



# UAI

**UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA  
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**TESIS PARA OPTAR POR EL TITULO DE DOCTOR EN CIENCIAS  
MEDICAS**

**MICOSIS MUCOCUTÁNEAS Y ALZHEIMER**

**DOCTORANDO:**

MAG. FABIÁN IGNACIO TUYSUZ GALVEZ,

**DIRECTOR:**

DR. TEODORO YACOUBIAN

Año 2022

## **DEDICATORIA**

A Virginia, Matías, Tobías, Luz María, Tedy, Horacio por acompañarme y estar presente en este largo proceso de estudio e investigación.

A la Universidad Abierta Interamericana y a su docentes por haberme permitido cursar, aprender y por mostrarme el camino para poder concluir esta tarea.

## **RESUMEN**

El presente estudio tiene por objetivo identificar variables predictivas para el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer. Para ello se ha realizado una investigación con abordaje No Experimental, temporalidad Transversal y modalidad Cuantitativa. Se trabaja con los pacientes con diagnóstico de Alzheimer como variable dependiente, y con variables independientes organizadas en cuatro conjuntos: Clasificadoras, Micosis Cutáneas, Anexos y Otros Hallazgos. Se alcanzó una muestra de n=50 distribuida en pacientes sin Alzheimer (50%) y con Alzheimer (50%). No se encontró correspondencia de la enfermedad ni con el sexo ni con la edad a partir de los 60 años. Se observó que un diagnóstico superior a los 18 meses da cuenta de consecuencias progresivas visibles de la enfermedad, como la pérdida de peso (4.34 Kg en promedio). Se encontró una prevalencia de diagnóstico tardío del 42%. Pasados los 18 meses, la pérdida de peso alcanza al 63.15%. La prevalencia de Antecedentes Familiares es del 24%. En las Micosis, se halló que la aparición de hongos en las uñas del pie izquierdo es un indicador presente en el 65% de los pacientes con Alzheimer. Y al menos dos de las patologías Herpes Zoster, Demodex y la Dermatitis Seborreica aparecen en estos pacientes. Contar con 3 de estas, tiene una precisión del 75% como indicador de presencia de Alzheimer, lo que constituye un hallazgo relevante en materia de diagnóstico preventivo.

### **Palabras Clave**

Enfermedad de Alzheimer - Micosis cutáneas - Micosis superficiales y de anexos.

## TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN .....	1
JUSTIFICACIÓN.....	2
MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.....	4
Enfermedad de Alzheimer (EA).....	4
Sintomatología.....	6
Etiología y factores desencadenantes. ....	7
Etiología, otras perspectivas.....	9
Piel Normal.....	11
Inmunidad de la piel. ....	18
Micosis Cutáneas.....	25
Frecuencia etiológica de las onicomicosis superficiales. ....	30
OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS .....	35
Objetivo general .....	35
Objetivos específicos.....	35
HIPÓTESIS .....	35
MATERIALES Y MÉTODOS .....	36
Variables de Estudio.....	36
Composición Muestral .....	37
Análisis de datos y procesamiento estadístico.....	39
RESULTADOS.....	40
Clasificadorias (I).....	40
Sexo .....	40
Edad .....	41
Meses del Diagnóstico del Alzheimer .....	41
Diferencia de Peso .....	42
Apreciación de la Familia .....	43
Antecedentes.....	44
Micosis Cutáneas (II) .....	44
Tronco.....	44
Ingle .....	45
Pierna .....	45
Planta .....	46
Interdigitales Pie Derecho e Izquierdo.....	47
Anexos (III) Uñas de los Pies y Manos .....	47
Otros Hallazgos (IV) .....	48

Herpes Zoster .....	48
Demodex .....	49
Dermatitis Seborreica .....	49
Otros Hallazgos vs. Meses del Diagnóstico.....	50
Análisis Multivariante .....	50
Análisis Discriminante: Anexos (III).....	51
Regresión Logística Binaria: Otros Hallazgos (IV).....	51
CONCLUSIONES .....	53
BIBLIOGRAFÍA .....	55

## **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad de Alzheimer es la principal causa de demencia, los padecimientos que ocasiona no solo son una carga para el enfermo sino también para su entorno familiar. Aun hoy después de más de 100 años no sabemos con certeza por qué se produce, si hay factores exclusivamente genéticos o si es el medio externo el que ocasiona la patología o si es una combinación de ambos factores lo que da inicio a la enfermedad.

Se considera al Alzheimer el primer problema mundial de salud, su prevalencia es cercana al 10% en los mayores de 65 años; las estimaciones prevén una duplicación de los casos cada 20 años, por lo que es considerada un grave problema de salud pública con grandes implicancias económicas (Organización Mundial de la Salud, 2017).

En los pacientes con esta enfermedad se presentan condiciones inmunológicas deprimidas y alteraciones metabólicas (de Plessis, Stefaniak, & Wilhelm, 2018; Shinjyo & Kita, 2021), y en la práctica médica es particularmente frecuente encontrar en ellos enfermedades fúngicas y lesiones cutáneas, lo que llama a explorar esta cuestión en el ámbito de la investigación.

Aún no se cuenta con estudios que avalen esta conexión entre fenómenos. La literatura especializada se ha enfocado en factores causales, desencadenantes y de riesgo de la enfermedad. Sin embargo, en materia de diagnóstico y comorbilidad, aún existen amplios ámbitos inexplorados, lo que da lugar a toda una línea de investigación que puede aportar interesantes hallazgos. Con la mira en dicha dirección, el presente trabajo aborda un enfoque novedoso de la problemática al someter a observación y análisis una serie de variables poco indagadas o que no se han estudiado hasta el momento de manera conjunta a efecto de descubrir la existencia o no, y la naturaleza, según el caso, de sus relaciones.

## **JUSTIFICACIÓN**

La enfermedad de Alzheimer fue descubierta hace más de 100 años, pero no fue hasta 70 años después que fue reconocida como la causa más común de demencia y como una causa común de muerte en ancianos.

Mucho se ha escrito a lo largo de los años sobre la enfermedad de Alzheimer, pero aún falta mucho por descubrir. Los cambios biológicos precisos que causan la enfermedad, por qué progresa más rápidamente en algunos sujetos frente a otros y cómo puede ser prevenida, ralentizada o detenido su progreso.

Este padecimiento cobra gran relevancia actualmente desde los puntos de vista médico, familiar, social, económico y político. En los Estados Unidos, se estima que conviven con la enfermedad cerca de cuatro millones de individuos y que ocasiona unas 100.000 muertes al año. Los costos del tratamiento y la asistencia social de estos enfermos suponen anualmente unos 60.000 millones de dólares, estimándose que un tratamiento que pudiera retrasar el comienzo de la enfermedad en cinco años supondría un ahorro del 50% de esa cantidad anualmente (Segovia de Arana & Mora Teruel, 2002).

En la Argentina, el aumento en la expectativa de vida de la población ha aumentado significativamente en nuestro tiempo, conllevando un incremento de los casos de Alzheimer reportados. La tasa de prevalencia en la población envejecida de la patología corresponde a 1 en 20 de personas de más de 60 años (5%) y 1 en dos de más de 80 años (50%). En la Argentina hay actualmente más de 500.000 pacientes con esta enfermedad, con la consabida asociación de problemas sociosanitarios. Acciones dirigidas a la prevención de la hipertensión arterial, de traumatismos craneales en pacientes con riesgo genético, diabetes, colesterol elevado, homocisteína o mantenimiento de la actividad neurocognitiva e intelectual en pacientes de más de 60 años son claves para el retraso en el comienzo de esta.

Lo anteriormente mencionado permite sostener que el conocimiento de la enfermedad y el abordaje integral, comprendiendo todas las esferas al paciente con Alzheimer, contribuye a la mejoría en su calidad de vida, su sobrevida y aligera costos derivados de las complicaciones asociadas al mal manejo de la enfermedad y sus trastornos asociados. Se ha observado que las patologías fúngicas contribuyen al deterioro de la función cognitiva y al progreso de la enfermedad, por lo cual, realizar estudios para identificar y tratar la infección, mejorar las esferas asociadas a la calidad de vida del paciente, a la vez, influye en la disminución del costo de la enfermedad (Vigasova, Nemergut, Liskova, & Damborsky, 2021). Por otro lado, las lesiones dermatológicas de diversa índole contribuyen al deterioro de la calidad de vida del paciente y al no haber estudios que relacionen estas patologías en la República Argentina; el presente trabajo sentaría un precedente, situaciones que justifican la realización de la presente investigación.

## **MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES**

### **Enfermedad de Alzheimer (EA)**

En 1906 Alois Alzheimer describió por primera vez a una mujer, Auguste Deter, de 51 años que fue ingresada por su marido en el hospital psiquiátrico de Frankfurt por cambios en su personalidad y un debilitamiento creciente de la memoria. La paciente se presentaba desorientada en tiempo y espacio, manifestando no entender ni enterarse de nada. Asimismo, se caracteriza por tener una capacidad disminuida para el aprendizaje y aunque reconocía su nombre, olvidaba inmediatamente algunos objetos. Hablaba en forma confusa, repetía palabras y también letras cuando escribía. Con el paso de los años, se observó que a Auguste Deter le costaba hablar, comenzó a perder el control de esfínteres y finalmente murió 4 años y medio después de su internación.

En la autopsia el cerebro estaba atrofiado, los grandes vasos presentaban cambios ateroscleróticos, con focos miliares en la corteza y el depósito de una sustancia peculiar. En el estudio histopatológico las neurofibrillas estaban modificadas y se encontraba un producto patológico no identificado (Alois Alzheimer, 1906).

Estudios posteriores y la comprensión que se trataba de una nueva enfermedad, dieron lugar a la patología que lo reconoce como su principal descriptor. Se aprecia que es una entidad diferente a la del envejecimiento normal, formando parte del grupo de las demencias.

En la actualidad se define al Alzheimer como una demencia con cambios citológicos, histológicos e inmunohistoquímicos propios con una distribución topográfica que la diferencia de los patrones de envejecimiento normal, con presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares, ubicados principalmente en áreas temporo parietales de la corteza cerebral (Forero Ortiz, 2018).

Se considera al Alzheimer el primer problema mundial de salud. Las cifras son concluyentes: su prevalencia es cercana al 10% en los mayores de 65 años. En Europa, cada 70 segundos se descubre un nuevo caso. Una de cada 10 familias que tiene familiares mayores a los 70 años, posee alguna miembro con la enfermedad (Fundación CITA-Alzhéimer, 2022).

Se estima que en 2010 había 35.600 millones de personas viviendo con demencia, con 7.7 millones de casos nuevos por año. Asimismo, se prevé que el número de personas con demencia casi se duplicará cada 20 años, 65,700 millones en 2030 y 115,400 millones en el año 2050; la mayor parte del aumento ocurrirá en países de ingresos medios en rápido desarrollo. Actualmente, el 58% de las personas con demencia viven en países de ingresos medios y bajos (PIMB), la población de este grupo está envejeciendo con mayor rapidez, y se proyecta que esta proporción aumente a 71% para el año 2050 (Organización Mundial de la Salud, 2017).

