

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en Enfermedad de Alzheimer en Hospital Clínico Herminda Martín de Chillán, Chile

Prevalence of cardiovascular risk factors in Alzheimer's disease in Herminda Martín Clinical Hospital of Chillán, Chile

Rodolfo Mena Holtman¹, Joaquín Vidal Castillo¹, Maximiliano Cuadra Amaro², Sebastián Iglesias Vargas².

Recibido el 27 de Julio de 2020.

Aceptado el 19 de Septiembre de 2020.

Correspondencia: Rodolfo Mena Holtman

Correo: rmena@medicina.ucsc.cl

Dirección: Sargento Aldea 562, Departamento 506, Chillán, Chile.

Número: +56997647458

Los autores declaran no tener conflictos de intereses en relación a este artículo. Sin fuentes de financiamiento.

RESUMEN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo de causa incierta que afecta progresivamente las capacidades intelectuales, memoria, juicio y la conciencia. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tales como Hipertensión arterial o diabetes mellitus se asocian consistentemente con mayor riesgo de desarrollar demencia vascular, mixta y EA. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de FRCV en pacientes adultos mayores con EA, pertenecientes al policlínico del Hospital Clínico Herminda Martín (HCHM) entre los años 2012 al 2016. **Materiales y métodos:** Se recopiló fichas clínicas de 42 pacientes con EA, 39 cumplieron con los criterios de inclusión. Se calculó la prevalencia de siete FRCV considerados en el estudio. **Resultados:** Del total de pacientes, 56.4% fueron mujeres y 43,6% hombres. La prevalencia de presión arterial alta en la población fue 77%, hiperglicemia fue de un 38%, pacientes con índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 Kg/m² fueron un 15%, dislipidemia fue de un 26%. La prevalencia de Evento Cardiovascular Mayor fue de un 33,3%. Tabaquismo y consumo de alcohol, sus prevalencias fueron de 10,2% y 15,3% respectivamente. **Conclusión:** De los FRCV medidos, el más prevalente en EA es la presión arterial alta, por lo tanto, la implicancia que puede tener una intervención temprana sobre la esta y los otros FRCV estudiados, en la incidencia y la prevalencia de la EA sería de gran importancia para la prevención primaria de la enfermedad y/o determinar mejores tratamientos.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Alzheimer, Demencia, Deterioro cognitivo, Presión arterial elevada.

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder of uncertain cause that progressively affects intellectual abilities, memory, impoverishment of judgment and self-awareness, one's own situation and ability. Vascular risk factors such as hypertension or diabetes mellitus are consistently associated with an increased risk of developing not only vascular dementia or mixed dementia, but also AD. **Objective:** To determine the prevalence of cardiovascular risk factors in elderly patients with AD, belonging to the polyclinic of the Clinical Hospital Herminda Martín (HCHM) between 2012 and 2016. **Materials and methods:** Clinical records of 42 patients with disease were collected of Alzheimer's, 39 met the inclusion and exclusion criteria. The prevalence of seven cardiovascular risk factor considered in the study were calculated. **Results:** Of the total patients, 56.4% were women and 43.6% men. The prevalence of high blood pressure in the population was 77%, of hyperglycemia was 38%, patients with BMI > 30 Kg / m² were 15%, dyslipidemia was 26%, the prevalence of major cardiovascular event was 33%. Smoking and alcohol consumption, their prevalences were 10.2% and 15.3% respectively. **Conclusion:** Of the cardiovascular risk factors measured, the most prevalent in AD is high blood pressure, therefore, the implication that an early intervention on high blood pressure and the other measured CV risk factors may have on the incidence and the prevalence of Alzheimer's disease would be of great importance for primary prevention or determine better treatments.

KEYWORDS: Alzheimer's disease, Dementia, Cognitive Dysfunction, Hypertension.

(1) Interno de Medicina de la Universidad Católica de la Santísima Concepción, Chillán, Chile.

(2) Médico cirujano, Servicio de Neurología y Neurocirugía, Hospital Clínico Herminda Martín de Chillán, Facultad de Medicina, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Chillán, Chile.

