

Relación entre el sueño y la enfermedad de Alzheimer: una revisión sistemática exploratoria

Karla Guadalupe Pérez Gutierrez¹, Laura Natalia Cortés García², Jannia Yaneth Chavira Avila³, Alondra Alejandra Medina Martínez⁴, Karina Lizzeth Caudillo Gamez⁵, Geovanni Rocio Enriquez⁶, Nadia Yanet Cortés Álvarez⁷

^{1,2,3} Estudiantes de la Licenciatura en Enfermería y Obstetricia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, campus Guanajuato.

⁴ Estudiante de la Licenciatura en Enfermería y Obstetricia, División de Ciencias de la Salud e Ingenierías, Universidad de Guanajuato, campus Celaya-Salvatierra.

^{5,6} Estudiante de la Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo, División de Ciencias Naturales y Exactas, campus Guanajuato.

⁷ Investigadora titular del proyecto, División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, campus Guanajuato, ny.cortes@ugto.mx

Resumen

La interrupción del sueño se ha postulado como un factor de riesgo potencial para el deterioro cognitivo y la evidencia actual sugiere una relación bidireccional entre la alteración del sueño y la patología de la enfermedad de Alzheimer (EA). Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es sintetizar la evidencia científica sobre la relación entre el sueño y la patogénesis de la EA. Se utilizó un Scoping Review, conforme a las recomendaciones del Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR). La búsqueda se realizó en la base de datos PubMed utilizando los descriptores "Sleep Deprivation" y "Alzheimer Disease", estableciendo como filtro los años del 2012 al 2022, dando como resultado un total de 23 documentos. Una vez aplicados los criterios de selección se contó con un total de 15 artículos. De cada documento, se extrajeron los principales resultados y conclusiones, lo que permitió dar respuesta a la pregunta de investigación planteada. Hasta el momento, los datos de la EA preclínica en humanos y modelos animales confirman la asociación entre la interrupción del sueño y la EA e indican una posible relación causal, así mismo, respaldan un efecto negativo directo de la acumulación de A β en la función del sueño. Si la interrupción del sueño aumenta el riesgo de la EA en el futuro, esto proporciona una motivación aún más fuerte para identificar y tratar a las personas con trastornos del sueño, como la apnea obstructiva del sueño.

Palabras clave: Alzheimer; sueño, β -amiloide, Tau, cognición

Introducción

El sueño es un estado biológico activo, periódico, en el que se distinguen las etapas No MOR (NMOR) y sueño MOR (MOR: movimientos oculares rápidos), que se alternan sucesivamente durante la noche. Aunque su propósito sigue siendo uno de los mayores misterios sin resolver de la neurobiología, sabemos que la cantidad, la calidad y el momento del sueño influyen en una amplia gama de funciones biológicas (1). Durante el envejecimiento normal y saludable, los cambios en la arquitectura del sueño y el aumento de los trastornos del sueño son un sello fisiológico. Muchas personas mayores de 65 años o más tienen una mayor fragmentación del sueño, más despertares temprano en la mañana, mayor latencia del sueño, disminución de la calidad del sueño y dificultad para mantener el sueño (2,3). Según estudios previos, el sueño afecta varios aspectos del procesamiento de la memoria y el rendimiento cognitivo (4,5).

La demencia es un término general que se refiere a una disminución de la capacidad cognitiva lo suficientemente grave como para interferir con las actividades de la vida diaria. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la demencia afecta a nivel mundial a aproximadamente 50 millones de personas, de las cuales alrededor del 60% viven en países de ingresos bajos y medios. La enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo más común de demencia: se calcula que representa entre un 60% y un 70% de los casos (6).

La EA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta amplias áreas de la corteza cerebral y el hipocampo (7). El inicio antes de los 65 años (inicio temprano) es inusual y se observa en menos del 10% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. No existe una cura para la enfermedad de Alzheimer, aunque existen tratamientos disponibles que pueden mejorar algunos síntomas (8). Actualmente, solo hay dos clases de medicamentos aprobados, incluidos los inhibidores de la enzima colinesterasa y los antagonistas del N-metil d-aspartato (NMDA) (9).