Las demencias se caracterizan porque la edad de inicio es mayor en personas de 60 años. En el cerebro de estos pacientes se encuentran estructuras anormales caracterizadas por falta de oxigenación debido a alteraciones vasculares, lo que provoca la muerte neuronal y, en determinadas demencias, los genes cumplen un rol preponderante en su desarrollo. Constituyen el síndrome demencial, elementos cognitivos, que definen la condición de la enfermedad y no cognitivos que dependen del tipo de enfermedad.

Los trastornos cognitivos se caracterizan porque:

- En algún momento de la evolución de la enfermedad les ocurre a todos los enfermos.
- Van progresando permanentemente.
- Responden poco a las terapias farmacológicas.
- Su evolución esta correlacionada con los cambios morfológicos cerebrales.

- El examen neurológico condice con el deterioro.

Los trastornos no cognitivos:

- Alteran la dinámica y calidad de vida familiar.
- Originan situaciones de peligro, requiriendo cuidado o directamente la internación en instituciones adecuadas.
- Los pacientes institucionalizados tienen mayor prevalencia
- Responden de manera efectiva a una gran variedad de tratamientos.

Las alteraciones son lo suficientemente graves como para alterar las actividades laborales y sociales, presentando un déficit evidente, en comparación con el estado previo del mismo.

### **Sintomatología.**

Los síntomas esenciales que diagnostican la enfermedad de Alzheimer son:

- Pérdida de la memoria (síntoma principal) y al menos que una de las siguientes funciones cognitivas se encuentre alterada: pensamiento abstracto, juicio, visión, visuoespacial, lenguaje, apraxia, agnosia, personalidad, alteración de la vida social, ausencia de delirio (conciencia conservada).

El 80% de los pacientes puede tener episodios alternados, síntomas psicológicos y conductuales Y estas alteraciones pueden ser comunes a otras demencias (Kales, Gitlin, & Lyketsos, 2015).

Síntomas conductuales: agresividad física, inquietud, agitación, gritos, llantos, desmotivación, desinhibición, conductas inapropiadas, lenguaje inapropiado, vagabundeo (Zhao, y otros, 2016).

### **Etiología y factores desencadenantes.**

El concepto más aceptado es que la enfermedad de Alzheimer es el resultado de un proceso de envejecimiento multifactorial, en el cual los componentes genéticos van a modular distintas exposiciones ambientales.

El Alzheimer familiar, considerado de inicio precoz, comienza antes de los 65 años, tiene un patrón de herencia mendeliano autosómico dominante y puede ser causado por mutaciones en el gen de la proteína precursora del amiloide ( $\beta$ PPA $\beta$ ) ligado al cromosoma 21q2; en el gen de la presenilina-1 (PS1) localizado en el cromosoma 14q24.3 y en el gen que codifica la de la presenilina-2 (PS2) localizado en el cromosoma 1q31-q42.

La presencia del alelo ApoE4 es el factor de susceptibilidad genética universalmente más reconocido en el Alzheimer esporádico/tardío (Lopera, y otros, 2015).

En la enfermedad de inicio tardío, quienes heredan una copia del alelo *APOE* e4 tiene una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad; los que heredan dos copias del alelo corren un riesgo aún mayor (Acosta & Brusco, 2017).

Los genes, por sí mismos, no causan la enfermedad, pero, en combinación con otros genes o factores epigenéticos, modulan la edad de aparición y aumentan la probabilidad de desarrollar la afección.

Quienes nacen con el síndrome de Down, al poseer una copia extra del cromosoma 21, tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, esto es debido a que tienen tres copias de muchos genes en cada célula, incluido el gen APP.

La estimación actual refiere que antes de los 50 años, el 30% de las personas que tienen el síndrome de Down pueden desarrollar EA y a partir de los 60 años la estimación es del 50% (Moran, Hogan, Srsic Stoehr, Service, & Earle Hahn, 2018)

El genotipo de la Apolipoproteína E tiene la misma frecuencia en hombres y mujeres, pero en éstas, su efecto es más fuerte, las mujeres con ooforectomía bilateral aumentan el

riesgo de EA. También postula la etiología infecciosa como causa de EA, en diversos estudios se han encontrado datos estadísticamente significativos que avalan esta postura aunque todavía faltan más estudios para dar por cierta a estas teorías. En el estudio de metaanálisis combinando 25 estudios relevantes principalmente de casos y controles realizado por, Maheshwari y Eslick (2015):

Encontramos más de diez veces la aparición de EA cuando hay evidencia detectable de infección por espiroquetas (OR: 10.61; 95% CI: 3.38–33.29) y más de cuatro veces más de aparición de EA en una estimación de riesgo conservadora (OR: 4,45; IC del 95%: 2,33–8,52). Encontramos más de cinco veces más casos de EA con infección por *Chlamydia* (OR: 5,66; IC del 95%: 1,83–17,51). Este estudio muestra una asociación fuertemente positiva entre la infección bacteriana y la AD. Se justifica una investigación más detallada del papel de la infección bacteriana. (pág. 962)

También nuevos caminos de investigación se han abierto y colocan al virus del herpes simple tipo 1 (HSV1) como un factor de riesgo importantes en los pacientes portadores del gen de la Apolipoproteína E.

El virus, se ha encontrado en el cerebro de muchos pacientes con EA, tanto por la detección directa del ADN del virus por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), como por la detección de anticuerpos intratecales.

El virus que permanece latente en el cerebro se reactivaría en forma intermitente, estas reactivaciones no conducirán a un deterioro cognitivo instantáneo, sino que pueden debilitar el tejido cerebral, causando daño neuronal crónico y progresivo, lo que lleva varios años más tarde a la EA. Esto podría explicar la ausencia de asociación en sujetos con IgG positivos ya que no estuvieron involucrados en la infección persistente (Itzhaki, 2018).

Aunque las investigaciones necesitan profundizar en la acumulación de evidencia, los resultados muestran que los seropositivos al HSV1 son más propensos a la EA que los seronegativos (Wozniak, Shipley, Combrinck, Wilcock, & Itzhaki, 2005).

La posibilidad de que la EA sea una enfermedad fúngica, o que la infección fúngica sea un factor de riesgo para la enfermedad, abre nuevas perspectivas para una terapia efectiva para estos pacientes.

La existencia de infección por hongos en pacientes con EA se puede detectar tanto intra como extracelularmente utilizando anticuerpos específicos contra varios hongos. Su participación, puede estar relacionada con la etiología de esta enfermedad, pero también podría ser posible que estos pacientes sean más propensos a este tipo de infección. El hecho de que sean ancianos y tengan una respuesta inmunitaria adaptativa deficiente, o posiblemente cambios en la dieta y los hábitos de higiene, puede contribuir a la aparición de infecciones por hongos. La infección por hongos también se observa en los vasos sanguíneos, lo que puede explicar la patología vascular que se detecta con frecuencia en los pacientes con EA. (Pisa, Alonso, Rábano, Rodal, & Carrasco, 2015, pág. 9).

Estos investigadores sostienen que resulta necesaria la realización de ensayos clínicos para establecer un efecto causal en el Alzheimer de la infección por hongos.

### **Etiología, otras perspectivas.**

Estudios epidemiológicos demostraron que un nivel bajo en educación, un traumatismo craneal previo, el consumo de alimentos ricos en calorías y un estilo de vida sedentario también pueden aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad (Cubinkova, y otros, 2018).

También se ha sugerido que niveles altos de colesterol en plasma pueden ser un factor de riesgo, aunque los resultados de diversos estudios son conflictivos entre sí, hay autores que dan por válida esta teoría.

La evidencia más sólida que relaciona causalmente al colesterol es proporcionada por estudios experimentales que muestran que agregar o reducir el colesterol altera la proteína precursora de amiloide (APP) y los niveles de proteína beta-amiloide ( $A\beta$ ) (Hofman, y otros, 1997).

El colesterol elevado puede inhibir la capacidad de la sangre para eliminar las proteínas del cerebro (Tan, y otros, 2003). Mientras que, en otros estudios, los niveles de colesterol en el plasma y el cerebro de los pacientes con EA no apoyan la teoría del colesterol como factor causante de la enfermedad, tampoco lo hacen los estudios prospectivos sobre las estatinas y la EA, cuyos resultados no han demostrado eficacia (Bright Focus Foundation, 2021).

Las alteraciones vasculares tienen un papel importante en el desarrollo de EA, a esto se refieren las hipótesis vasculares; El daño neuronal secundario a las alteraciones vasculares, ocasionarían las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, estas mismas estructuras patológicas se observan en pacientes con traumatismos de cráneo (Cubinkova, y otros, 2018). Por otro lado, se ha encontrado que la hipertensión puede dañar los vasos sanguíneos en el cerebro y contribuir a la progresión de la enfermedad (Rius Pérez, Tormos, Pérez, & Visconti, 2018).

Con respecto a la toxicidad del aluminio en relación con la EA, se han realizado estudios sin lograrse un consenso claro al respecto que permita establecer taxativamente la conexión (Muñoz, 1998).

El estrés oxidativo, a su vez, es un mediador clave en la neurotoxicidad de la proteína beta, incrementa la peroxidación de los lípidos de membrana neuronal por lo que causaría EA (Castillo Sánchez, 2012).

La alteración de la microbiota, por su parte, puede aumentar la permeabilidad intestinal y la de la barrera hematoencefálica provocando trastornos neurodegenerativos; las bacterias intestinales pueden segregar cantidades de amiloides y liposacáridos, lo que contribuiría a la producción de citoquinas proinflamatorias asociadas a la EA (Chunmei, Li, Huang, & Liu, 2017). Otros agentes que interaccionan con factores genéticos aumentando el riesgo de EA son: pesticidas, hiperhomocisteinemia, tabaco, baja educación (Campdelacreu, 2014).

Como el aumento de la expectativa de vida es creciente, al incrementarse el envejecimiento de la población, la probabilidad de tener la enfermedad de Alzheimer es mayor, el 5% de los estadounidenses en edades comprendidas entre 65 y 74 años y casi la mitad de los mayores de 85 años tienen EA.

El diagnóstico diferencial con el envejecimiento normal es dificultoso en la fase inicial, por eso la evaluación neuropsicológica es fundamental para su diagnóstico y para diferenciar los diferentes tipos de demencias.

### **Piel Normal**

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano, cumple funciones de protección frente a traumatismos físicos, químicos y mecánicos; regula la temperatura mediante mecanismos de vasodilatación y vasoconstricción, posee propiedades sensoriales, tacto, presión, vibración, dolor y prurito; las glándulas sudoríparas y sebáceas tienen función secretora y de eliminación de toxinas. En presencia de radiación ultravioleta sintetiza vitamina D y tiene una función inmunológica a través del tejido linfoide asociado a la piel.