INTRODUCCIÓN

La demencia puede considerarse una enfermedad crónica no transmisible y como tal se asocia a discapacidad, dependencia y morbimortalidad. Estas afectan a entre un 5% y un 10% de la población mayor de 65 años, y entre un 20% y un 30% de las personas mayores de 85 años. Se estima que actualmente en Chile, el 1,06% de la población total país presenta algún tipo de demencia. La Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 reportó que 10,4% de los adultos mayores presentan un deterioro cognitivo y 4,5% de adultos mayores presenta deterioro cognitivo asociado a discapacidad, que alcanza a 16% en los de 80 años y más (1). Es importante señalar que la mayor prevalencia de demencia en Chile se ubica en niveles socioculturales bajos y en población rural, los que podrían considerarse como determinantes sociales de la enfermedad. La etiología y patogenia de la demencia es múltiple, las causas más frecuentes son la enfermedad de Alzheimer y las enfermedades cerebro vasculares (2). La EA es un trastorno neurodegenerativo de causa incierta que afecta progresivamente las capacidades intelectuales, entre las que se incluye el deterioro de la memoria, el empobrecimiento del juicio y de la conciencia de sí mismo, de la propia situación y capacidad. Afecta también la vida emocional de la persona, con labilidad emocional y/o irritabilidad, apatía, egocentrismo. Todo lo anterior determina una menor capacidad de rendimiento social y laboral en comparación con la actividad previa del sujeto (3).

Si bien existen tratamientos disponibles que pueden mejorar algunos síntomas de la enfermedad, no existe una cura o terapia modificadora actualmente disponible, y la enfermedad inevitablemente progresa en todos los pacientes. (3)

Según la OMS un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión (2). Siempre se había pensado en los factores de riesgo vascular como los causantes de la demencia vascular, mientras que la enfermedad de Alzheimer estaría condicionada por otros factores degenerativos de incierta definición. En los últimos años una serie de estudios está poniendo de relieve la importancia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos como factores de riesgo también de la enfermedad de Alzheimer. Factores de riesgo cardiovascular tales como hipertensión arterial o diabetes mellitus se asocian de manera consistente con mayor riesgo de desarrollar no solo demencia vascular o demencia mixta, sino que también enfermedad de Alzheimer (4).

La presente investigación tiene como objetivo el determinar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes adultos mayores con Enfermedad de Alzheimer, con enfoque en la población abarcada por el Hospital Clínico Herminda Martín de Chillán (Chile) entre los años 2012 y 2016. Esta investigación permitirá establecer relaciones y el riesgo relativo de cada factor aislado en el desarrollo del deterioro cognitivo y la Enfermedad de Alzheimer en estudios posteriores.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio observacional de tipo transversal donde se incluyeron 39 de un total 46 pacientes en control en Consultorio Adosado de Especialidades (CAE) del Hospital

clínico Herminda Martín (HCHM) por diagnóstico de EA según CIE 10, durante el periodo 2012-2016. Dentro de estos se encuentran los pacientes con: Enfermedad de Alzheimer de establecimiento tardío (habitualmente después de los 65 años) y Enfermedad de Alzheimer sin especificar.

Criterios de inclusión:

- Adulto Mayor (mayor o igual a 65 años).
- Pacientes que cursen con Enfermedad de Alzheimer y posean al menos un factor de riesgo cardiovascular, en control en policlínico Neurología en HCHM.
- Pacientes en control en CAE por diagnóstico CIE 10 en Hospital Clínico Herminda Martín.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que a la fecha de recopilación de datos estén fallecidos.
- Pacientes con Enfermedades cardiovasculares de origen congénito, hereditario o secundario.

