) y un canal electromiográfico. - EES. - Entrevistas clínicas y sueño autoinformado.	No relación entre niveles de BA42 y TTS.
Sleep moderates the relationship between amyloid beta and memory recall.	Estudio Transversal 2018	41 adultos Media de edad 83,37 años. 58% F / 42 % M. PiB- : 22 PiB + : 19 Control: 28 DCL: 13	Imágenes PiB-PET. Evaluación cognitiva. Dispositivo multisensor para evaluar el sueño: una semana. Recolección de antecedentes personales y médicos.	- Siestas diurnas se relacionaron negativamente con el TTS. - No relaciones entre el estado de PiB y WASO o TTS. - Participantes con menor sueño relación positiva más fuerte que aquellos con mayor sueño entre BA y el olvido.
Excessive sleepiness and longer nighttime in bed increase the risk of cognitive decline in frail elderly subjects : The MAPT-sleep study.	Estudio multicéntrico controlado. 2017	479 participantes reclutados del estudio MAPT: - 67,85% F /32,15% M - 21% ApoE4. - Edad media 74 años.	Seguimiento en un año. Pruebas neurológicas. Parámetros de sueño autoinformado. Determinación antecedentes personales y médicos.	- Participantes con reducción en el MMSE (entre 24-36) más tiempo en la cama que aquellos sin reducción. - Los participantes con disminución del MMSE y que pasaron más tiempo en cama tuvieron un aumento del TTS y de WASO.

Las horas totales de sueño han sido estudiadas por el 33,33 % de los artículos presentes en esta revisión, encontrando una relación en forma de U entre las

horas de sueño y el riesgo de EA, tomando como referencia 7 horas de sueño.^{45,46,47}

Sin embargo Ju YES *et al.*⁴⁸ no encontraron relación entre el TTS y los niveles de BA40 ni Varga AW *et al.*⁴⁹ con los niveles de BA42. Tampoco Wilckens Ka *et al.*³⁹ encontraron relación entre TTS y el estado de PiB pero si que el sueño deficiente actuaba como modulador entre BA y el olvido, además si estableció asociación con el sueño diurno el cual tiene relaciones significativas con marcadores de EA como explique anteriormente.

Mediante el análisis de la relación por medio de pruebas cognitivas el TTS se relaciono con un estado cognitivo más bajo y con el MMSE, siendo de puntuaciones más bajas en aquellos con TTS largo.^{44,47}

El efecto del TTS deficiente sobre el riesgo de EA puede deberse al aclaramiento de BA sin embargo la relación para TTS largo es una incógnita.

Trastornos respiratorios del sueño : TRS

Los trastornos respiratorios del sueño (TRS) se caracterizan por patrones anormales de la respiración durante el sueño, incluyendo desde ronquidos severos hasta la obstrucción de las vías respiratorias.^{50,51}

Tabla 5: resultados sobre los TRS y Alzheimer.

TÍTULO	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Sleep-disordered breathing and Alzheimer's disease: A nation cohort study.	Estudio longitudinal al de cohorte 2019	Controles: 3635 Personas con TRS: 727 Desde 40 años a más de 70 años.	Determinación incidencia de EA. Determinación de TRS. Análisis de covariables	Personas con TRS mayor riesgo de EA. Personas con CPAP no mayor riesgo de EA.
Sleep-disordered breathing advances cognitively decline in the elderly.	Estudio longitudinal al retrospectivo 2015	Pacientes reclutados de ADNI: CN, DCL y EA.	Seguimiento 2-3 años. RM y PET. Biomarcadores en LCR. Evaluación clínica y neurológico. Determinación de edad comienzo de síntomas de demencia. Determinación de ApoE4. Determinación de TRS.	Inicio más temprano de demencia en pacientes con TRS. (p<0,01) Edad más temprana de EA en pacientes con TRS (p<0,05) Tratamiento con CPAP igual que controles.

<p>Obstructive sleep apnea is associated with early but possibly modifiable Alzheimer's disease biomarker changes.</p>	<p>Estudio observacional transversal, casos y controles 2017</p>	<p>50 DCS: -Grupo AOS IAH> / h edad :67,96 (8 F 17 M) : 25 -Grupo control IAH< 15/h edad 66,3 (6 f 9 m): 15 -Grupo dx de aos pero tratado bien con CPAP. Edad 66,6 (3 f 7 m):10</p>	<p>Estudiados durante 16 meses: PSG : dos días consecutivos. Análisis de LCR. Pruebas neuropsicológicas. Determinación de antecedentes médicos y personales. Determinación de genotipo ApoE.</p>	<p>Grupo AOS menor cantidad de BA42 respecto a los otros dos grupos. - Relación Tau/BA42 mayor en AOS. - Correlación significativa entre BA42 en LCR y media de SaO2 en AOS. - Relación significativa entre niveles de p-tau y TTS, SE y WASO en el grupo AOS. - Relación significativa SaO2 media y RAVL. - Grupo control y AOS CPAP no mostraron biomarcadores de EA.</p>
---	--	---	--	---

Los estudios que han analizado la influencia de los TRS sobre EA han encontrado una relación significativa ($p < 0,005$)⁵⁰, además los pacientes con TRS presentan una edad más temprana de inicio de EA ($p < 0,005$)⁵¹.