Se han descrito más de 1000 entidades patológicas relacionadas con la piel. El 20% de todas las referencias de pacientes a médicos generales involucran enfermedades del tegumento. El conocimiento de la estructura y función de la piel y sus anexos es fundamental para comprender la biología de la piel sana y la fisiopatología de las enfermedades de la piel (de Plessis, Stefaniak, & Wilhelm, 2018).

El pH cutáneo varía entre 4 y 7 en la superficie, su amplio rango de variación se debe al contenido de ácido láctico y ácido urocánico proveniente del sudor, aminoácidos dicarboxílicos: glutámico y aspártico y ácidos grasos libres: propiónico, butírico y pentanoico (Lambers, Piessens, Bloem, Pronk, & Finkel, 2006). La piel con un pH menor a 5 es la que tiene las mejores condiciones para mantener el equilibrio con el exterior (Orlandi, 2004).

En condiciones normales, la capa córnea retiene entre el 10% y el 20% de la humedad. Para mantener un equilibrio con la humedad del ambiente, en la epidermis se encuentra una película hidrolipídica formada por secreciones de las glándulas sudoríparas y sebáceas que contribuye a mantener la piel flexible y actúa como barrera adicional frente a bacterias y hongos; se denomina factor natural de humectación (FNH).

El FNH está constituido por un grupo de sustancias que tienen la capacidad de retener agua: ácido Láctico, ácidos grasos libres de sebo, aminoácidos libres, ácido pirrolidincarboxílico, factores hidratantes naturales, urea, glucosamina, iones sodio, calcio, potasio y magnesio (Narangifard, y otros, 2018).

A medida que transcurre la vida se producen modificaciones en la estructura y en los órganos durante el envejecimiento, los cambios fisiológicos de la piel se observan en todas sus capas. El envejecimiento de la piel está ocasionado extrínsecamente debido a la

radiación ultravioleta, UV e intrínsecamente a través de cambios fisiológicos cronológicos.

Envejecimiento extrínseco: Ocasionado por factores ambientales como la radiación solar, representa el 80% del envejecimiento facial y de otras zonas expuestas, la radiación ultravioleta, es la principal causa de fotoenvejecimiento, genera una secuencia de respuestas moleculares que resultan en la modificación progresiva del tegumento que puede llevar a la aparición de neoplasias.

Se produce un engrosamiento de la capa córnea debido a que los desmosomas de los corneocitos no se degradan normalmente.

Los queratinocitos basales se deterioran, sus células tienen tamaño irregular, los melanocitos están aumentados, las células de Langerhans disminuidas y el anclaje de las fibras de la unión dermoepidérmica se encuentran afectadas; las fibras de colágeno, los precursores del colágeno tipo I y III disminuyen; las fibras elásticas están alteradas, el aumento de la expresión de elastina tipo 4 genera elastosis.

Los vasos sanguíneos pueden romperse con mayor facilidad dando lugar a la formación de derrames y hematomas.

Envejecimiento intrínseco: Es el proceso normal de envejecimiento, no se conoce específicamente el motivo por el cual se desencadena, para explicarlo se realizaron varias teorías:

- 1) La alteración de la capacidad de reparación del ADN da como resultado el envejecimiento prematuro
- 2) Pérdida de telómeros, la disminución o el acortamiento de estos produce envejecimiento.

Los telómeros se acortan cada vez que la célula se divide, en el envejecimiento prematuro el límite en la división celular programada está más cerca.

3) Hormonas: la disminución de la secreción de estrógenos produce alteraciones en la piel como: atrofia de la piel, retraso en la cicatrización, disminución de la respuesta inmunitaria, la piel está más delgada.

4) Estrés oxidativo producido por el desequilibrio entre prooxidantes y oxidantes.

El envejecimiento estaría asociado al daño que producen los radicales libres en la estructura molecular del ADN, los lípidos, las prostaglandinas y las proteínas (Graghani, y otros, 2014).

La prolongación de la vida estaría dada por una baja tasa de daño endógeno y la existencia de macromoléculas resistentes al daño oxidativo.

En la epidermis, los queratinocitos cambian de tamaño, se vuelven más cortos y anchos, en la capa basal puede haber atipia celular, mientras que los corneocitos son más grandes.

La capacidad de proliferación celular está disminuida como así también el área de contacto entre epidermis y dermis dando por resultado una capa más delgada debido al aplanamiento de la dermis papilar.

Esta reducción en la superficie da como resultado una menor nutrición epidérmica.

El sistema inmune está alterado (inmunosenescencia), se modifica el equilibrio de la microbiota, se evidencia la descamación, la disfunción endotelial genera una menor vascularización (Zhang & Duan, 2018).

Aunque hay cambios en la función de la barrera cutánea, la pérdida de agua trans epidérmica basal disminuye ya que hay menos agua en la piel.

La disminución en el número de células de Langerhans conduce a un deterioro de la inmunidad cutánea, los niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias como la

interleucina-16 (IL-16), el interferón gama (IFN- $\gamma$ ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), están aumentados, lo que da como resultado un estado de inflamación sistémica de bajo grado, fenómeno conocido como envejecimiento inflamatorio (inflamm-aging) (Tobin, 2017).

Los melanocitos disminuyen su cantidad aproximadamente el 15% cada 10 años y su melanización es irregular por lo que se observan, lentigos y melasmas (Xia, y otros, 2016).

El grosor de la dermis disminuye al igual que su vascularidad y celularidad. La dermis está atrófica, la producción de procolágeno I está reducida, las fibras de colágeno disminuyen a razón del 1% anual, como así también el número de mastocitos y la calidad de la matriz extracelular, elastina y fibrina; Esto favorece la aparición de arrugas y una pérdida del sostén vascular lo que ocasiona vasodilatación (Tu & Quan, 2016).

La composición lipídica no varía, aunque la producción de sebo disminuye hasta un 65% (Quan & Fisher, 2015).

En la menopausia, los receptores estrogénicos de la piel perciben la disminución de los estrógenos, produciendo una merma en el colágeno y alteración en la concentración de glicosaminoglicanos y ácido hialurónico lo que ocasiona una disminución de agua (Alves & Castro Esteves, 2013). Las células grasas subcutáneas disminuyen su tamaño y función ocasionando una pérdida de volumen y redistribución celular. Las alteraciones clínicas en relación con los cambios histológicos que pueden encontrarse son numerosas:

- Mayor incidencia de desgarros cutáneos.
- Aplanamiento de las papilas dérmicas: aumento del riesgo de formación de ampollas y aumento de la susceptibilidad a las infecciones.
- Desaceleración en la tasa de rotación de la epidermis: disminución de la proliferación de los queratinocitos.

- Retraso en la migración y proliferación: mayor tiempo para reepitelización, tiempos de curación más largos después de lesiones o cirugías.
- Disminución de las fibras de elastina en la capa córnea: pérdida de elasticidad, piel laxa, arrugada.
- Fragilidad vascular por pérdida del soporte de colágeno: vasos sanguíneos frágiles, fáciles de romper. púrpura senil; disminución del crecimiento de los capilares en las heridas, riesgo de dehiscencia de la herida.
- Pérdida de la capacidad termorreguladora, hipotermia, golpe de calor.
- Pérdida de las fibras de colágeno y elastina: disminución de la resistencia a la tracción, capas inferiores más susceptible a lesiones, riesgo de daño por presión, úlceras de decúbito.
- Remodelación tardía del colágeno: tiempos de curación más prolongados después de la lesión o cirugía.
- Respuesta inmune deteriorada: riesgo de agravamiento de lesiones.
- Disminución de la producción de citoquinas. Mayor riesgo de lesiones graves.
- Disminución en el número de células de Langerhan: susceptibilidad aumentada a fotocarcinogénesis, alteraciones en las pruebas de hipersensibilidad.
- Respuestas neurológicas deterioradas: sensaciones reducidas, aumento del riesgo térmico, accidentes, traumatismos.
- Disminución de la producción de precursores de vitamina D: osteoporosis y fracturas óseas.
- Atrofia de las glándulas sudoríparas: disminución de la sudoración, menor capacidad de termorregulación, hipotermia.
- Piel seca, xerosis
- Estrato córneo lípidos disminuidos: capacidad de retención de agua disminuida, piel seca, xerosis.

- Cambios estructurales en el estrato córneo Función de barrera alterada Respuesta variable a medicamentos tópicos, alterada
- sensibilidad a los irritantes
- Movimiento de agua reducido desde dermis a epidermis
- Disminución de la hidratación de la epidermis. Piel seca, xerosis.
- Disminución de los melanocitos. Pérdida de la capacidad de broncearse, más susceptible.
- a la radiación solar
- Neoplasias cutáneas
- Cabello canoso Pérdida de la autoestima (Farage, Miller, Elsner, & Maibach, 2007).

Las láminas ungueales de las manos se opacan, disminuyen su grosor y presentan estriaciones longitudinales. Las cutículas se retraen.

En los dedos de los pies, las láminas ungueales están engrosadas parcial o totalmente tornándose opacas y amarillentas.

Se retrae la mucosa bucal, con pérdida de elastina y tejido celular subcutáneo.

Todas estas alteraciones favorecen la aparición de infecciones cutáneas.

Uno de los factores que favorecen la colonización es la humedad y la temperatura, cuando aumentan estos parámetros aumenta el número de bacterias en especial las Gram negativas.

Otro factor es el pH. Valores ácidos, (3,8) son bacteriostáticos y la alcalinidad favorece el crecimiento bacteriano; un pH de entre 4 y 4,5 mantiene a la flora residente en la piel mientras que el pH superior a 8 promueve el desprendimiento de la flora, estos datos

hacen indispensable el mantener la piel ácida sobre todo en personas mayores (Blaak, y otros, 2015; Lambers, Piessens, Bloem, Pronk, & Finkel, 2006).

El estrés está siendo estudiado como probable factor modificador del microbiota cutáneo, todavía faltan más estudios que confirmen esta presunción (Holmes, Plichta, Gamelli, & Radek, 2015).

Los factores que aumentan la flora están relacionados con la juventud, escasa higiene, aumento de temperatura y humedad corporal.

La mayoría de los microorganismos se encuentran en sitios donde las glándulas sudoríparas son abundantes y pueden obtener nutrientes en abundancia como la urea, los aminoácidos, las sales, el ácido láctico y los lípidos, principalmente en la región axilar, genital, pezones y ombligo.

### **Inmunidad de la piel.**

Una forma de protección está dada por la barrera cutánea, que impide que los gérmenes la atraviesen fácilmente.

La secreción de las glándulas sebáceas, el sebo que contiene ácidos grasos libres y el sudor que contiene ácido láctico y aminoácidos, determinan el PH ácido y junto con células córneas forman el manto ácido.

La biota natural de la piel cumple un rol de protección al competir con microorganismos patógenos.

Streilein (1978), introdujo un nuevo concepto para su época, el del tejido linfoide asociado a la piel (SALT, por sus siglas en inglés). Este está integrado por células residentes en la epidermis y dermis que proveen a la piel protección inmune frente a agresiones externas.