Tras la aprobación del comité de ética científico (CEC) del Hospital Clínico Herminda Martín de Chillán, se realizó la recopilación de información a través de las fichas clínicas de los pacientes con la ayuda de un instrumento: Hoja de recopilación de datos. Los variables a considerar en estos pacientes fueron:

- **Enfermedad de Alzheimer:** Patología neurodegenerativa, que se manifiesta con deterioro cognitivo y trastorno conductuales (4). Diagnóstico CIE 10.
- **Presión arterial (PA) alta :** PA sistólica ≥ 120 y/o PA diastólica ≥ 80 mm Hg, o bajo tratamiento con antihipertensivos (5).
- **Hiperglicemia:** Glicemia al azar > 200 mg/dl en cualquier momento del día. Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl. Glucemia ≥ 200 mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa 75 mg.
- **Obesidad:** Índice de masa corporal (IMC) $\geq 30,4$. (5)
- **Dislipidemia:** Colesterolemia ≥ 200 mg/dl (5.2 mmol/l), o trigliceridemia ≥ 150 mg/dl (1.7 mmol/l), o bajo tratamiento con hipolipemiantes. (5)
- **Evento cardiovascular mayor:** Como enfermedades cardiovasculares se investigaron antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho o enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular, referidas por el encuestado como diagnosticadas por un médico. (5) (6)
- **Tabaquismo:** Ha fumado al menos un cigarro en los últimos 6 meses. (6)
- **Consumo de Alcohol:** Ha consumido >1 bebida al día en mujeres y >2 en hombres. (5) (6)
- Tras la recopilación de datos se calculó la prevalencia de cada variable de manera independiente, y además, la asociación de Enfermedad de Alzheimer y la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular descritos anteriormente.

RESULTADOS

De un total de 46 pacientes adultos mayores con diagnósticos de EA de establecimiento tardío (habitualmente después de los 65 años) o EA sin especificar, en control al año 2016 en Consultorio Adosado de Especialidades (CAE) de Neurología del HCHM, se recopilaron 42 fichas clínicas, de las cuales 2 pacientes del estudio estaban fallecidos, al ser criterio

de exclusión, no se incluyeron sus datos. También se excluyó la ficha de una paciente la cual fue incluida dentro del total de pacientes con registro de controles en el CAE de Neurología por diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer, sin embargo, al análisis de la ficha clínica esta no presentaba diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, la muestra final fue de 39 participantes del estudio.

Del total de participantes, hubo una distribución por sexo de 22 mujeres (56,4%) y 17 hombres (43,6%) (Figura 1), con una edad promedio de 77 años. La prevalencia de presión arterial alta en la población estudiada fue de un 77%, mientras que se observó que una mayor distribución de esta condición se presenta en mujeres con un 43,5% del total de la población estudiada. La prevalencia de hiperglicemia fue de un 38%, en cuyo grupo se presentó mayormente en mujeres con un 15,3%. En cuanto a la variable IMC mayor o igual a 30,4 Kg/m², presentó una prevalencia de un 15%, en este caso con mayor cantidad de obesos de sexo masculino con un 10,25% del total. La variable dislipidemia mostró una prevalencia de 26% también con mayor cantidad de hombres dislipidémicos en un 25,6% del total. La prevalencia de evento cardiovascular mayor fue de un 33,3% mayormente en hombres con un 20,5% del total. Las tres últimas variables estudiadas son: tabaquismo, consumo de alcohol y obesidad, sus prevalencias fueron de 10,2%, 15,3% y 15% respectivamente observándose mayor prevalencia de estas tres variables en sexo masculino. Resultados tabulados en Figuras 2 y 3.

Distribución por sexo de pacientes con Enfermedad de Alzheimer atendidas en el HCHM

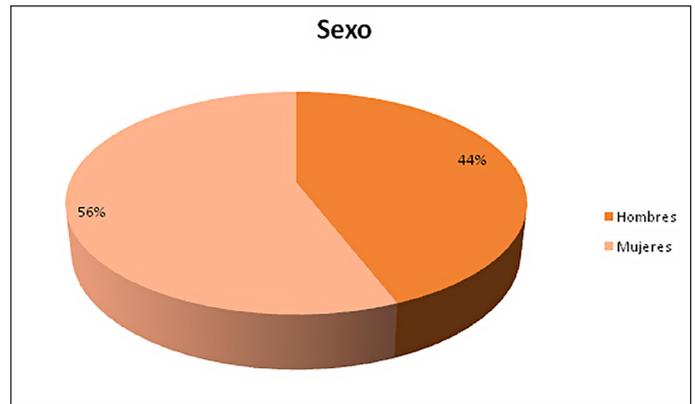


Figura 1: Porcentaje de pacientes de sexo masculino y femenino que poseen Alzheimer y se atienden en el Policlínico de Neurología de HCHM. De un total de 39 pacientes, un 56% corresponde a pacientes de sexo femenino y un 44% a sexo masculino.