Tras el ajuste de covariables Lee JE *et al.*⁵⁰ estimaron que los pacientes con TRS tienen 1,575 veces más de riesgo de EA (HR: 1,575 IC95%=1,013-2,448), riesgo que aumenta con la edad.

Mediante el estudio de biomarcadores en LCR se encontraron niveles más bajos de BA42 ($p < 0,001$), la cual se relaciono con la media de SaO2, y una mayor relación de Tau/BA42 en pacientes con AOS en comparación con el grupo control y AOS-CPAP.⁵²

Las personas con AOS sufrieron otros trastornos del sueño como un mayor WASO ($p < 0,01$) y un menor sueño REM ($p < 0,01$) respecto al grupo control y CPAP, trastornos relacionados también con la EA.⁵²

Las relaciones de los TRS con EA en fase preclínica no se obtuvieron para aquellos tratados mediante CPAP, por lo que los TRS podrían ser un factor de riesgo para EA tratable.

Trastornos del sueño REM:

Tabla 6: resultados sobre los trastornos del sueño REM y Alzheimer.

TÍTULO	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS.
Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community.	Estudio prospectivo. 2017	321 participantes.	12 años de media de seguimiento. PSG. Verificación de demencia incidente: MMSE.	Durante el seguimiento 32 casos de demencia, 24 de ellos AD. Disminución porcentual de REM asociación con 9% más de riesgo de demencia. Personas con mayor tiempo en REM más tarde desarrollaron demencia. Interacción de ApoE4 en el % de REM al predecir demencia.

Mediante un seguimiento por 12 años Pase MP *et al.*⁴³ establecieron relación entre el sueño REM y el riesgo de demencia. Mediante sus resultados hayo que cada disminución porcentual del sueño REM se asocio con un 9 % más de riesgo de demencia incidente (razón de riesgo: 0,91 IC95%0.86-0,97), por lo que las personas que tienen la mayor parte de su sueño en fase REM tienen menos riesgo de demencia incidente ($r=0,37$, $p= 0,04$). Las personas con una disminución del sueño REM acompañado de una latencia prolongada tendrían mayor riesgo de demencia.

Trastornos del sueño NREM: Onda lenta

Alteraciones durante el sueño NREM se han asociado como factores de riesgo para EA, entre estas alteraciones se incluye la amplitud reducida del huso medido por EEG y alteraciones en su fase de onda lenta.^{42,48,49}

Tabla 7: resultados sobre trastornos del sueño NREM y Alzheimer.

TÍTULO	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Non-Rem Sleep Characteristics Predict Early Cognitive Impairment in an Aging Population	Estudio transversal de casos y controles. 2019	29 de la cohorte MEMENTO: - 21% DCL amnésico. - 48 % DCL no amnésico. - 31% quejas cognitivas subjetivas. - media de edad 71 años.	Un año de seguimiento. Evaluación neuropsicológica T0 y T 1 año. Quejas subjetivas cognitivas. Sueño autoinformado. PSG durante dos noches comparándolo	- Se asociaron como factores de riesgo para SSC o DCL la amplitud reducida del huso, potencia delta , potencia theta y potencia sigma durante los períodos de sueño NREM. - Se relaciono puntuaciones del MMSE positivamente con la amplitud del huso EEG durante NREM.