El SALT está conformado por queratinocitos, linfocitos epidermotrópicos, células de Langerhans, melanocitos, macrófagos, mastocitos, células dendríticas dérmicas especializadas (CDDE), células dendríticas plasmocitoides dérmicas (CDPD)

El área perivascular de las vénulas poscapilares de la dermis papilar, llamada unidad perivascular dérmica (UPVD) tiene una alta concentración de células relacionadas con la respuesta inmune: mastocitos, macrófagos, células dendríticas y linfocitos T CD4 + y CD8 +. (Aguilar Robledo, 2006)

La importancia del SALT se debe a:

- “Que el microentorno cutáneo, es capaz de aceptar, procesar y presentar antígeno nominal por sí solo.
- Que los ganglios linfáticos periféricos ubicados estratégicamente pueden aceptar señales inmunológicas derivadas de la piel.
- Los linfocitos T muestran afinidad diferencial por la piel y con sus nodos periféricos asociados.
- La afinidad por las células T se determina, al menos en parte, por las señales de diferenciación recibidas in situ de las células cutáneas residentes.” (Streilein, 1983)

La inmunidad innata o natural, es la primera línea defensiva, nacemos con ella, se caracteriza por actuar de manera inmediata sin requerir de un aprendizaje previo y carece de memoria inmunológica.

Para que la protección sea efectiva los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) deben reconocer los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP).

Intervienen en ella un conjunto de células con número limitado de receptores, que reaccionan inespecíficamente, pero con gran capacidad de reconocimiento y diversas moléculas como el complemento y citoquinas: TNF, IL-1, IFN a b, IFNg, IL-10, TGFb,

Toll (TLR) los TRL que se encuentran en la piel prenatal (TLR 1-5), lo que significa que la piel prenatal ya está en condiciones de proteger las infecciones intrauterinas (Nousheen Iram, y otros, 2012).

Las células que intervienen son:

Los neutrófilos fagocitan microorganismos.

Células Natural killer (NK), aunque se consideran células innatas, también pueden conferir memoria como poblaciones adaptativas. Detectan niveles de auto HLA1.

También puede realizar citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) uniendo patógenos y células recubiertas con IgG, liberando gránulos que contienen perforina y granzima (Richmond & Harris, 2014).

Las células epiteliales producen péptidos con propiedades antibióticas: defensinas beta, catelicidinas (rompe las membranas de bacterias y virus, si se produce la activación de su proteína precursora, hCAP18, puede tener acción antifúngica), histinas, la proteína bactericida de aumento de la permeabilidad (BPI), lactoferrina, lisozima, dermacidina, histonas, psoriasina (S100A15) ribonucleotidasa (RNasa), quimiocina CXCL14 (actúa preferentemente sobre E.coli y E. albicans) y especies reactivas del oxígeno y óxido nítrico (NO).

En la epidermis se depositan citoquinas primarias, IL1 y TNF; ante agresiones su producción aumenta (Patiño & Morales, 2013).

- Inmunidad adquirida o específica: se caracteriza por mecanismos antígeno específicos realizados por componentes celulares de la epidermis y dermis.

Participan linfocitos T y B que tiene gran cantidad de receptores y las moléculas que liberan.

Este sistema defensivo se caracteriza por su especificidad, diversidad, autolimitación y memoria; Esto significa que cada microorganismo, por diferente que sea, estimula una respuesta precisa, las exposiciones repetidas son reconocidas y producen respuestas cada vez más intensas. Una vez eliminado, el sistema inmunitario entra en reposo.

- Células del sistema inmune:

Linfocitos tienen la capacidad de reconocer y diferenciar a los distintos determinantes antigénicos que se encuentran en las macromoléculas.

En su estado basal miden entre 8 y 10 micras, cuando son estimuladas, aumenta el tamaño de los orgánulos citoplasmáticos y su tamaño va de las 10 a 12 micras.

Existen tres clases de linfocitos T:

- Los linfocitos T citotóxicos (CD8) identifican antígenos virales que se encuentran en la superficie de las células infectadas. Luego de este reconocimiento proliferan, atacan y destruyen a estas células.
- Los linfocitos T colaboradores : Th1, TH2 y TH3, identifican antígenos expuestos en la superficie de células presentadoras de antígenos. Posteriormente, proliferan y secretan interleucinas, moléculas que estimulan la proliferación de linfocitos T, la activación de linfocitos B y también la activación de los macrófagos, incrementando su capacidad fagocítica.
- Los linfocitos T de memoria se diferencian a partir de linfocitos activados y pueden ser colaboradores o citotóxicos. Al igual que los linfocitos B de memoria, su función es identificar el antígeno en exposiciones sucesivas, iniciando una respuesta mucho más rápida que la que se produjo por primera vez.

Las Células de Langerhans presentan antígenos, en conjunto con las células vírgenes, en el ganglio linfático, en la fase de inducción de la respuesta inmune y a los linfocitos T de memoria, en la fase efectora de la respuesta inmune cutánea.

Cuando ingieren microorganismos producen antígenos desde las vesículas intracelulares y los presentan en su membrana sobre las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).

Los antígenos del MHC-I reaccionan con linfocitos T citotóxicos (CD8+) mientras que los del MHC-II lo hacen con linfocitos T colaboradores (CD4+ o T<sub>H</sub>1).

Los CD8+ liberan citocinas mediadores de la inflamación y las citocinas de los CD4+ activan a macrófagos para la destrucción de los microorganismos ingeridos.

Si los fagocitos son infectados con microorganismos en el citoplasma y no en sus vesículas, activan directamente a los CD8+ para la destrucción de la célula infectada (Allegrí, y otros, 2010; Shimizu, 2017; Seneschal, Clark, Gehad, Baecher Allan, & Kupper, 2012).

Las células de Langerhans constituyen entre el 2 y el 8% de las células de la capa epidérmica, forman una red captadora de antígenos, después de su contacto pueden migrar a través de la dermis y los vasos linfáticos aferentes hasta los ganglios linfáticos regionales.

Adquieren moléculas de adhesión: ICAM 1, B7.1, Isoformas de Cd44, LFA-3 y B7.2 y expresan en su superficie receptores para IgE, IgG (CD32) y C3b y marcadores Cd1a, Cd1b, Cd4 y CD45.

Los queratinocitos cohesionados forman una barrera natural para evitar la entrada de muchos microorganismos patógenos y son responsables de la respuesta inflamatoria posterior a una agresión produciendo citocinas: IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, TNF y GM-CSF

que inducen en las células endoteliales cutáneas, las moléculas de adhesión selectina-E, VCAM-1, ICAM-1 y diferentes quimiocinas que facilitan el reclutamiento de leucocitos en la piel inflamada (Sánchez Saldaña, 2011; Nestle, Di Meglio, Qin, & Nickoloff, 2009).

Los melanocitos producen IL1a, IL1b, IL3, IL6, GM-CSF, TNFa y FGFB y cuando son estimulados por citocinas secretan IL 8.

Los linfocitos T que regulan la respuesta inmune, pertenecen a una población celular heterogénea, para diferenciarlos se utiliza un marcador existente en el mismo linfocito, CLA.

Los LT CLA+ en piel normal constituyen entre el 5 y 10%, cuando se reclutan durante la inflamación de la piel su porcentaje aumenta entre el 80 y 90%

El ligando para los linfocitos T + es la selectina E (ELAM-1) que se encuentra en células endoteliales.

La interacción CLA/selectina E facilita la entrada de linfocitos T circulantes hacia la piel atravesando la dermis hasta llegar a la epidermis.

Solo los linfocitos T sensibilizados que han expresado antígeno cutáneo asociado (CLA+) con el linfocito en su superficie pueden unirse a la selectina-E de la célula endotelial y retornar a la piel como células de memoria preparadas para reaccionar con el antígeno específico.

Fagocitos mononucleares: participa del inicio de las respuestas de los linfocitos en presencia de antígenos, aunque no tiene no tiene receptores.

Macrófagos: Adoptan formas y nombres diferentes de acuerdo con su localización. Estos fagocitan microorganismos, producen ion superóxido y peróxido de hidrógeno; Presentan antígenos, producen citoquinas y quimioquinas: IL-1<sup>a</sup>, Il-1b, Il-6, Il-10, IL-12; TNFa, TGFb y MIP1, prostaglandinas D2, E1, E2 y leucotrienos B4 y C4.

Se activan en presencia de endotoxinas bacteriana, IFN $\alpha$  y fracción C3b del complemento. Mastocitos están presentes en la unidad perivascular dérmica, producen y liberan histamina, Heparina, Triptasa, Quimasa y Carboxipeptidasa. Los mediadores de novo son IL3, IL4, IL5, IL6, IL8, IL13, GM-CSF, prostaglandinas D2 y leucotrienos B4 y C4. (Bautista Meneses, 2013, pág. 68).

Células dendríticas dérmicas especializadas (CDDE) constituyen un grupo de células presentadoras de antígenos especializadas por medio de la presentación antigénica cruzada, la cual permite el desarrollo de respuestas inmunes adaptativas de alta eficacia.

Células dendríticas plasmocitoides dérmicas (CDpD) se especializan en la respuesta frente a ácidos nucleicos procedentes de virus y bacterias.

La inmunidad humoral actúa contra microorganismos extracelulares.

Los componentes principales de esta defensa son los anticuerpos que cumplen las siguientes funciones: reconocimiento, neutralización y eliminación de los microorganismos invasores.

Los linfocitos B activados por la acción de los linfocitos T, aumentan de tamaño, reconocen el antígeno, producen la expansión clonal de los linfocitos B encargados de segregar anticuerpos, principalmente IgM, y dependiendo del estímulo IgG, IgA o IgE.

Los anticuerpos liberados se fijan a los antígenos o microorganismos y los desactivan.

También atraen a fagocitos a la zona para ayudar a destruir a más microorganismos. Hay que recordar que después de producirse este tipo de respuesta inmunitaria quedarán como remanentes los linfocitos B de memoria, que son los que facilitarán que la respuesta secundaria sea más rápida.

Al igual que los macrófagos, los adipocitos son sensibles a diversos agentes infecciosos mediante los receptores tipo Toll de lipopolisacáridos, así como a mediadores inflamatorios que provienen de la circulación como el TNF- $\alpha$ , que actúa a través de receptores p55 y p75 estimulando NF- $\kappa$ B, IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL- interferón- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ). (Gutiérrez Ruiz, Velázquez Painagua, & Prieto Gómez, 2011, pág. 158)

### **Micosis Cutáneas.**

Las micosis superficiales son infecciones causadas por hongos patógenos que afectan la queratina de la piel pudiendo parasitar cuando falla la inmunidad innata.

Se dividen en no inflamatorias e inflamatorias y son ocasionadas por levaduras y dermatofitos.