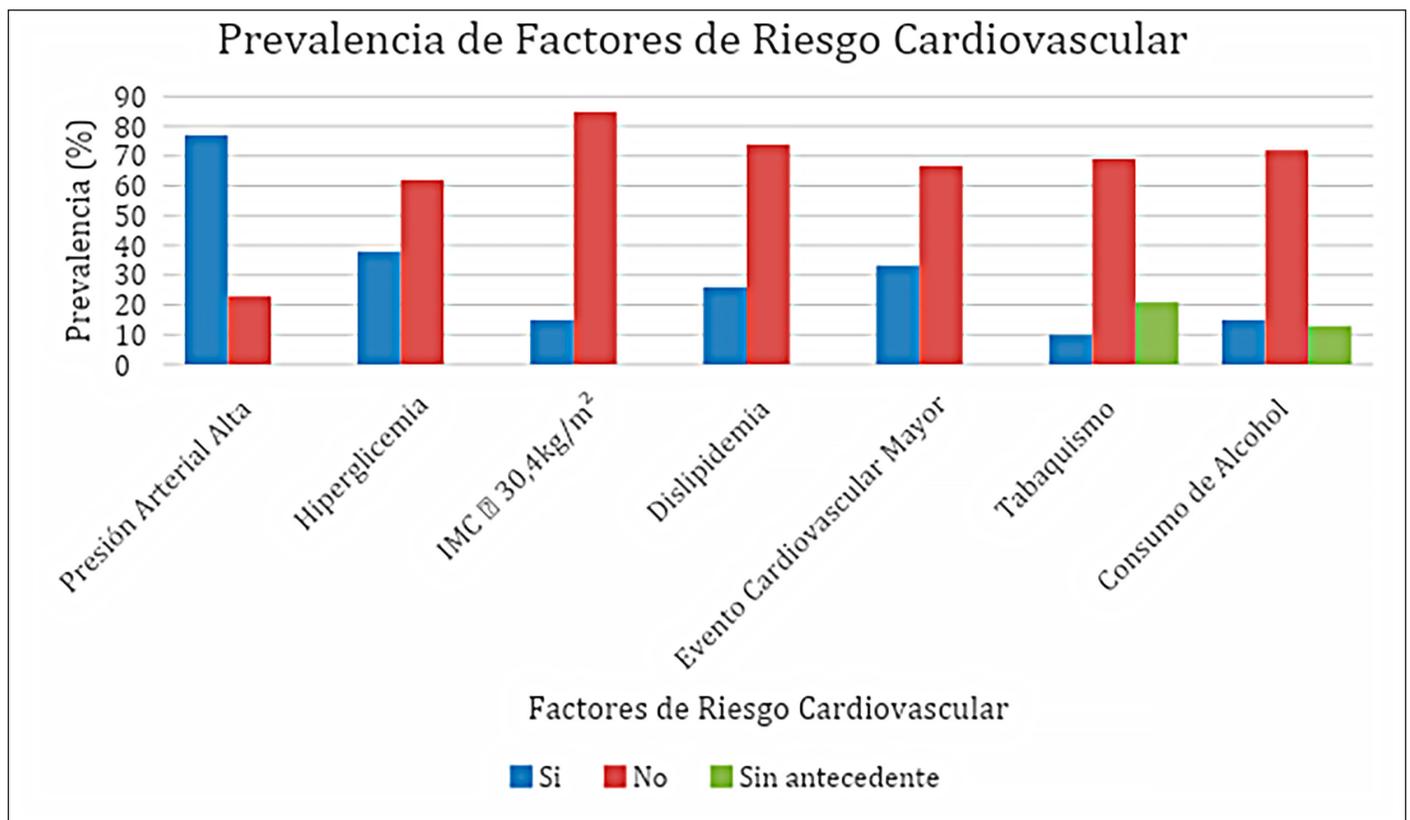