La EA se considera una enfermedad multifactorial: se han propuesto dos hipótesis principales como causa: la colinérgica y la amiloide. Además, varios factores de riesgo como el aumento de la edad, factores genéticos, lesiones en la cabeza, enfermedades vasculares, infecciones y factores ambientales juegan un papel en la enfermedad (9). La EA afecta principalmente al lóbulo temporal medio y estructuras neocorticales asociativas. Las placas neuríticas y los ovillos neurofibrilares representan las características patológicas de la EA y están respectivamente relacionados con la acumulación del péptido beta-amiloide ($A\beta$) en los tejidos cerebrales y con los cambios en el citoesqueleto que surgen de la hiperfosforilación de la proteína Tau asociada a los microtúbulos en las neuronas. Según la hipótesis amiloide de la EA, la sobreproducción de $A\beta$ es consecuencia de la interrupción de los procesos homeostáticos que regulan la escisión proteolítica de la proteína precursora de amiloide (APP). Los factores genéticos, relacionados con la edad y el ambiente contribuyen a un cambio metabólico que favorece el procesamiento amiloidogénico de APP en detrimento de la vía secretora fisiológica (8,10,11).

Los síntomas de la EA dependen de la etapa y varían de una persona a otra (12). El síntoma de presentación inicial y más común es la pérdida episódica de la memoria a corto plazo con relativa conservación de la memoria a largo plazo y se puede suscitar en la mayoría de los pacientes incluso cuando no es el síntoma de presentación. Al deterioro de la memoria a corto plazo le sigue el deterioro en la resolución de problemas, el juicio, el funcionamiento ejecutivo, la falta de motivación y la desorganización, lo que lleva a problemas con la multitarea y el pensamiento abstracto. En las primeras etapas, el deterioro del funcionamiento ejecutivo varía de sutil a significativo. A esto le sigue el trastorno del lenguaje y el deterioro de las habilidades visuoespaciales. Los síntomas neuropsiquiátricos como la apatía, el retraimiento social, la desinhibición, la agitación, la psicosis y la deambulación también son comunes en las etapas intermedias y tardías. La dificultad para realizar tareas motoras aprendidas (dispraxia), disfunción olfativa, signos motores extrapiramidales como distonía, acatisia y síntomas parkinsonianos ocurren en etapas avanzadas de la enfermedad. A esto le siguen los reflejos primitivos, la incontinencia y la dependencia total de los cuidadores (13).

Es importante destacar que los trastornos de sueño y vigilia son comunes y son una manifestación conductual altamente disruptiva de la EA (14,15). Las regiones del cerebro y las vías importantes para los mecanismos del sueño y la vigilia se ven afectadas en las primeras etapas (16). Estudios recientes informan que los trastornos del sueño afectan negativamente la función cognitiva y el deterioro funcional en pacientes con EA (17–19). $A\beta$ comienza a acumularse durante la etapa preclínica de la EA, alrededor de 15 a 20 años antes de que se manifiesten los síntomas cognitivos. Los cambios en el sueño también ocurren durante la etapa preclínica de la EA (14). En un estudio previo, los individuos cognitivamente normales identificados con patología amiloide habían disminuido la eficiencia del sueño en comparación con aquellos que eran amiloide negativos (16). Los cambios en la eficiencia y la calidad del sueño parecen preceder al inicio del deterioro cognitivo en pacientes con EA y progresan en paralelo tanto con la disfunción cognitiva como con la progresión de la patología de EA (14).

Además, el $A\beta$ extracelular en el líquido intersticial cerebral y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) fluctúa durante el día: los niveles de $A\beta$ soluble son más altos durante la vigilia y más bajos durante el sueño (20,21). Por otro lado, la privación aguda del sueño en humanos aumenta el $A\beta$ soluble en el LCR en un 25-30% a través del aumento de la producción de $A\beta$ durante la noche en relación con los controles de sueño (22). En la misma línea, ratones transgénicos APP, la privación crónica del sueño acelera la deposición de $A\beta$, mientras que, en los ratones sin orexina, que duermen un 10% más que los compañeros de camada de control, hay una disminución de la deposición de $A\beta$ (21,23). Además, la deposición de $A\beta$ interrumpe el ciclo de sueño-vigilia en ratones transgénicos APP, lo que resulta en un aumento de la vigilia (24). Finalmente, se ha observado que la privación del sueño aumenta los niveles de tau en el líquido intersticial cerebral del cerebro de ratón y el LCR humano, y la privación crónica del sueño acelera la propagación de los agregados de la proteína tau en redes cerebrales específicas (25).

Basado en lo anterior, la interrupción del sueño se ha postulado como un factor de riesgo potencial para el deterioro cognitivo y la evidencia actual señala una relación bidireccional entre la alteración del sueño y la patología de la EA. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es sintetizar la evidencia científica sobre la relación entre el sueño y la patogénesis de la EA.