Las levaduras del género *Malassezia* son hongos lipofílicos que forman parte de la flora habitual, mediante análisis de ADN se detectó que es la especie dominante en la microbiota humana, entre el 53% y el 80%, pudiendo también convertirse en patógenas, actualmente existen 14 especies (Harada, Saito, Sugita, & Tsuboi, 2015).

Estos tipos de hongos aumentan en la adolescencia y disminuyen gradualmente en el envejecimiento.

Las patologías en las que están involucradas la *Malassezia* son:

- Pitiriasis versicolor: causada frecuentemente por *Malassezia furfur*, *Malassezia globosa* y *Malassezia sympodialis*.

Estos hongos lipofílicos secretan lipasas y fosfolipasas y producen ácidos dicarboxílicos, como el ácido azelaico, que inhiben la tirosina quinasa lo que afecta la coloración de la piel y la aparición de las lesiones características de la enfermedad, máculas redondas u

ovaladas en tronco de color blanco, blanco grisáceo (Gaitanis, Velegraki, Mayser, & Bassukas, 2013).

- Foliculitis: clínicamente son lesiones papulosas y pustulosas, sobre una base eritematosa, pudiendo presentar prurito; Las especies que se han encontrado son *Malassezia globosa*, *Malassezia restricta* y *Malassezia sympodialis*.
- Dermatitis seborreica: aunque se desconoce la etiología de esta afección y se ha generado controversia al respecto, se ha implicado a la *Malassezia* con el exceso en la producción de sebo por parte de las glándulas en la región centro facial, retro auricular, tronco superior y en menor medida región interescapular y glútea. Clínicamente son lesiones eritemato escamosas, las especies más frecuentemente aisladas son *M. furfur* y *M. globosa* (Dessinioti & Katsambas, 2013) (Dessinioti, 2013).

En el estudio de laboratorio de Buentke y otros (2008) las células dendríticas que captaron a las levaduras indujeron la maduración de las células y un aumento en la producción de  $TNF\alpha$ ,  $IL1\beta$  e  $IL18$ , pero no  $IL10$  o  $IL12$ . La interacción entre las células dendríticas en presencia de *Malassezia* con las células NK conduce a la producción de citoquinas proinflamatorias (de Hoog, y otros, 2017).

Candidiasis: aunque forman parte de la microbiota normal, su potencial patógeno va a depender del equilibrio de este con las defensas naturales de la piel por lo que se convierten en oportunistas.

La especie más frecuente es la *Candida albicans*, es un hongo dimórfico, se desarrolla en forma distinta de acuerdo con la temperatura, como levadura en el huésped a  $37^{\circ}C$  y como hongo filamentoso, en la naturaleza a  $25^{\circ}C$ .

Se encuentra en la zona perianal y genital y en la mucosa digestiva y vaginal, su crecimiento patógeno es favorecido por el calor, la humedad, los tratamientos antibióticos y corticoides.

Pueden producir:

Queilitis angular, las lesiones comprometen las comisuras de los labios.

Intertrigo, al aumentar la densidad del hongo se produce inflamación de las regiones con pliegues, se inicia con eritema para progresar centrifugamente con la presencia de un collarete, pústulas y vesiculopustulosas.

Onicomycosis: generalmente surgen en forma posterior a la aparición de paroniquia, se observa onicolisis y la lámina ungueal cambia de color, dejando de ser translúcida para transformarse en amarillenta o verdosa.

Paroniquia, es la candidiasis que se produce en el pliegue ungueal, el que se vuelve inflamatorio y doloroso, pudiendo tener pus.

Balanitis, balanopostitis y vulvovaginitis: presentan lesiones inflamatorias con secreciones (Gubelin Harcha, de la Parra, & Giesen, 2011).

Durante el proceso infeccioso se produce la transformación de hifa a levadura, su pared se hace más resistente y la presencia de melanina disminuye la linfoproliferación, la formación de anticuerpos y la menor producción de TNF $\alpha$ .

Tiene la capacidad de romper polímeros que le sirven como nutrientes e inactivan las proteasas, fosfolipasas y lipasas del huésped (García Vidal & Salavert Lleti, 2014; Ivan, 2010).

El sistema inmune innato es capaz de reconocer las candidiasis activando receptores (PRRs) que reconocen patrones moleculares conservados (PAMPs).

Los macrófagos y los neutrófilos desencadenan una respuesta mediante la fagocitosis y activación de estrés oxidativo. Las células dendríticas expresan la mayoría de los PRRs involucrados en el reconocimiento activando la secreción de citoquinas hacia una respuesta tipo TH1 (inducida por INF tipo 1, IL-12, INF $\gamma$ ), T (inducida por TGF $\beta$ , IL-10) y TH 17 (inducida por IL-23, IL 6) (Richardson & Moyes, 2015).

Las células epiteliales, activan diferencialmente señales que determinan que no se active una respuesta de citoquinas frente a la presencia de blastoconidios (forma comensal) y que se active frente a presencia de hifas (forma invasora) (Alburquenque & Tapia, 2013).

Dermatoficias:

La patogenia de la infección por dermatofitos implica una interacción compleja entre el huésped, el agente y el medio ambiente. Los factores que predisponen a tal infección son las enfermedades subyacentes.

Los dermatofitos codifican múltiples enzimas con funciones potenciales en la modulación de las interacciones con el huésped: péptidos sintetasas no ribosómicas, LysM, proteasas, quinasas y pseudo quinasas.

Proviene del suelo, animales o del mismo hombre, pudiendo ser entonces, geofílicas, zoofílicas o antropofílicas.

Viven de la queratina de la piel, del cabello y las uñas.

Los más comunes son *Trichophyton Microsporum*, *T. Epidermophyton* y el más frecuente el *Trichophyton Rubrum*.

Se asientan con mayor frecuencia en los pies, espacios interdigitales, zona inguinal, conformando las dermatofitosis o tiñas y en las láminas ungueales (dermatomicosis) (Calvo Aguirre & Martínez Burgui, 2007).

De acuerdo con la localización corporal van a variar los agentes fúngicos, las tiñas pueden ser:

- Tiña corporis, los agentes prevalentes son: *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*
- Tiña pedis y Tinea manuum, los más frecuentes son *T. rubrum*, *E. Floccosum*, Tiña mentagrophytes y *T. tonsurans*
- Tiña unguium: los agentes más comunes son, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes* var. *interdigitale* and *E. floccosum*.
- Tiña capitis: producido por las esporas de los hongos *Trichophyton* o. *Mentagrophytes* penetran a través del infundíbulo parasitando el pelo; tiene dos formas clínicas de presentación: tiña seca y tiña inflamatoria (Sahoo & Mahajan, 2016).
- Tiña Barbae: se encuentra el *Trichophytic sycosis*.
- Tiña fávica: producida por el *T. Schoenlenii*.
- Tiña imbricada: el más habitual es el *T. concentricum* (Hernández Salazar, Carbajal Pruneda, Fernández martínez, & Arenas, 2007).

La respuesta inmune a la infección por dermatofitos está mediada por células y es la responsable del control de la dermatofitosis.

Los dermatofitos contienen moléculas de carbohidratos de la pared celular ( $\beta$ -glucano) que son reconocidas por mecanismos inmunes innatos, como Dectin-1 y Dectin-2, que activan los receptores tipo 2 y 4 (TLR-2 y TLR-4).

La dectina-1 amplifica la producción de factor de necrosis tumoral- $\alpha$  e IL-17, IL-6 e IL-10, todos los cuales estimulan la inmunidad adaptativa (de Hoog, y otros, 2017).

Los queratinocitos en presencia de antígenos dermatofitos (tricofitina) liberan IL-8 (Sahoo & Mahajan, 2016).

En las dermatofitosis por *T. rubrum*, se encontró una expresión reducida de TLR-4 en la epidermis inferior y superior de los pacientes con dermatofitosis localizada y diseminada en comparación con los controles; La expresión de TLR-2 se conservó en la epidermis superior e inferior de los tres grupos (de Oliveira, y otros, 2015).

[...] la resolución de la dermatofitosis está mediada por la DTH. La inmunidad a los patógenos podría estar regulada por los subconjuntos Th1 o Th2, que en última instancia determinarían el resultado de la infección. Una respuesta inflamatoria aguda se correlaciona con una prueba cutánea de DTH positiva a la tricofitina y la eliminación de la infección, mientras que la infección crónica se relaciona con una IH alta y una DTH baja. (Dahl, 1994, pág. 38)

Mohos no dermatofitos: son poco frecuentes, producen entre el 1% y el 12% de las onicomycosis. Son oportunistas dependen de un trauma previo, alteraciones anatómicas de la lámina ungueal o infecciones bacterianas previas, no producen queratinasa.

Los patógenos as descritos son: *Fusarium* spp., *Aspergillus* spp., *Scopulariopsis* spp. y *Neoscytalidium dimidiatum*.

La presentación clínica es similar a la de los dermatofitos, se localizan principalmente en los pies, principalmente en el primer dedo (Ramírez Hobak, Gómez Sáenz, Vega Sánchez, & Arenas, 2017).

### **Frecuencia etiológica de las onicomycosis superficiales.**

Los estudios relevados muestran una disparidad acerca de la frecuencia, sexo y etiología en las onicomycosis de manos y pies a pesar de esto se puede resumir que, dentro de los dermatofitos, los mas frecuentes son: *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans* y *Trichophyton gitale*.

Las levaduras más frecuentes son: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida famata* y *Rhodotorula*.

Los hongos filamentosos no dermatofitos o mohos más corrientes son: *Scopulariospsis*, *Acremonium*, *Fusarium* y *Aspergillus* (Zalacain Vicuña, 2010).

De acuerdo con el estudio realizado por Zuluaga y otros (2005) que tomó a 7.024 pacientes con sospecha clínica de onicomycosis en manos 983 pacientes (14%) pies, 5.369 pacientes (76,4%) y en ambas localizaciones 672 pacientes (9,6%). El 73,8% de los analizados eran mujeres y el 26,2% de hombres. El 14,3% pertenece a mayores de 60 años.

Se realizaron dos tipos de análisis: examen directo con hidróxido de potasio con un resultado positivo de 786 muestras de manos (52,6%) y en muestras de pies 3.535 fueron positivas (59,4%)

En el examen por cultivo de pacientes con clínica positiva para hongos de las uñas de manos se realizó en 1.162 pacientes, siendo positivos 784 (67,46%) y en los pies se analizaron 5430 muestras siendo positivas 3.226 (59,4%). En 1.503 muestras no se comprobó la sospecha clínica.

Los resultados positivos muestran a la *Cándida* como el primer hongo patógeno de la lámina ungueal de manos y al dermatofito *Trichophyton rubrum* en los pies

La relación entre infección de manos (14%) y pies (76%) es de 3,6 a 1. La localización en manos y pies es de 9,6%.

En el estudio realizado por Gupta y colaboradores (2000) realizado en Canadá a través de una encuesta multicéntrica de 15.000 pacientes se obtuvieron los siguientes resultados, la tasa proyectada de la onicomycosis en Canadá es 6.5% (95% intervalo de confianza [IC], 6.1% - 6,9%).