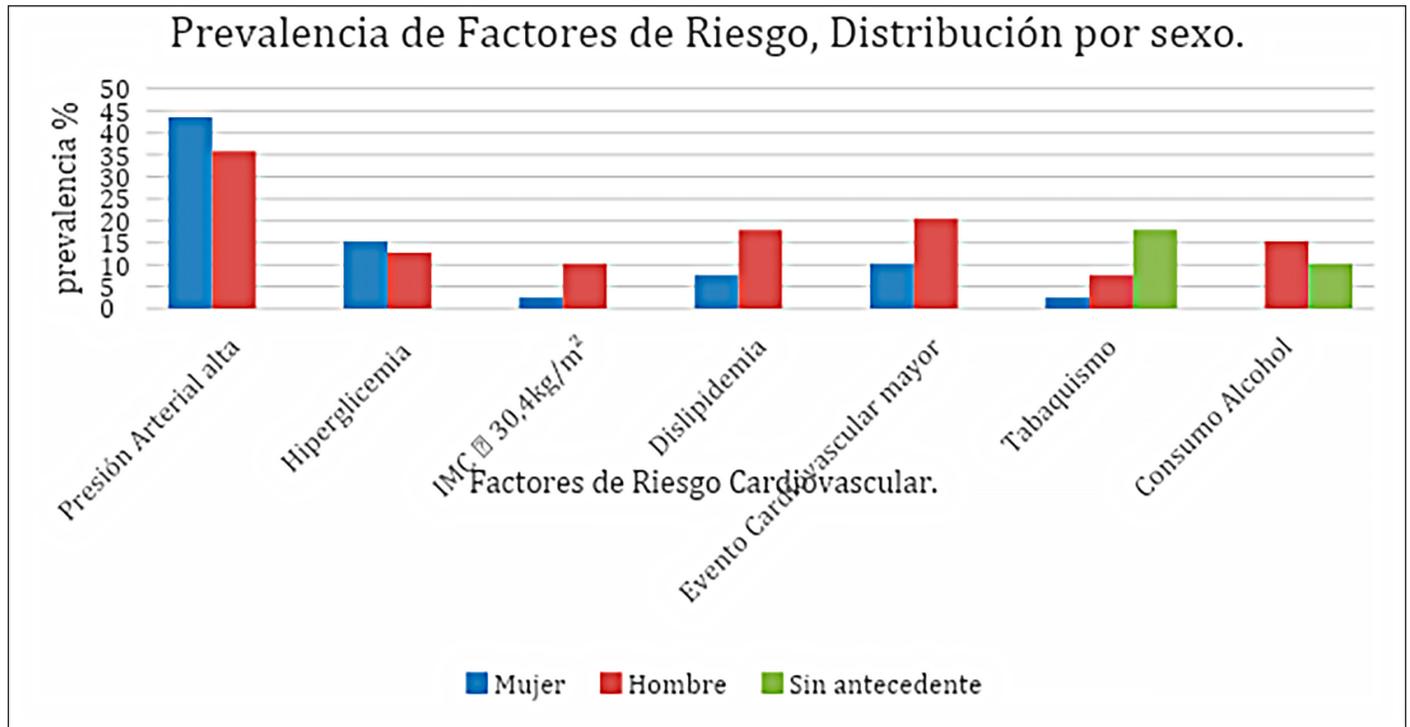