Metodología

La pregunta de investigación planteada en el presente estudio fue ¿Cuál es la relación entre el sueño y la enfermedad de Alzheimer?. Para la búsqueda de su respuesta se utilizó un Scoping Review (26), conforme a las recomendaciones del Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) (27). La búsqueda se realizó en la base de datos PubMed utilizando los descriptores “*Sleep Deprivation*” y “*Alzheimer Disease*”, dando como resultado un total de 23 documentos.

Para esta investigación se incluyeron 1) estudios realizados tanto en modelos animales como en seres humanos, 2) que exploren la relación del sueño sobre la patología de Alzheimer y 3) publicaciones cuantitativas. Una vez identificados los artículos en PubMed siguiendo la estrategia de búsqueda, se verificó el cumplimiento de los criterios de selección, quedando como resultado final $n=15$ artículos. Se procedió a su lectura y análisis, lo que permitió su selección definitiva ($n=15$). De cada documento, se extrajeron los principales resultados y conclusiones, lo que permitió dar respuesta a la pregunta de investigación planteada.

Resultados

A continuación, en la Tabla 1, se muestra el análisis realizado a cada uno de los artículos identificados en la base de datos de PubMed, destacando los hallazgos principales.

Tabla 1. Recopilación de artículos publicados en PubMed del 2012 al 2022

Autor/es	Objetivo	Resultados	Conclusiones
Olsson <i>et al.</i> , 2018 (28)	Investigar el efecto acumulativo de 5 noches consecutivas de privación parcial del sueño (PPS) en un panel de biomarcadores de líquido cefalorraquídeo (LCR) en adultos sanos (20-40 años)	La PPS se asoció con un aumento del 27% en las concentraciones de orexina en el LCR. No obstante, la PPS no alteró la acumulación de amiloide en el cerebro, la lesión neuronal ni la activación astrogliar.	La PPS durante cinco u ocho noches no parece causar daño neuronal agudo, al menos no de una manera que pueda detectarse con los marcadores de LCR para la lesión neuronal y la activación astrogliar.
Wu <i>et al.</i> , 2019 (29)	Examinar el rol de la privación del sueño (PS) y la interrupción del ritmo circadiano (IRC) ante la interacción y aumento del riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer.	La PS afecta la eliminación de A β y tau. La privación del sueño y la interrupción del ritmo circadiano inducen gránulos de estrés patológico que agravan la agregación de tau.	Integrando la evidencia epidemiológica y bioquímica existente, es probable que tanto la PS como la IRC sean factores de riesgo positivos para la EA.
Dufort-Gervais <i>et al.</i> , 2019 (30)	Abordar la relación entre el sueño y la A β del hipocampo mediante la discusión de la literatura que presenta datos sobre las variables de vigilia y sueño en modelos de ratones con EA y sobre la pérdida de sueño forzada en la patología A β en el hipocampo.	La patología hipocampal A β está relacionada con cambios en la duración y calidad de la vigilia/sueño. Los trastornos del sueño impactan recíprocamente en la patología A β en el hipocampo.	Los resultados apoyan una relación bidireccional entre el A β del hipocampo y el sueño. Además, el sueño saludable no debe ser descuidado para mejorar el rendimiento cognitivo en pacientes con EA. Los resultados sugieren que el A β puede contribuir al aumento de la duración de la vigilia, que se observa sistemáticamente bajo una elevada cantidad de A β en el hipocampo en modelos de EA de ratón, y que imita las observaciones en pacientes con EA.