Los organismos causantes de onicomicosis de uñas de los pies eran dermatofitos de 90.5%, 7,8% nondermatophyte moldes y 1.7% de *Candida spp.*

En las manos los agentes etiológicos más frecuentes fueron dermatofitos, 70,8% y *Cándida*, 29,2%.

La relación onicomicosis de pies y manos fue de 19 a 1.

Los mayores afectados son hombres y mayores de 60 años

La prevalencia de onicomicosis en toda Europa es alta, 23% y el 20% en Asia oriental. En América del Norte, la incidencia de onicomicosis es de hasta el 14%; la infección micótica es responsable del 50% de todas las enfermedades de las uñas (Gannoum & Isham, 2014).

En el estudio epidemiológico realizado en Corea entre los años 2006 y 2010 por Kim, (2015) los dermatofitos mostraron una mayor prevalencia (16.035.399 casos) en comparación con otras micosis superficiales (794.847 casos).

No hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres mientras que la edad comprendida entre los 50 y 79 años fue la más importante.

El estudio epidemiológico realizado, en la ciudad italiana de Bari, por Vena (2012) analizando pacientes entre 2005 y 2010 muestra que la tiña unguium fue la más frecuente (39,2% de las dermatofitosis total), tiña corporis (22.7%) y tiña pedis (20.4%).

Hubo un predominio de mujeres para tiña unguium y corporis y de hombres para tiña pedis y especialmente tiña cruris.

*T. rubrum* fue el agente causal prevalente, implicado en el 64% del total de casos, seguido de *M. canis* (14%) y *T. mentagrophytes* (10%).

En Europa central y Europa del norte, el *Trichophyton rubrum* es el dermatofito más común, representa entre el 80-90% de las cepas, seguido de *T. mentagrophytes*. Este número está relacionado con el aumento de la incidencia de la tiña del pie.

En el sur de Europa y en los países árabes, los dermatofitos zoofílicos, como *Microsporum canis* o *Trichophyton verrucosum*, son los más frecuentemente aislados.

En Europa, especialmente en los países mediterráneos, la incidencia de la infección por *M. canis* ha aumentado considerablemente en los últimos años y este dermatofito es ahora el más frecuente en la tiña capitis en los niños (Seebacher & Bouchara, 2008).

En el estudio epidemiológico con relevamiento de casuística de todo el mundo realizado por Havlickova, Czaika, & Friedrich (2008) en la región americana las especies de hongos más comúnmente observadas son *T. rubrum*, *T. tonsurans* y *T. mentagrophytes*.

En el estudio epidemiológico realizado en la República Argentina con la participación de 72 laboratorios de 19 provincias y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires sobre un total de 23.600 casos positivos, 11.107 pertenecieron a micosis superficiales (47%).

Los dermatofitos fueron los hallazgos más frecuentes encontrándose presentes en 7.640 pacientes.

En la ciudad de Esquel se estudiaron 414 pacientes los hongos más frecuentemente encontrados fueron *Trichophyton rubrum*, *Candida* spp. y *Trichophyton mentagrophytes*

El desarrollo de dermatofitos prevaleció en las onicopatías de pie y el de *Candida* spp. (con predominio de *Candida Albicans*) en las de uñas de mano.

Las onicomycosis fueron más frecuentes en hombres que en mujeres (Nazar, Gerosa, & Díaz, 2012).

En el estudio multicéntrico realizado, en hospitales de la Ciudad De Buenos Aires y el Gran Buenos Aires, por Relloso (2012)

Se procesaron 5.961 muestras, el 82,3% corresponden a uñas de pies y el 17,7% a uñas de manos. La edad promedio de los pacientes fue 49,7 años y el 66% perteneció al sexo femenino. Los exámenes directos fueron positivos en el 61% de los casos. En adultos, las uñas de los pies presentaron un 61,2% de resultados positivos en el examen directo, y los cultivos fueron positivos en un 43,7%. Los hongos predominantes fueron los dermatofitos (82,8%) y la forma clínica más frecuente fue la distal subungueal. En uñas de manos la positividad del examen directo fue del 59,8% y los cultivos fueron positivos en un 52,9%; los hongos predominantes fueron de tipo levaduriforme y la forma clínica más frecuente fue la onicolisis. (pág. 157)

Por otro lado, los pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen un alto riesgo de desarrollar desnutrición energético–proteínica. Esta última ha sido relacionada con el incremento en la morbilidad y mortalidad, incluyendo inmunosupresión por desnutrición (Gibson, 1990; Hopkins, 1993).

Algunos problemas que influyen sobre el estado nutricional de los pacientes con Alzheimer son la pérdida de independencia, dificultades para orientarse, desórdenes en el comportamiento en materia de alimentación y la deambulación frecuente. En estos pacientes se suele observar una pérdida de peso que tiende a incrementarse con la severidad y progresión de la enfermedad. Ello ocurre a pesar de que su ingesta de energía sea mayor que en sujetos no demenciados. Algunos estudios han reportado que los niveles de vitamina B<sub>12</sub>, tiamina, folato y albúmina son menores en estos pacientes (Folstein & Chairman, 2009; Clarke, D, & Jobst, 1998).

Los pacientes con Alzheimer presentan a menudo comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión y otras enfermedades, sumada a los efectos propios de la enfermedad sobre la memoria y la ejecución de los autocuidados, lo cual supone alteraciones nutricionales

por defecto (dado el metabolismo acelerado), alteraciones en la movilidad que favorecen la aparición de lesiones, la curación insuficiente e inadecuada de heridas, predisposición a enfermedades micóticas, etc.

Lo anterior, podría extrapolarse a que los defectos en la respuesta inmunitaria y diversidad de alteraciones, comorbilidades y trastornos, en los pacientes con EA, aumentaría la predisposición a padecer enfermedades cutáneas frente a población en similitud de condiciones (sexo, raza, condición socioeconómica, etc.) sin EA.

## **OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS**

### **Objetivo general**

Identificar variables predictivas para el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer.

### **Objetivos específicos**

1. Realizar Pruebas de Contraste para Variables Clasificadoras
2. Realizar Pruebas de Contraste para la Micosis Cutáneas.
3. Realizar Pruebas de Contraste para Uñas, Pies y Manos
4. Realizar Pruebas de Contraste para Zoster, Demodex y Dermatitis Seborraica
5. Análisis Multivariante, Predictores a tomar en cuenta para el Diagnóstico Temprano.

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer presentan condiciones inmunológicas y alteraciones nutricionales, que los predisponen a presentar mayor prevalencia de enfermedades fúngicas y lesiones cutáneas, que la población en similares condiciones sin esta patología.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Esta investigación, desde el punto de vista metodológico, cuenta con un abordaje **No Experimental**. Según Hernández Sampieri & Mendoza Torres (2018), el estudio no experimental es todo aquel en el cual los investigadores no manipulan ninguna variable, es decir que estas no son manipuladas intencionalmente.

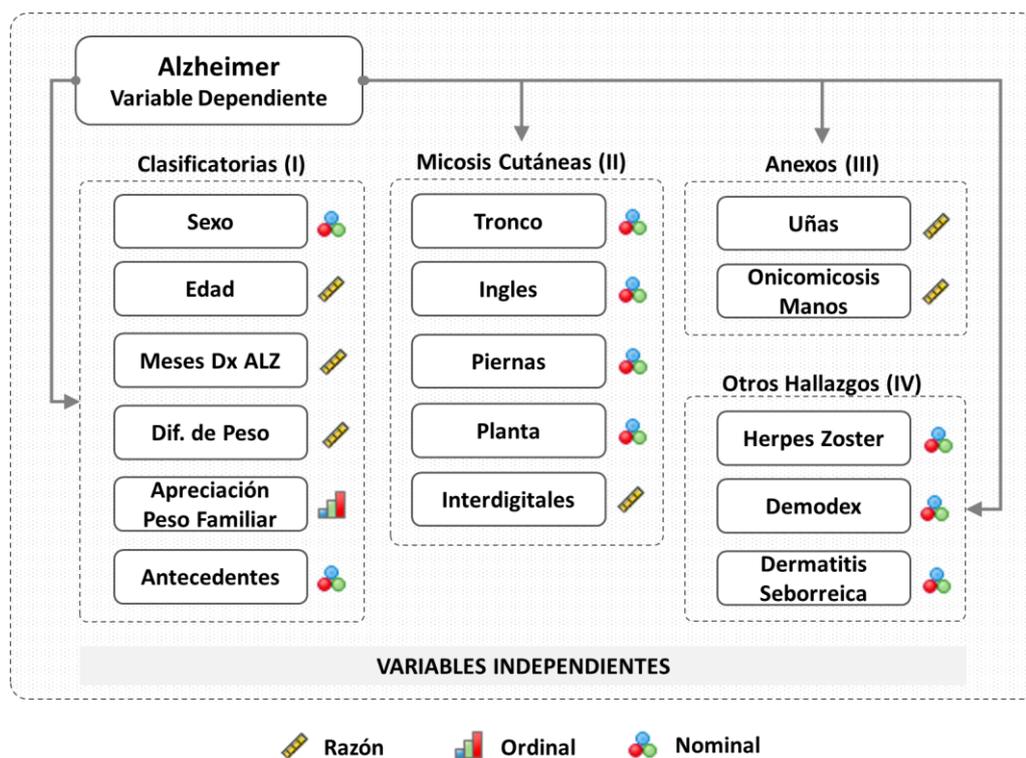
En cuanto a la temporalidad del estudio, este es de tipo **Transversal**, en virtud de que se realiza una sola medición, y su alcance es Correlacional-Causal de tipo Retrospectivo con potencial Predictivo.

Para la estrategia de obtención de datos se ha optado por una modalidad Cuantitativa, propia de un enfoque Positivista, en la que se seleccionan los datos sobre la base de la medición numérica y el análisis estadístico, lo cual resulta válido para dar respuesta al interrogante científico planteado (Hernández Sampieri & Mendoza Torres, 2018).

### **Variables de Estudio**

En el presente estudio hay distintos tipos de variables. Cada tipo de variable se identifica con un ícono que indica qué tipo de procedimiento se deberá llevar adelante para su contraste. La variable dependiente de estudio son los pacientes que recibieron el diagnóstico de Alzheimer y las variables independientes se organizan en 4 conjuntos: Clasificadoras, Micosis Cutáneas, Anexos y Otros Hallazgos.