Figura 2: Prevalencia general de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con Alzheimer atendidos en el policlínico de neurología del HCHM. Del total de pacientes, un 77% posee hipertensión arterial. Un 38% cursa con hiperglicemia crónica. Un 15% de los pacientes posee un IMC \geq 30,4 Kg/m². 26% de los pacientes cursa con dislipidemia. 33,3% de los pacientes tienen antecedente de haber cursado con un Evento cardiovascular mayor. El 10% consume tabaco y un 15% bebe alcohol.

Figura 3: Prevalencia de Factores de riesgo cardiovascular y su distribución por sexo. Distribución por sexo de la prevalencia de Factores de Riesgo Cardiovascular en pacientes con Alzheimer, con control en CAE neurología. La mayor prevalencia observada en las pacientes mujeres fueron presión arterial alta e hiperglicemia con un 43,5% y 15,3% respectivamente. Por otro lado en el sexo masculino se observó mayor prevalencia de IMC $\geq 30,4$ kg/m² (10,25%), Dislipidemia (17,9%), Evento cardiovascular mayor (20,5%) tabaquismo (7,69%) y consumo de alcohol (10,25%).



DISCUSIÓN

Los factores de riesgo CV clásicos tales como hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes, tabaquismo, obesidad y sedentarismo, continúan siendo los de mayor impacto en la enfermedad cardiovascular (10). Es de vital importancia la implementación de programas de prevención primaria, especialmente en patologías asociadas a la demencia y la EA, en las que actualmente se puede reconocer una relación entre estos factores de riesgo y el desarrollo de la enfermedad.

Entre los factores de riesgo cardiovascular, existen mayores y menores; y entre estos podemos encontrar también modificables y no modificables. Los factores de riesgo mayores no modificables medidos en este estudio serían edad (hombres y mujeres mayor o igual a 65 años), sexo y evento cardiovascular mayor. Los criterios mayores modificables son la dislipidemia, tabaquismo, e hipertensión (5). Entre los últimos se incluye diabetes, pero en el estudio fue medida la hiperglicemia como factor de riesgo y no la diabetes en sí.

El haber tenido un evento cardiovascular mayor previo, provoca que deba ser clasificado como paciente con riesgo cardiovascular alto, sin necesidad de otros factores de riesgo, por esto, su gran importancia. La prevalencia de este fue de 33,3% con predominio masculino de un 20,5% del total, sexo que también se encuentra relacionado con una mayor probabilidad de presentar un evento cardiovascular posterior.

Los hombres tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria. Las mujeres por lo general no se ven afectadas por esta enfermedad hasta después de la menopausia, lo que se atribuye a una disminución en los niveles de estrógenos y a un aumento de los

lípidos en la sangre. La distribución por sexo del estudio fue de 22 mujeres (56,4%) y 17 hombres (43,6%). En el año 2003 se realizó el Estudio RICAR que evaluó los FRCV de 12.190 personas chilenas, sanas, entre 30 y 80 años, representativas de riesgo CV nacional, con edad promedio $47,6 \pm 12$ años, 51,5% mujeres y 48,5% hombres (8), por lo que los resultados obtenidos de la muestra estudiada serían concordantes en su proporcionalidad con los resultados a nivel país.

De acuerdo con los resultados obtenidos, entre los FRCV medidos, podemos observar que el más prevalente es la presión arterial alta, destacando al género femenino con una prevalencia de 43,50%, en comparación con el grupo masculino quienes obtuvieron un 35,80%. Estos resultados son similares al estudio realizado por la ENS 2009-2010, donde destaca la alta tasa de hipertensos en la población adulta mayor, siendo esta de 75% (1), del mismo modo, la asociación de HTA y EA, así como otro tipo de demencias, concuerda con trabajos como el de Goldstein et al., Vega-Quintana et al. y Pedraza et al. quienes encontraron evidencia de una relación estadística significativa entre HTA y deterioro cognitivo (7)(11)(14). Es probable que la hipertensión incremente el riesgo de demencia en parte por aumentar el riesgo de accidente cerebrovascular y demencia por infarto múltiple, lo que cobra importancia al no encontrar en nuestro estudio relación causal con HTA. Esta relación entre presión arterial alta y EA tiene importantes implicancias para considerar en los procesos de prevención primaria y secundaria en el desarrollo de demencias o EA.