Tabassum <i>et al.</i> , 2021 (31)	Analizar el impacto de 72h de privación del sueño (PS) en la corteza prefrontal (CPF) en ratones AD transgénicos APP/PS1 jóvenes	La PS altera las oscilaciones de las ondas cerebrales delta, theta y gamma alta en la CPF, acompañadas de mayores niveles de excitación en la señalización postsináptica (NMDAR, GluR1 y CaMKII) en ratones con EA. Además, la PS también causó alteración en la longitud de las dendritas y ramas dendríticas de las neuronas piramidales de la CPF, acompañadas de una reducción del agente neuroprotector CREB.	Este estudio sugiere que la falta de sueño adecuado podría desencadenar una alteración electrofisiológica, alteración molecular y morfológica en la CPF de ratones con EA. Por lo tanto, las Intervenciones terapéuticas que manipulan el sueño que apuntan a estas vías puede ser un enfoque prometedor para retrasar la progresión de la EA.
Brice <i>et al.</i> , 2020 (32)	Examinar si la restricción crónica del sueño eleva la expresión de A β ₍₁₋₄₂₎ en el hipocampo o altera la capacidad cognitiva en ratones adultos C57BL/6.	La restricción crónica del sueño (durante 6 semanas consecutivas) resultó en niveles elevados de A β en el hipocampo y déficits de aprendizaje significativos.	La pérdida crónica de sueño puede tener un efecto perjudicial sobre la función cognitiva, en parte, a través del aumento de los niveles de A β en el hipocampo, incluso en ratones no modificados genéticamente.
Kaneshwaran <i>et al.</i> , 2019 (33)	Evaluar la relación entre la fragmentación del sueño, la función cognitiva, la expresión génica del marcador microglial neocortical y la densidad neocortical de microglia	Una mayor fragmentación del sueño se asoció con una mayor expresión neocortical de genes característicos de la microglía envejecida y una mayor proporción de microglía activada morfológicamente, independientemente de la edad cronológica y las neuropatologías relacionadas con la demencia. Además, estos estaban, a su vez, asociados con una peor cognición.	Esto sugiere que la fragmentación del sueño se acompaña de un envejecimiento y una activación microglial acelerado, lo que puede subyacer parcialmente a su asociación con el deterioro cognitivo.
Minakawa <i>et al.</i> , 2017 (34)	Evaluar el efecto de la fragmentación crónica del sueño sobre la deposición de β -amiloide en ratones modelo de la EA	La fragmentación crónica del sueño aumenta la deposición de β -amiloide. En particular, la gravedad del depósito de β -amiloide exhibió una correlación positiva significativa con el grado de fragmentación del sueño.	Estos hallazgos proporcionan una contribución útil al desarrollo de tratamientos novedosos que desaceleren el curso de la EA en los pacientes, o disminuyan el riesgo de desarrollar EA en personas mayores sanas a través de la mejora de la calidad del sueño.
Yulug <i>et al.</i> , 2017 (35)	Evaluar la evidencia actual sobre el papel de la privación del sueño en el metabolismo de eliminación de A β	La alteración de sueño se correlacionó con el aumento del riesgo para una demencia incidente, así mismo al experimentar con adultos mayores sin demencias, si a estos se les fragmentaba el sueño podrían ser más propensos a la EA y deterioro cognitivo que podría ser reversible si se seguía una rutina adecuada de consolidación de sueño.	Se plantea una interacción bidireccional entre la privación del sueño y las vías de eliminación de A β .
Chen <i>et al.</i> , 2017 (36)	Identificar como se regula el metabolismo relacionado con A β después de la privación del sueño.	La privación del sueño deterioró la función cognitiva y aumentó los niveles de A β , un sello distintivo de la EA.	La privación del sueño acelera la progresión de la EA al modular el metabolismo relacionado con A β .