		- 72,4 % H 29 controles: cognitivamente sanos - 68,1 años de media. - 72,4 % H.	con las pruebas cognitivas T0 y T 1 año. Actigrafía durante 3 días.	
Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid-β levels.	Estudio experimental. 2017	17 personas: Edad media 54,1 años. Cognitivamente sanos. No TRS.	Dos conjuntos separados en 28 días: Cuestionarios : ESE, PSQI y Stanford. PSG. EEG. Interrupción de SWA. Actigrafía. Análisis LCR.	- Interrupción de SWA relación aumento significativo de BA40 y con disminución de BA42/BA40 en LCR. Pero no con YKL-40 ni tau. - Menor eficiencia del sueño rc mayor concentración de tau en LCR.
Reduced slow-wave sleep is associated with high cerebrospinal fluid aβ42 levels in cognitively normal elderly.	Estudio longitudinal. 2016	36 participantes: cognitivamente sanos. - Edad media 66,9 años - 47,2% H Control: 18 Con altas concentraciones de BA42 en LCR: 18 Con bajas concentraciones de BA42: 18.	Evaluación de Dx por el centro NYU para la salud cerebral. RM. Análisis LCR. EEG, electro-oculográficos (EOG) y un canal electromiográfico. EES. Entrevistas clínicas y sueño autoinformado.	Relación inversa significativa entre la duración de SWS y BA42. Correlación inversa significativa entre duración de SWS y la edad y entre SWS y WASO. Correlación significativa entre BA42 y % de corridas de SWS en < 3 minutos. SWS relación con eficiencia del sueño. No asociación de SWS y niveles de BA40 y Tau. SWS más fragmentado en personas con BA42 alto.

Durante los periodos del sueño NREM la amplitud reducida de la potencia delta (onda lenta), potencia theta y potencia sigma fue asociada por Taillard J *et al.*⁴² como un factor de riesgo para deterioro cognitivo ($p < 0,05$) ya que se relaciono con una puntuación disminuida del MMSE.

Por otra parte el estudio de la onda lenta (SWS) se ha relacionado con diferentes biomarcadores, en LCR los niveles de BA42 se relacionaron de forma inversa con la duración ($r = -0.35$, $P < 0.05$) y de manera directa con el porcentaje de corridas de SWS ($r = 0.42$, $P = 0.01$), por lo que personas cognitivamente sanas con niveles altos de BA42 tenían un sueño NREM más fragmentado y en más números de episodios que aquellos con niveles bajos de BA42 ($p < 0,01$). Dichas alteraciones se ven relacionadas con una mayor edad ($p < 0,05$).⁴⁹

Una noche de interrupción de la actividad de onda lenta se relaciono con un aumento de los niveles de BA40 ($p=0,009$) y de BA42 y su interrupción prolongada con un aumento de t-tau ($p=0,042$).⁴⁸

Las alteraciones comentadas de la onda lenta son percibidas en el individuo como un sueño de menor calidad y de menor duración, por lo que este tipo de quejas podrían ser un marcador temprano de posible riesgo de EA.^{48,49}

4. CONCLUSIONES:

En base a los objetivos planteados en la presente revisión bibliográfica y tras el análisis de los resultados obtenidos se han extraído las siguientes conclusiones:

1. La somnolencia diurna excesiva, la fragmentación del sueño, los trastornos respiratorios del sueño, el tiempo total de sueño en forma de U y los trastornos de las fases REM y NREM del sueño parecen ser posibles síntomas tempranos de EA en personas cognitivamente sanas.
2. Los trastornos del sueño se relacionaron con la EA debido a la interacción existente entre ellos y las pruebas diagnósticas de la EA: pruebas de imagen, biomarcadores en LCR y pruebas cognitivas.
3. No se ha encontrado la forma en la que están relacionados dichos trastornos con la EA, pero si que el tratamiento temprano de los trastornos del sueño disminuye el riesgo futuro de EA.

Limitaciones del estudio:

Debido a la situación excepcional causada por el Covid-19 la información reclutada para esta revisión se obtuvo únicamente de forma online, viéndose limitada a su vez por el acceso restringido a algunos estudios.

Líneas de investigación futura:

Las líneas de investigación futuras deberían estar centradas en investigar la forma en la que los trastornos del sueño y la EA están relacionados.

5. BIBLIOGRAFÍA:

1. Salud OMS. Demencia [Internet]. OMS: 2019 [citdo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
2. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia. 2018;14(3):367-429.