En el estudio de Peila et al. se relaciona a la diabetes mellitus con la aparición de demencia (RR 1.5 [IC95%: 1.01-2.2]), enfermedad de Alzheimer (1.8 [1.1-2.9]) y demencia vascular (2.3 [1.1-5.0]). En nuestro estudio no encontramos

asociación estadística, de todas formas, se debe tener en cuenta que la diabetes mellitus es un trastorno metabólico complejo que concomitante con otros factores de riesgo, como HTA y enfermedad vascular aterosclerótica, al igual que con factores modificables, todo esto puede favorecer la asociación entre diabetes y demencia. (12)(13)

Otro importante FRCV es el tabaquismo, que según el MINSAL destaca a Chile como uno de los países con mayor incidencia, con una tasa entre 33,3%, en comparación con el resto de países de América (9). El tabaco acelera la atrofia cerebral, reduce la perfusión, aumenta el estrés oxidativo y ocasiona infartos silenciosos e inflamación. En autopsias de fumadores se ha observado menos placas seniles pero más cambios neurofibrilares. Fumar se asocia a mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer, con un OR 1,59 en fumadores activos, en 23 estudios prospectivos. En otros estudios longitudinales de incidencia el fumar incrementa el riesgo de demencia y EA (10). Sin embargo, en nuestro estudio la mayor parte de la muestra no tiene hábito tabáquico. De todas formas, se plantea que se debiese tratar en atención primaria y secundaria la prevención y la disminución de este hábito nocivo.

En cuanto al consumo de alcohol, varios estudios han indicado que el consumo de grandes cantidades de alcohol tiene un efecto neurotóxico. Por otro lado, el consumo ligero a moderado parece asociarse con una disminución del riesgo de cardiopatía coronaria, accidente cerebrovascular isquémico y mortalidad total, tanto en hombres como en mujeres de edad avanzada. Dado que cada vez hay más pruebas de que las enfermedades vasculares se asocian con el deterioro cognitivo y la demencia, dicho consumo también podría reducir el riesgo de demencia en general, y de enfermedad de Alzheimer en particular (10). En este estudio se observa una baja proporción de consumo de alcohol, lo cual podría asociarse a este efecto protector, pero no se puede llegar a una conclusión debido a falta de información sobre cantidad y tipo de alcohol consumido. La implicancia del colesterol en la patogénesis de la EA sigue siendo controvertido. Varios estudios que exploraron la asociación entre los lípidos y la demencia indican un efecto nocivo de la dislipidemia sobre el riesgo

de sufrir EA. El tejido adiposo se comporta como un órgano endocrino, metabólicamente activo, que secreta múltiples citoquímicos proinflamatorios, hormonas y factores de crecimiento, que pueden atravesar la barrera hematoencefálica y llegar a afectar el tejido nervioso (10). Sin embargo, la evidencia contradictoria proviene de estudios epidemiológicos que muestran una asociación no bien establecida entre la dislipidemia y EA, lo mismo que refleja este estudio, al observar que un pequeño grupo de pacientes que padece EA presentan dislipidemia. Del mismo modo, teniendo en cuenta la presencia de tejido adiposo, se debe considerar, además, que la obesidad y el sobrepeso incrementan el riesgo de hipertensión arterial, diabetes e hipercolesterolemia, por tanto, este pudiera ser el mecanismo por el cual la obesidad incrementa el riesgo de demencia en la edad tardía, en nuestro estudio la prevalencia de esta variable fue de un 15%, una baja proporción, pero teniendo en cuenta la asociación con otros FRCV es importante que esta sea controlada.

Dentro de las posibles limitaciones del estudio se encuentra la no precisión del tiempo de evolución de los FRCV, la posibilidad de no tener registro de cada variable evaluada, y la no entrega de la totalidad de fichas de pacientes con EA.