Liguori <i>et al.</i> , 2016 (37)	Analizar la relación entre la interrupción del sueño y los niveles de orexina-A en el LCR en pacientes con deterioro cognitivo leve debido a la EA	La interrupción del sueño por movimientos oculares rápidos y la fragmentación del sueño se asocian con niveles elevados de orexina-A en el LCR en pacientes con deterioro cognitivo leve debido a la EA.	El sistema de orexina puede estar involucrado incluso en las primeras etapas de la EA, lo que resulta en una latencia prolongada del sueño, una reducción de la eficiencia del sueño y deterioro del sueño MOR.
Palma <i>et al.</i> , 2013 (38)	Analizar los principales aspectos de la pérdida de sueño, teniendo en cuenta sus efectos sobre el sistema nervioso central, incluyendo la EA.	Los modelos transgénicos de roedores de la EA muestran anomalías prominentes del sueño y del comportamiento circadiano, lo que sugiere que los procesos neurodegenerativos subyacentes <i>per se</i> pueden causar anomalías del sueño y del ciclo circadiano.	La duración y la calidad adecuadas del sueño son importantes para el funcionamiento normal del sistema nervioso. El sueño es tanto una causa como una consecuencia de la enfermedad neurológica.
Qui <i>et al.</i> , 2016 (39)	Examinar los impactos potenciales de la privación crónica del sueño en el aprendizaje/memoria y las patologías relacionadas con la EA en ratones transgénicos (TG) A β PP(swe)/PS1(Δ E9) y sus compañeros de camada de tipo salvaje (WT).	A la inversa modelos similares han demostrado que la manipulación ambiental o farmacológica del sueño y del comportamiento circadiano puede modificar la progresión de la enfermedad, ya que los ratones privados de sueño tenían un 25% más de placas A β que los ratones control, lo que sugiere que la alteración del ciclo sueño-vigilia y de la orexina puede desempeñar un papel en la patogénesis de la EA. Así, la relación entre la EA y la pérdida de sueño puede ser bidireccional. Ambos grupos de ratones, expuestos a dos meses de privación del sueño, mostraron una alteración en el proceso del precursor de la proteína β -amiloide, un nivel elevado de proteína Tau fosforilada, daño mitocondrial neuronal, activación de la cascada de caspasas, apoptosis neuronal en el hipocampo y un deterioro del rendimiento cognitivo en comparación con los controles sin privación de sueño. Todos estos cambios de comportamiento, neuropatológicos y bioquímicos inducidos por la privación crónica del sueño fueron duraderos y fueron irreversibles durante una condición de vivienda normal de 3 meses.	La fisiopatología implicada en esta relación es múltiple y comprende mecanismos inmunitarios, neuroendocrinos, autonómicos y vasculares. Es extremadamente importante identificar a las personas en riesgo, ya que el reconocimiento y el tratamiento adecuado de problemas de sueño pueden reducir el riesgo de ciertos trastornos neurológicos. La privación crónica del sueño afecta el aprendizaje y la memoria, exacerba las patologías de la EA y agrava la apoptosis neuronal mediada por mitocondrias de manera duradera. Lo anterior proporciona evidencia experimental importante para demostrar que la privación del sueño es un factor de riesgo para la EA.

Di Meco <i>et al.</i> , 2014 (40)	Estudiar el efecto de la privación del sueño (PS) en el desarrollo del fenotipo EA en un modelo de ratón transgénico con placas y ovillos, los ratones 3xTg.	Los ratones tratados con PS tenían una disminución significativa en aprendizaje y memoria. Aunque no se detectaron diferencias en los niveles de péptidos β -amiloide solubles, los mismos animales mostraron una disminución en la fosforilación de tau, lo que se asoció con un aumento significativo en su fracción insoluble.	Se subraya la importancia de la PS como estresor crónico, que al modular los procesos bioquímicos influye en el desarrollo de alteraciones de la memoria y neuropatologías de la EA. La corrección de la PS podría ser una estrategia terapéutica viable para prevenir la aparición o retrasar la progresión de la EA en individuos portadores de este factor de riesgo.
Rothman <i>et al.</i> , 2013 (41)	Probar la hipótesis de que la restricción del sueño empeora las alteraciones de la memoria y las acumulaciones de A β y Tau en el cerebro en un modelo de ratón con EA	A las 4 semanas, los ratones con restricción del sueño mostraron un aumento del doble en los niveles de corticosterona circulante en comparación con los controles, además presentaban déficits en la memoria contextual y con claves, así mismo los niveles de A β y Tau aumentaron en la corteza.	Tanto la EA como la restricción del sueño alteran la cognición, y se sugiere que la restricción crónica leve del sueño modifica los procesos proteopáticos involucrados en la EA.
Sethi <i>et al.</i> , 2015 (42)	Investigar si los patrones de sueño y vigilia están alterados en un modelo de ratón transgénico de EA (ratones 5XFAD)	Los ratones 5XFAD exhibieron períodos de duración más cortos (14 % de valores más bajos para los machos y 26 % para las hembras) en comparación con los controles.	Las perturbaciones del sueño, incluido el sueño fragmentado con despertares nocturnos frecuentes y siestas diurnas, son comunes en pacientes con EA, y estas interrupciones diarias son un factor importante para la institucionalización. En este sentido, los ratones 5XFAD pueden servir como un modelo útil para probar estrategias terapéuticas para mejorar la consolidación del sueño en pacientes con EA.

Conclusiones

En múltiples estudios transversales, las duraciones de sueño ≤ 5 h (43) y ≥ 11 h (44) por noche se han asociado con un mayor riesgo de deterioro cognitivo. Los marcadores adicionales de mala calidad del sueño, como la baja eficiencia del sueño, la latencia prolongada del inicio del sueño, el aumento de la vigilia después del inicio del sueño y el aumento de las siestas durante el día, se han asociado con deterioro de la función cognitiva (45,46). Además, los estudios de demencia incidente sugieren que los problemas del sueño aumentan el riesgo de demencia (46–48).