Figura 1



Nota: Elaboración Propia

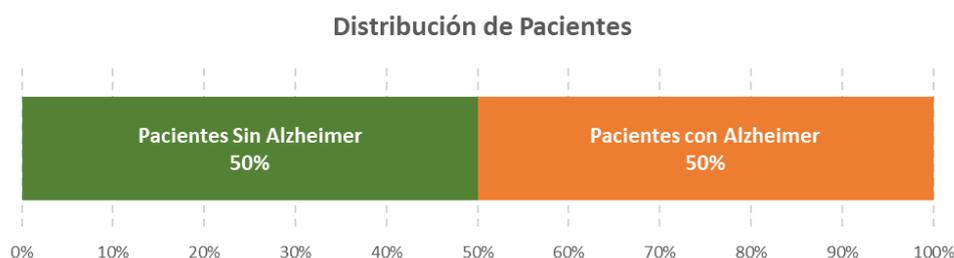
Para los procedimientos de contrastes se debe aclarar que para el caso de las variables de razón ninguna presentó una distribución paramétrica, por lo que se trabaja para las pruebas de hipótesis con la U de Mann-Whitney. Para las Variables Nominales se administra la prueba de Chi Cuadrado ( $\chi^2$ ) y se calcula el Coeficiente de Contingencia que marca la fortaleza de la Asociación entre las variables. La única ordinal, responde a la percepción de los familiares en cuanto a la pérdida de peso. Luego de administrar estas pruebas de forma consecutiva se cierra el estudio con un estudio Multivariante relacionado con los hallazgos que presentaron los análisis Bivariados.

### Composición Muestral

Los sujetos observados se distribuyen en una selección intencional, en dos grupos, uno con enfermedad de Alzheimer y el otro sin la enfermedad de Alzheimer en una distribución de un 50-50%.

El procedimiento de selección muestral se trabajó bajo el siguiente esquema: Los pacientes con Alzheimer se recolectaron mediante la asistencia de pacientes diagnosticados en mi consultorio personal (Centro Médico de Salud y Piel), lo que hace que esta estrategia sea *Causal*; también conocida como accidental, ya que los sujetos de la población son aquellos que están al alcance del Investigador. Se buscó llegar a un n=50. Este tipo de muestreo se encuadra como no probabilístico.

**Figura 2**



**Nota: Elaboración Propia**

Para los sujetos que no tenían Alzheimer, se recurrió a una base de datos clínica y se sortearon todos aquellos que respondían al criterio de inclusión, este tipo de muestro sí es de tipo probabilístico.

Para armar el Dataset se recuperaron los datos de las historias clínicas, con el mismo criterio que se trabajó en el consultorio. En cuanto a si estos resultados pueden ser extrapolados a la población, la respuesta metodológica es que no, ya que hubiera sido necesario sortear los pacientes con Alzheimer. Igualmente, para realizar contrastes la estrategia es totalmente válida, el hecho de que no sean probabilísticos no significa que los resultados no sean representativos.

Si bien no se puede afirmar que lo encontrado en este estudio es Universal no quita que, si se encuentran indicadores fuertes, se pueda repetir el mismo estudio con otra metodología Muestral. En otras palabras, este estudio abre camino para futuras investigaciones.

Los **criterios de inclusión** que se enmarcan para el presente estudio son tener más de 60 años, presentar o no el evento (enfermedad de Alzheimer; enfermos y sanos), no presentar deterioro en la movilidad avanzado (postración) ni alteraciones en la deglución. Como criterios de exclusión, se considerará a todo aquel que no cumpla los criterios anteriormente mencionados.

La consulta dermatológica tuvo una duración mínima de 45 minutos, tiempo en el que se procedió al análisis de todo el tegumento cutáneo.

Se realizaron exámenes micológicos, bacteriológicos, análisis con luz de Wood, análisis dermatoscópicos, microscopía de epiluminiscencia, análisis de sebo, análisis de pérdida transepidérmica de agua, si lo requirieron: biopsias de piel y estudios histopatológicos, también se realizó la estratificación de la enfermedad en los pacientes con Alzheimer.

#### **Análisis de datos y procesamiento estadístico**

Los datos recolectados fueron tabulados en una base de datos en el programa Microsoft Excel. Luego, fueron analizados usando el programa estadístico SPSS de IBM versión 24. Para la mejora de algunos gráficos se utilizó también Excel.

Se protegieron los derechos de los pacientes consignados en la declaración de Helsinki para la experimentación con humanos. Los procedimientos médicos y diagnósticos a realizados no representan riesgo alguno para los pacientes que integran la muestra. Se solicitó consentimiento informado escrito para los pacientes y/o sus familiares, cuando estos no pudieron brindar el consentimiento para los procedimientos a realizados. La participación en el estudio fue voluntaria y el paciente pudo desistir o suspender el procedimiento en cuando lo consideró oportuno.

## RESULTADOS

Como se podrá observar a continuación, se hace un especial esfuerzo en ilustrar los resultados de forma tal que se puedan leer las significancias estadísticas acompañados de las gráficas correspondientes. La idea de esto es reducir el número de páginas del tratamiento estadístico, ya que, de disponerlos, por ejemplo, de forma vertical tablas, significancias y gráficos se pierde el hilo de la variable. En cuanto a la interpretación de las pruebas, se apunta al fácil entendimiento de cualquier profesional de la medicina, evitando las extensas oraciones previamente armadas que se encuentran en muchos papers, donde solo se cambian los valores.

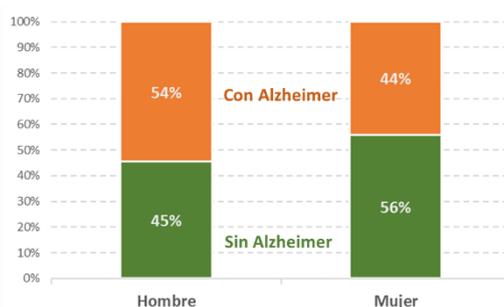
### Clasificadorias (I)

En este punto hay que tomar en cuenta que en algunos casos se trabaja con la totalidad de la base de datos y en otros, solo se estudia a los pacientes que tienen al Alzheimer.

### Sexo

La primera variable de estudio es conocer si el sexo guarda alguna relación con la enfermedad de Alzheimer, se contrasta la muestra entera.

Figura 3



Tablas de Contingencia

Sexo		Dx.ALZ		Total
		No	Sí	
Hombre	Count	26.000	31.000	57.000
	% dentro de la fila	45.614 %	54.386 %	100.000 %
Mujer	Count	24.000	19.000	43.000
	% dentro de la fila	55.814 %	44.186 %	100.000 %
Total	Count	50.000	50.000	100.000
	% dentro de la fila	50.000 %	50.000 %	100.000 %

Contrastes Chi-cuadrado

	Valor	gl	p
$\chi^2$	1.020	1	0.313
N	100		

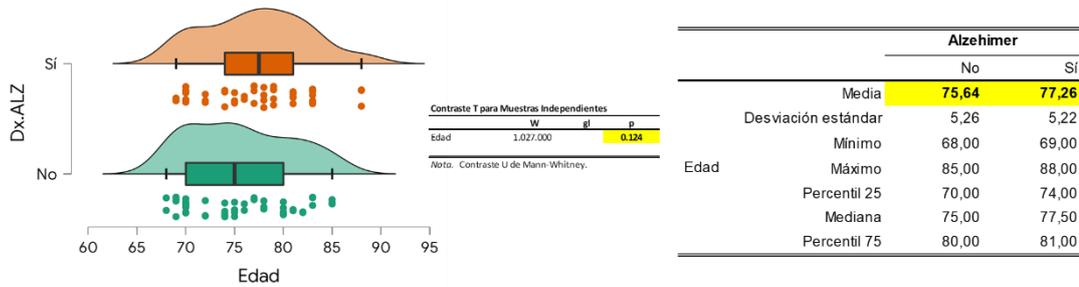
### Nota: Elaboración Propia

La distribución de las frecuencias evidencia proporciones semejantes al azar, el p-valor=0,313 > 0,05 de  $\chi^2$  indica no hay relación entre el Sexo y la Enfermedad de Alzheimer.

## Edad

Se puede observar en la Gráfica que las distribuciones son similares; la edad media de los pacientes con Alzheimer es de 77,26 años, mientras que la de los que no tienen es de 75,64 años. El contraste muestra  $p=0,124$  lo que muestra que no se encuentran asociadas.

Figura 4

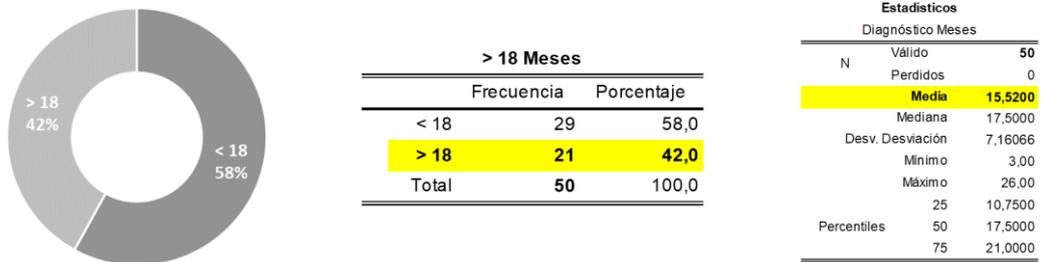


Nota: Elaboración Propia

## Meses del Diagnóstico del Alzheimer

Se estableció como punto de corte el Diagnóstico antes de los 18 Meses o Después de los 18 Meses que guarda relación con la detección temprana y el inicio del tratamiento. Esta variable es importante porque se analizará más adelante en Otros Hallazgos (IV).

Figura 5



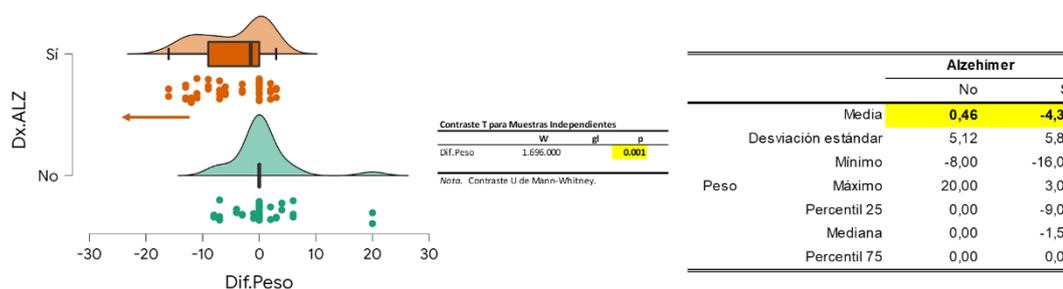
Nota: Elaboración Propia

La **Prevalencia** de diagnóstico *superior a los 18 meses* es del **42%**. En cuanto a la media general se detecta a los 15 meses, pero con una desviación de 7 meses (entre 8 y 22 meses para la mayoría de los casos).

### **Diferencia de Peso**

A primera vista en la gráfica de las distribuciones se puede observar que hay una gran cantidad de pacientes con Alzheimer que pierden peso eso es lo que muestra la flecha naranja.

**Figura 6**



**Nota: Elaboración Propia**

El primer punto para destacar es que los pacientes con Alzheimer tienen una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a una medición Inicial y una posterior de su peso,  $p=0,001$ .