En conclusión, según el estudio realizado, de todos los factores de riesgo cardiovascular analizados, el más prevalente y que podría tener una mayor relación con la EA es la presión arterial alta, pero, el porcentaje de presión arterial elevada es similar al de la población general del adulto mayor, por tanto, no se puede demostrar una asociación directa, pero sí, debemos tener en cuenta que la HTA está asociado a distintos tipos de demencias, por tanto, no se debe descartar la posible asociación con la EA. Por otro lado, todos los pacientes estudiados presentaban al menos uno de los otros FRCV evaluados, por lo tanto, la implicancia que puede tener una intervención temprana sobre los distintos FRCV medidos, en la incidencia y la prevalencia de la EA y de otras demencias son de enorme importancia para la salud pública, ya que se podrá planificar la prevención, el tratamiento integral de la enfermedad, y además servirá como antecedente para futuros estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de salud Chile. Encuesta nacional de salud ENS Chile 2009-2010. [Online]; 2010 [Citado 21 de Septiembre del 2020]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>
2. Ministerio de salud Chile. Plan Nacional de Demencias 2017. [Online]; 2017. [Citado 9 Septiembre del 2020]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/PLAN-DE-DEMENCIA.pdf>
3. Wolk D, Bradford D. Clinical features and diagnosis of Alzheimer disease; 2018 [citado 20 de Septiembre del 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-alzheimer-disease?source=search_result
4. Bermejo-Pareja F, Llamas-Velasco S, Villarejo-Galende A. Prevención de la enfermedad de Alzheimer: un camino a seguir. Revista Clínica Española. 2016 Sep; 216(9): 483-484. [Citado 20 Septiembre del 2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014256516300832>
5. Ministerio de Salud de Chile. Enfoque de riesgo para la prevención de enfermedades cardiovasculares. [Online]; 2014. [Citado 10 de Septiembre del 2020] Disponible en: http://www.enfermeriaaps.com/portal/download/ENFERMEDADESCARDIOVASCULARES/Enfoque_deriesgoparalaprevencióndeenfermedadescardiovasculares.MINSALChile2014.pdf
6. Campdelacreu J. Enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo ambientales. Sociedad Española de Neurología. 2014;29(9): 541-549. [Citado 10 de Septiembre del 2020] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-enfermedad-parkinson-enfermedad-alzheimer-factores-S0213485312001090>
7. Pedraza O., Perilla H., Cruz A., Botero J., Montalvo M., Salazar A. Deterioro cognitivo y factores de riesgo cardiovascular y metabólico en una muestra de adultos de Bogotá. Revista Acta Neurológica de Colombia. [Online]. 2016;32(2): 91-99. [citado 09 de Septiembre del 2020] Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482016000200002&lng=en
8. Kunstmann, S, Lira, T, Molina, J, Meruane, J. Riesgo de presentar un evento cardiovascular a 10 años en personas sanas: proyecto RICAR (estudio de prevención de riesgo cardiovascular de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular). Revista Chilena de cardiología. 2004;23(1): 13-20. [citado 09 de Septiembre del 2020] Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872006000200014
9. Ministerio de salud Chile. Tercera Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017. [Online]; 2017. [Citado 21 Septiembre del 2020]. Disponible en: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/12/2017.21.07.pdf.primeros_resultados.pdf
10. Armenteros F. Enfermedad de Alzheimer y factores de riesgo ambientales. Revista Cubana de Enfermería [Online]. 2017;33(1): 159-172. [citado el 21 de Septiembre del 2020]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03192017000100018&lng=es
11. Leiva, A., Martínez, M., Cristi-Montero, C., Salas, C., Ramírez-Campillo,

- R., Díaz, X. Sedentary lifestyle is associated with metabolic and cardiovascular risk factors independent of physical activity. *Revista médica de Chile* [Online]. 2017;145(4): 458-467. [citado el 09 de Septiembre del 2020]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000400006&lng=es.
12. Peila R., Rodriguez B., Launer L., Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes Journal*. 2002; 51 (4): 1256-1262. [citado el 20 de Septiembre del 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11916953/>
13. Vega-quintana A., Moreno-cervantes C. Comorbilidad en pacientes mayores de 65 años con demencia. *Revista Medicina interna de México*. 2018;34(6): 848-85. [citado el 23 de Septiembre del 2020]. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v34n6/0186-4866-mim-34-06-848.pdf>
14. Goldstein, F, Levey, A, Steenland, N. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;61(1): 67-73. [citado el 23 de Septiembre del 2020]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23301925/>