El objetivo de esta revisión fue sintetizar la evidencia científica sobre la relación entre el sueño y la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. Hasta el momento, los datos de la EA preclínica en humanos y modelos animales confirman la asociación entre la interrupción del sueño y la EA e indican una posible relación causal, así mismo, respaldan un efecto negativo directo de la acumulación de A β en la función del sueño.

Es de destacar que, los humanos y los ratones tienen dinámicas de $A\beta$ notablemente similares, que cambian de manera similar cuando hay placas de amiloide en el cerebro. Los datos sólidos de los modelos de ratón respaldan un papel causal de los patrones de sueño interrumpidos en las alteraciones de la dinámica de $A\beta$ soluble y, posteriormente, en la acumulación de amiloide. Los estudios prospectivos en humanos también respaldan la hipótesis de que la interrupción del sueño contribuye al riesgo de demencia incidente. Sin embargo, se requieren estudios a largo plazo en humanos para confirmar los datos del modelo de ratón que muestran que el sueño interrumpido acelera la EA a un nivel fisiopatológico.

Si la interrupción del sueño aumenta el riesgo de la EA en el futuro, esto proporciona una motivación aún más fuerte para identificar y tratar a las personas con trastornos del sueño, como la apnea obstructiva del sueño.

Bibliografía/Referencias

1. Mullington JM, Haack M, Toth M, Serrador JM, Meier-Ewert HK. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 Jul 25];51(4):294–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19110131/>
2. Kang DW, Lee CU, Lim HK. Role of Sleep Disturbance in the Trajectory of Alzheimer' s Disease. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 25];15(2):89. Available from: </pmc/articles/PMC5426492/>
3. Cooke JR, Ancoli-Israel S. Normal and Abnormal Sleep in the Elderly. *Handbook of clinical neurology* / edited by PJ Vinken and GW Bruyn [Internet]. 2011 [cited 2022 Jul 25];98(C):653. Available from: </pmc/articles/PMC3142094/>
4. Xu L, Jiang CQ, Lam TH, Liu B, Jin YL, Zhu T, *et al.* Short or long sleep duration is associated with memory impairment in older Chinese: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Sleep* [Internet]. 2011 May 1 [cited 2022 Jul 25];34(5):575–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21532950/>
5. Nebes RD, Buysse DJ, Halligan EM, Houck PR, Monk TH. Self-Reported Sleep Quality Predicts Poor Cognitive Performance in Healthy Older Adults. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jul 25];64B(2):180. Available from: </pmc/articles/PMC2655169/>
6. OMS. Demencia [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2021 [cited 2022 Jul 24]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
7. Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer' s disease. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2015 Oct 15 [cited 2022 Jul 25];1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27188934/>

8. De-Paula VJ, Radanovic M, Diniz BS, Forlenza O v. Alzheimer' s disease. Subcell Biochem [Internet]. 2012 May 29 [cited 2022 Jul 24];65:329–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23225010/>
9. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer' s Disease: Causes and Treatment. Molecules [Internet]. 2020 Dec 8 [cited 2022 Jul 24];25(24). Available from: </pmc/articles/PMC7764106/>
10. Gouras GK, Olsson TT, Hansson O. β -Amyloid peptides and amyloid plaques in Alzheimer' s disease. Neurotherapeutics [Internet]. 2015 Jan 1 [cited 2022 Jul 24];12(1):3–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25371168/>
11. Murphy MP, Levine H. Alzheimer' s Disease and the β -Amyloid Peptide. J Alzheimers Dis [Internet]. 2010 [cited 2022 Jul 24];19(1):311. Available from: </pmc/articles/PMC2813509/>
12. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer' s disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. Int J Nanomedicine [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 24];14:5541–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31410002/>
13. Bature F, Guinn BA, Pang D, Pappas Y. Signs and symptoms preceding the diagnosis of Alzheimer' s disease: a systematic scoping review of literature from 1937 to 2016. BMJ Open [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Jul 24];7(8). Available from: </pmc/articles/PMC5724073/>
14. Ju YES, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease pathology--a bidirectional relationship. Nat Rev Neurol [Internet]. 2014 Feb [cited 2022 Jul 25];10(2):115–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24366271/>
15. Moran M, Lynch CA, Walsh C, Coen R, Coakley D, Lawlor BA. Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer' s disease. Sleep Med [Internet]. 2005 Jul [cited 2022 Jul 25];6(4):347–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15978517/>
16. Ju YES, McLeland JS, Toedebusch CD, Xiong C, Fagan AM, Duntley SP, *et al.* Sleep quality and preclinical Alzheimer Disease. JAMA Neurol [Internet]. 2013 May 5 [cited 2022 Jul 25];70(5):587. Available from: </pmc/articles/PMC3676720/>
17. Rongve A, Boeve BF, Aarsland D. Frequency and correlates of caregiver-reported sleep disturbances in a sample of persons with early dementia. J Am Geriatr Soc [Internet]. 2010 Mar [cited 2022 Jul 25];58(3):480–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20398116/>
18. Guarnieri B, Adorni F, Musicco M, Appollonio I, Bonanni E, Caffarra P, *et al.* Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. Dement Geriatr Cogn Disord [Internet]. 2012 Mar [cited 2022 Jul 25];33(1):50–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22415141/>