3. Llibre Guerra JJ, García Arjona L, Díaz Marante JP. Demencias y enfermedad de Alzheimer un recorrido por la historia. *GerolInfo*. 2014;9(1).
4. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali C, Wu Y, Prina M. Informe Mundial sobre el Alzheimer 2015. Las consecuencias de la demencia: Análisis de prevalencia, incidencia, coste y tendencias. *Alzheimer's Disease International (ADI)*, Londres; 2015.
5. Garre-Olmo J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Rev Neurol*. 2018;66(11):377-86.
6. Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina AM, Winblad B, et al. The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's & Dementia*. 2017;13(1):1-7.
7. Estadística INE. Defunciones según la causa de muerte [Internet]. Instituto Nacional de Estadística: 2018 [citado 2020]. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/edcm_2018.pdf.
8. Gra Menéndez S, Padrón Pérez N, Llibre Rodríguez JdJ. Péptido beta amiloide, proteína Tau y enfermedad de Alzheimer. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2002;21(4):253-61.
9. Carvajal Carvajal C. Biología molecular de la enfermedad de Alzheimer. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2016;33(2):104-22.
10. Laurent C, Buee L, Blum D. Tau and neuroinflammation: What impact for Alzheimer's Disease and Tauopathies? *Biomed J*. 2018;41(1):21-33.
11. Walton EL. For better or worse: Immune system involvement in Alzheimer's Disease. *Biomed J*. 2018;41(1):1-4.
12. Armstrong RA. What causes alzheimer's disease? *Folia Neuropathol*. 2013;51(3):169-88.
13. von Bernhardt R. Mecanismos neurobiológicos de la enfermedad de Alzheimer. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*. 2005;43(2):123-32.
14. Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016;8(6):595-608.
15. Riedel BC, Thompson PM, Brinton RD. Age, APOE and sex: triad of risk of Alzheimer's disease. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2016;160:134-47.

16. Garzón P, Johanna S, Camacho M, Tapiero L, Andrea J, Reina KD. Características cognitivas y oculares en enfermedad de Alzheimer. *Nova*. 2018;16(29):101-14.
17. Alzheimer's Association. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2020;16:391-460.
18. Chrem Mendez P, Surace E, Bérghamo Y, Calandri I, Vazquez S, Sevlever G, et al. Biomarcadores de enfermedad de Alzheimer. Dónde estamos y hacia dónde vamos. *Revista Medicina*. 2019;79(6).
19. García-Alberca J, Muñoz JL, Torres MB. Sintomatología neuropsiquiátrica y conductual en la enfermedad de Alzheimer. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38(4):212-22.
20. Zhao Q-F, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Tan M-S, Tan L, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2016;190:264-71.
21. Peter-Derex L, Yammine P, Bastuji H, Croisile B. Sleep and Alzheimer's disease. *Sleep medicine reviews*. 2015;19:29-38.
22. Salami O, Lyketsos C, Rao V. Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(8):771-82.
23. Havekes R, Heckman PR, Wams EJ, Stasiukonyte N, Meerlo P, Eisel UL. Alzheimer's disease pathogenesis: The role of disturbed sleep in attenuated brain plasticity and neurodegenerative processes. *Cellular signalling*. 2019:109420.
24. Lira D, Custodio N. Los trastornos del sueño y su compleja relación con las funciones cognitivas. *Revista de Neuro-Psiquiatría*. 2018;81(1):20-8.
25. Kondratova AA, Kondratov RV. The circadian clock and pathology of the ageing brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012;13(5):325-35.
26. Bliwise DL. Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. *Clinical cornerstone*. 2004;6(1):S16-S28.
27. Spinedi E, Cardinali DP. Neuroendocrine-metabolic dysfunction and sleep disturbances in neurodegenerative disorders: Focus on Alzheimer's Disease and melatonin. *Neuroendocrinology*. 2019;108(4):354-64.
28. Guarnieri B, Sorbi S. Sleep and cognitive decline: a strong bidirectional relationship. It is time for specific recommendations on routine assessment and

the management of sleep disorders in patients with mild cognitive impairment and dementia. *European neurology*. 2015;74(1-2):43-8.

29. Okuda S, Tetsuka J, Takahashi K, Toda Y, Kubo T, Tokita S. Association between sleep disturbance in Alzheimer's disease patients and burden on and health status of their caregivers. *Journal of neurology*. 2019;266(6):1490-500.

30. Barrera-López FJ, López-Beltrán EA, Baldivieso-Hurtado N, Maple-Alvarez IV, López-Moraila MA, Murillo-Bonilla LM. Diagnóstico actual de la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Medicina Clínica*. 2018;2(2):57-73.

31. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology*. 2010;9(11):1118-27.

32. Burke SL, Hu T, Spadola CE, Burgess A, Li T, Cadet T. Treatment of Sleep Disturbance May Reduce the Risk of Future Probable Alzheimer's Disease. *Journal of aging and health*. 2019;31(2):322-42.

33. Benedict C, Byberg L, Cedernaes J, Hogenkamp PS, Giedratis V, Kilander L, et al. Self-reported sleep disturbance is associated with Alzheimer's disease risk in men. *Alzheimer's & Dementia*. 2015;11(9):1090-7.

34. Branger P, Arenaza-Urquijo EM, Tomadesso C, Mezenge F, André C, De Flores R, et al. Relationships between sleep quality and brain volume, metabolism, and amyloid deposition in late adulthood. *Neurobiology of aging*. 2016;41:107-14.