19. Wennberg AMV, Wu MN, Rosenberg PB, Spira AP. Sleep Disturbance, Cognitive Decline, and Dementia: A Review. *Semin Neurol* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2022 Jul 25];37(4):395. Available from: [/pmc/articles/PMC5910033/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3740033/)
20. Huang Y, Potter R, Sigurdson W, Santacruz A, Shih S, Ju Y el, *et al.* Effects of Age and Amyloid Deposition on A β Dynamics in the Human Central Nervous System. *Archives of Neurology* [Internet]. 2012 Jan [cited 2022 Jul 25];69(1):51. Available from: [/pmc/articles/PMC3254706/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3254706/)
21. Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, *et al.* Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science* [Internet]. 2009 Nov 13 [cited 2022 Jul 25];326(5955):1005–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19779148/>
22. Lucey BP, Hicks TJ, McLeland JS, Toedebusch CD, Boyd J, Elbert DL, *et al.* Effect of sleep on overnight CSF amyloid- β kinetics. *Ann Neurol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Jul 25];83(1):197. Available from: [/pmc/articles/PMC5876097/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30676097/)
23. Roh JH, Jiang H, Finn MB, Stewart FR, Mahan TE, Cirrito JR, *et al.* Potential role of orexin and sleep modulation in the pathogenesis of Alzheimer' s disease. *J Exp Med* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 25];211(13):2487–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25422493/>
24. Roh JH, Huang Y, Bero AW, Kasten T, Stewart FR, Bateman RJ, *et al.* Disruption of the sleep-wake cycle and diurnal fluctuation of β -amyloid in mice with Alzheimer' s disease pathology. *Sci Transl Med* [Internet]. 2012 Sep 5 [cited 2022 Jul 25];4(150). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22956200/>
25. Holth JK, Fritschi SK, Wang C, Pedersen NP, Cirrito JR, Mahan TE, *et al.* The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Science* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jul 25];363(6429):80–884. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30679382/>
26. Daudt HML, van Mossel C, Scott SJ. Enhancing the scoping study methodology: A large, inter-professional team' s experience with Arksey and O' Malley' s framework. *BMC Medical Research Methodology* [Internet]. 2013 Mar 23 [cited 2022 Jul 25];13(1):1–9. Available from: <https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-13-48>
27. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jul 26];135(11):507–11. Available from: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/PRISMA_Spanish.pdf
28. Olsson M, Ärlig J, Hedner J, Blennow K, Zetterberg H. Sleep deprivation and cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer' s disease. *Sleep* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2022 Jul 26];41(5):1–8. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article/41/5/zsy025/4841632>

29. Wu H, Dunnett S, Ho YS, Chang RCC. The role of sleep deprivation and circadian rhythm disruption as risk factors of Alzheimer' s disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2019 Jul 1;54:100764.
30. Dufort-Gervais J, Mongrain V, Brouillette J. Bidirectional relationships between sleep and amyloid-beta in the hippocampus. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2019 Apr 1;160:108–17.
31. Tabassum S, Misrani A, Tabassum S, Ahmed A, Yang L, Long C. Disrupted prefrontal neuronal oscillations and morphology induced by sleep deprivation in young APP/PS1 transgenic AD mice. *Brain Res Bull* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Jul 26];166:12–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33186630/>
32. Brice KN, Hagen CW, Peterman JL, Figg JW, Braden PN, Chumley MJ, et al. Chronic sleep restriction increases soluble hippocampal A β -42 and impairs cognitive performance. *Physiol Behav* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Jul 26];226. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791178/>
33. Kaneshwaran K, Olah M, Tasaki S, Yu L, Bradshaw EM, Schneider JA, et al. Sleep fragmentation, microglial aging, and cognitive impairment in adults with and without Alzheimer' s dementia. *Sci Adv* [Internet]. 2019 Dec 11 [cited 2022 Jul 26];5(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31844665/>
34. Minakawa EN, Miyazaki K, Maruo K, Yagihara H, Fujita H, Wada K, et al. Chronic sleep fragmentation exacerbates amyloid β deposition in Alzheimer' s disease model mice. *Neuroscience Letters*. 2017 Jul 13;653:362–9.
35. Yulug B, Hanoglu L, Kilic E. Does sleep disturbance affect the amyloid clearance mechanisms in Alzheimer' s disease? *Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Jul 26];71(10):673–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28523718/>
36. Chen L, Huang J, Yang L, Zeng XA, Zhang Y, Wang X, et al. Sleep deprivation accelerates the progression of alzheimer' s disease by influencing A β -related metabolism. *Neuroscience Letters*. 2017 May 22;650:146–52.
37. Liguori C, Nuccetelli M, Izzi F, Sancesario G, Romigi A, Martorana A, et al. Rapid eye movement sleep disruption and sleep fragmentation are associated with increased orexin-A cerebrospinal-fluid levels in mild cognitive impairment due to Alzheimer' s disease. *Neurobiology of Aging*. 2016 Apr 1;40:120–6.
38. Palma JA, Urrestarazu E, Iriarte J. Sleep loss as risk factor for neurologic disorders: A review. Vol. 14, *Sleep Medicine*. 2013. p. 229–36.
39. Qiu H, Zhong R, Liu H, Zhang F, Li S, Le W. Chronic Sleep Deprivation Exacerbates Learning-Memory Disability and Alzheimer' s Disease-Like Pathologies in A β PP(swe)/PS1(Δ E9) Mice. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2016 Feb 2 [cited 2022 Jul 26];50(3):669–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26757041/>

40. di Meco A, Joshi YB, Praticò D. Sleep deprivation impairs memory, tau metabolism, and synaptic integrity of a mouse model of Alzheimer' s disease with plaques and tangles. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jul 26];35(8):1813–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24629673/>
41. Rothman SM, Herdener N, Frankola KA, Mughal MR, Mattson MP. Chronic mild sleep restriction accentuates contextual memory impairments, and accumulations of cortical A β and pTau in a mouse model of Alzheimer' s disease. *Brain Res* [Internet]. 2013 Sep 5 [cited 2022 Jul 26];1529:200–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23856323/>
42. Sethi M, Joshi SS, Webb RL, Beckett TL, Donohue KD, Murphy MP, et al. Increased fragmentation of sleep-wake cycles in the 5XFAD mouse model of Alzheimer' s disease. *Neuroscience* [Internet]. 2015 Apr 4 [cited 2022 Jul 26];290:80. Available from: </pmc/articles/PMC4361816/>
43. Tworoger SS, Lee S, Schernhammer ES, Grodstein F. The association of self-reported sleep duration, difficulty sleeping, and snoring with cognitive function in older women. *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. 2006 Jan [cited 2022 Jul 26];20(1):41–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16493235/>
44. Faubel R, LÓpez-García E, Guallar-Castillón P, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Usual sleep duration and cognitive function in older adults in Spain. *J Sleep Res* [Internet]. 2009 Dec [cited 2022 Jul 26];18(4):427–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19691473/>
45. Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Redline S, Ensrud KE, Stefanick ML, et al. Association of sleep characteristics and cognition in older community-dwelling men: the MrOS sleep study. *Sleep* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2022 Jul 26];34(10):1347–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21966066/>
46. Potvin O, Lorrain D, Forget H, Dubé M, Grenier S, Prévile M, et al. Sleep quality and 1-year incident cognitive impairment in community-dwelling older adults. *Sleep* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2022 Jul 26];35(4):491–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22467987/>
47. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, Redline S, Spira AP, Ensrud KE, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA* [Internet]. 2011 Aug 10 [cited 2022 Jul 26];306(6):613–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21828324/>
48. Lim ASP, Kowgier M, Yu L, Buchman AS, Bennett DA. Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer' s Disease and Cognitive Decline in Older Persons. *Sleep* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2022 Jul 26];36(7):1027–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23814339/>