35. Carvalho DZ, Knopman DS, Boeve BF, Lowe VJ, Roberts RO, Mielke MM, et al. Association of excessive daytime sleepiness with longitudinal β -amyloid accumulation in elderly persons without dementia. *JAMA neurology*. 2018;75(6):672-80.

36. Sprecher KE, Bendlin BB, Racine AM, Okonkwo OC, Christian BT, Kosciak RL, et al. Amyloid burden is associated with self-reported sleep in nondemented late middle-aged adults. *Neurobiology of aging*. 2015;36(9):2568-76.

37. Spira AP, An Y, Wu MN, Owusu JT, Simonsick EM, Bilgel M, et al. Excessive daytime sleepiness and napping in cognitively normal adults: associations with subsequent amyloid deposition measured by PiB PET. *Sleep*. 2018;41(10):zsy152.

38. Sprecher KE, Kosciak RL, Carlsson CM, Zetterberg H, Blennow K, Okonkwo OC, et al. Poor sleep is associated with CSF biomarkers of amyloid pathology in cognitively normal adults. *Neurology*. 2017;89(5):445-53.
39. Wilckens KA, Tudorascu DL, Snitz BE, Price JC, Aizenstein HJ, Lopez OL, et al. Sleep moderates the relationship between amyloid beta and memory recall. *Neurobiology of aging*. 2018;71:142-8.
40. Palmer K, Mitolo M, Burgio F, Meneghello F, Venneri A. Sleep disturbance in mild cognitive impairment and association with cognitive functioning. A case-control study. *Frontiers in aging neuroscience*. 2018;10:360.
41. Musiek ES, Bhimasani M, Zangrilli MA, Morris JC, Holtzman DM, Ju Y-ES. Circadian rest-activity pattern changes in aging and preclinical Alzheimer disease. *JAMA neurology*. 2018;75(5):582-90.
42. Taillard J, Sagaspe P, Berthomier C, Brandewinder M, Amieva H, Dartigues J-F, et al. Non-REM sleep characteristics predict early cognitive impairment in an aging population. *Frontiers in neurology*. 2019;10.
43. Pase MP, Himali JJ, Grima NA, Beiser AS, Satizabal CL, Aparicio HJ, et al. Sleep architecture and the risk of incident dementia in the community. *Neurology*. 2017;89(12):1244-50.
44. Gabelle A, Gutierrez L-A, Jaussent I, Navucet S, Grasselli C, Bennys K, et al. Excessive sleepiness and longer nighttime in bed increase the risk of cognitive decline in frail elderly subjects: the MAPT-sleep study. *Frontiers in aging neuroscience*. 2017;9:312.
45. Chen J-C, Espeland MA, Brunner RL, Lovato LC, Wallace RB, Leng X, et al. Sleep duration, cognitive decline, and dementia risk in older women. *Alzheimer's & Dementia*. 2016;12(1):21-33.
46. Ohara T, Honda T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Hirakawa Y, et al. Association between daily sleep duration and risk of dementia and mortality in a Japanese community. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2018;66(10):1911-8.
47. Bokenberger K, Ström P, Dahl Aslan AK, Johansson AL, Gatz M, Pedersen NL, et al. Association between sleep characteristics and incident dementia accounting for baseline cognitive status: a prospective population-

based study. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2017;72(1):134-9.

48. Ju Y-ES, Ooms SJ, Sutphen C, Macauley SL, Zangrilli MA, Jerome G, et al. Slow wave sleep disruption increases cerebrospinal fluid amyloid- β levels. *Brain*. 2017;140(8):2104-11.

49. Varga AW, Wohlleber ME, Giménez S, Romero S, Alonso JF, Ducca EL, et al. Reduced slow-wave sleep is associated with high cerebrospinal fluid A β 42 levels in cognitively normal elderly. *Sleep*. 2016;39(11):2041-8.

50. Lee JE, Yang SW, Ju YJ, Ki SK, Chun KH. Sleep-disordered breathing and Alzheimer's disease: A nationwide cohort study. *Psychiatry research*. 2019;273:624-30.

51. Osorio RS, Gumb T, Pirraglia E, Varga AW, Lu S-e, Lim J, et al. Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology*. 2015;84(19):1964-71.

52. Liguori C, Mercuri NB, Izzi F, Romigi A, Cordella A, Sancesario G, et al. Obstructive sleep apnea is associated with early but possibly modifiable Alzheimer's disease biomarkers changes. *Sleep*. 2017;40(5):zsx011.