En el caso de personas con Alzheimer perdieron de media unos 4,34 kilos con un desvío de 5,57 kilos. Las personas que no padecían la enfermedad en promedio ganaron peso con una media de 0,46 kg.

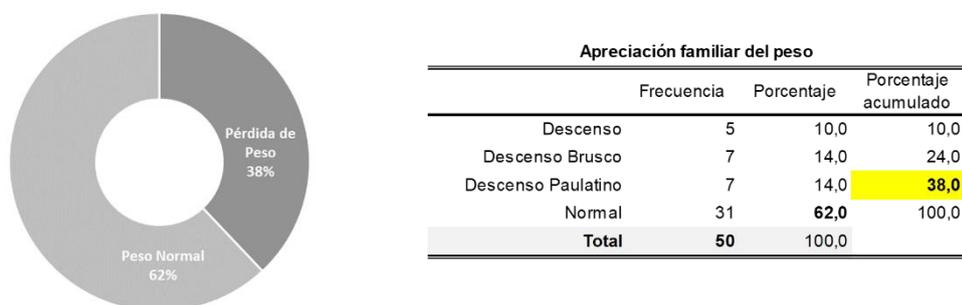
Este es un primer punto de análisis sobre la **Progresión** de la enfermedad que lleva al deterioro de todo el organismo. La pérdida de peso puede indicar también un deterioro en el sistema inmune que se estudiará con mayor profundidad en próximas variables.

Además de estudiar el dato objetivo del peso, se pidió que los familiares que evaluaran cualitativamente lo sucedido entre la medición Inicial y la Final a la hora de la consulta médica.

### *Apreciación de la Familia*

Se pudo corroborar que la apreciación de los familiares coincidía con los valores clínicos, lo que indica un correcto seguimiento del paciente con Alzheimer.

**Figura 7**



**Nota: Elaboración Propia**

La **Prevalencia** de la **pérdida de peso** se dio en **38%** de los pacientes con Alzheimer, pero esto se puede cruzar con la variable de Mayor/Menor a los 18 meses, para ver si se produce deterioro.

**Figura 8**

P.Peso		Meses.18			Chi Cuadrado
		No	Sí	Total	
No	Cuenta	22.000	9.000	31.000	$\chi^2= 5,632$
	% dentro de la fila	70.968 %	29.032 %	100.000 %	
Sí	Cuenta	7.000	<b>12.000</b>	19.000	gl= 1
	% dentro de la fila	36.842 %	<b>63.158 %</b>	100.000 %	
Total	Cuenta	29.000	21.000	50.000	<b>p= &lt; 0,018</b> □
	% dentro de la fila	58.000 %	42.000 %	100.000 %	

**Nota: Elaboración Propia**

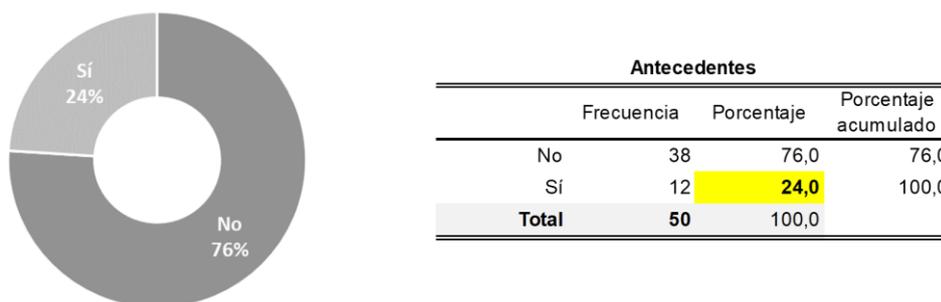
De ese 38% que perdió peso, en el caso de los pacientes que recibieron su diagnóstico **posterior a los 18 meses**, la **Prevalencia** de la pérdida de peso **63,15%** no siendo este resultado producto del Azar; lo que evidencia que se encuentra relacionada la Pérdida de

Peso con un Diagnóstico posterior a los 18 meses en un 0,318 (Coeficiente de Contingencia).

### Antecedentes

La última variable Clasificatoria se relaciona con que los pacientes presentaran antecedentes Familiares de Alzheimer o No. La Prevalencia de Antecedentes es del 24%.

Figura 9



Nota: Elaboración Propia

### Micosis Cutáneas (II)

En este segundo conjunto de Variables se trabaja con la presencia o ausencia de hongos, salvo en el caso de la Micosis Interdigital en las que se cuenta la cantidad de hallazgos.

### Tronco

Los hongos encontrados en el Tronco en los Pacientes con Alzheimer son estadísticamente significativos, los hallazgos, no son producto del azar con p-valor=0,002 y Coeficiente de Contingencia de 0,3.

Figura 10

Tablas de Contingencia / Coeficiente de Contingencia=0,3					Chi Cuadrado
Tronco		Dx.ALZ		Total	
		No	Sí		
No	Cuenta	50.000	41.000	91.000	$\chi^2 = 9,89$
	% dentro de la fila	54.945 %	45.055 %	100.000 %	
Sí	Cuenta	0.000	9.000	9.000	gl= 1
	% dentro de la fila	0.000 %	100.000 %	100.000 %	
Total	Cuenta	50.000	50.000	100.000	p= 0,002 □
	% dentro de la fila	50.000 %	50.000 %	100.000 %	

Nota: Elaboración Propia

## Clases de Hongos en el Tronco

Los Hongos que se tuvieron en cuenta, como muestra la tabla, son Candidias, Candidiasis y Tiña.

**Figura 11**

**Tabla cruzada de Dx.ALZ vs Hongos en el Tronco**

			Tronco <sup>a</sup>			Total
			Candidias	Candidiasis	Tiña	
Alzheimer	No	Recuento	0	4	0	4
		% dentro de Dx.ALZ	0,0%	100,0%	0,0%	
	Sí	Recuento	5	2	10	17
		% dentro de Dx.ALZ	29,4%	11,8%	58,8%	
Total		Recuento	5	6	10	21

Los porcentajes y los totales se basan en los encuestados.

a. Grupo de dicotomía tabulado en el valor 1.

**Nota: Elaboración Propia**

Dentro de los pacientes con Alzheimer la mayor frecuencia de Micosis hallada es la Tiña.

## Ingle

**Figura 12**

**Tablas de Contingencia / Coeficiente de Contingencia=0,304**

Ingle		Dx.ALZ			Total	Chi Cuadrado
		No	Sí	Total		
No	Cuenta	46.000	33.000	79.000	$\chi^2 = 10,187$	
	% dentro de la fila	58.228 %	41.772 %	100.000 %		
Sí	Cuenta	4.000	17.000	21.000	gl= 1	
	% dentro de la fila	19.048 %	80.952 %	100.000 %		
Total	Cuenta	50.000	50.000	100.000	p= 0,001 □	
	% dentro de la fila	50.000 %	50.000 %	100.000 %		

**Nota: Elaboración Propia**

En el caso de la Ingle, con un Coeficiente de Contingencia de 0,304, se encuentra una relación Causal entre los pacientes que tienen Alzheimer vs los que no con un p=0,001.

## Pierna

En el caso de la Pierna, con un Coeficiente de Contingencia de 0,2, se encuentra una relación entre los pacientes que tienen Alzheimer vs los que no con un p=0,041.

**Figura 13**

**Tablas de Contingencia / Coeficiente de Contingencia=0,2**

Pierna		Dx.ALZ			Total	Chi Cuadrado
		No	Sí	Total		
No	Cuenta	50.000	46.000	96.000	$\chi^2= 4,167$	
	% dentro de la fila	52.083 %	47.917 %	100.000 %		
Sí	Cuenta	0.000	4.000	4.000	gl= 1	
	% dentro de la fila	0.000 %	100.000 %	100.000 %		
Total	Cuenta	50.000	50.000	100.000	<b>p= 0,041</b> □	
	% dentro de la fila	50.000 %	50.000 %	100.000 %		

**Nota: Elaboración Propia**

### *Planta*

En el caso de la Planta, con un Coeficiente de Contingencia de 0,316 se encuentra una relación entre los pacientes que tienen Alzheimer vs los que no con un p=0,001.

**Figura 14**

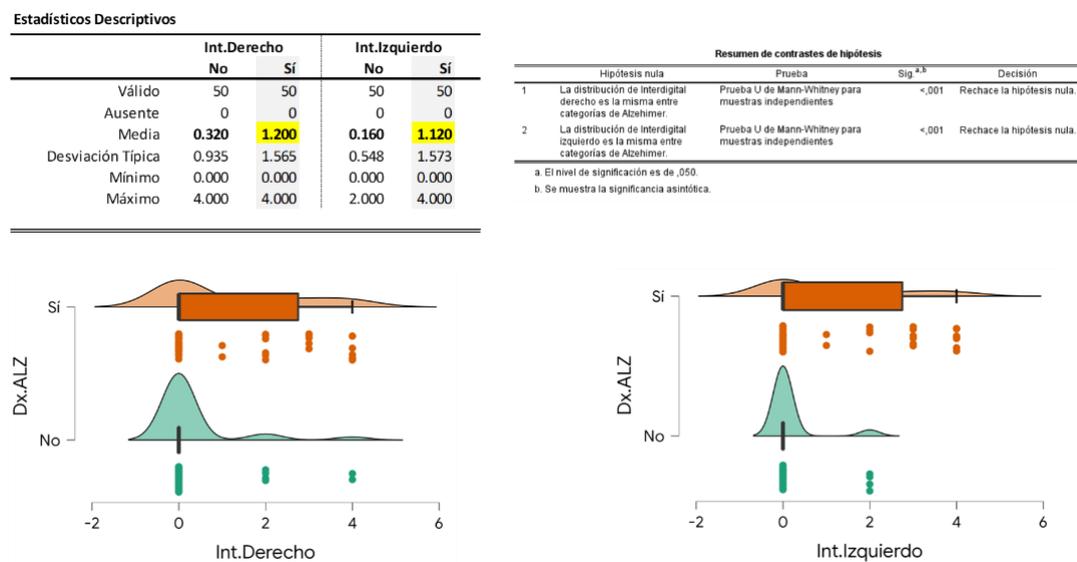
**Tablas de Contingencia / Coeficiente de Contingencia=0,316**

Planta		Dx.ALZ			Total	Chi Cuadrado
		No	Sí	Total		
No	Cuenta	50.000	40.000	90.000	$\chi^2= 11,111$	
	% dentro de la fila	55.556 %	44.444 %	100.000 %		
Sí	Cuenta	0.000	10.000	10.000	gl= 1	
	% dentro de la fila	0.000 %	100.000 %	100.000 %		
Total	Cuenta	50.000	50.000	100.000	<b>p= &lt; 0,001</b> □	
	% dentro de la fila	50.000 %	50.000 %	100.000 %		

**Nota: Elaboración Propia**

## Interdigitales Pie Derecho e Izquierdo

Figura 15



**Nota: Elaboración Propia**

En este caso se contaron la cantidad de hallazgos en cada pie, tanto derecho como Izquierdo.

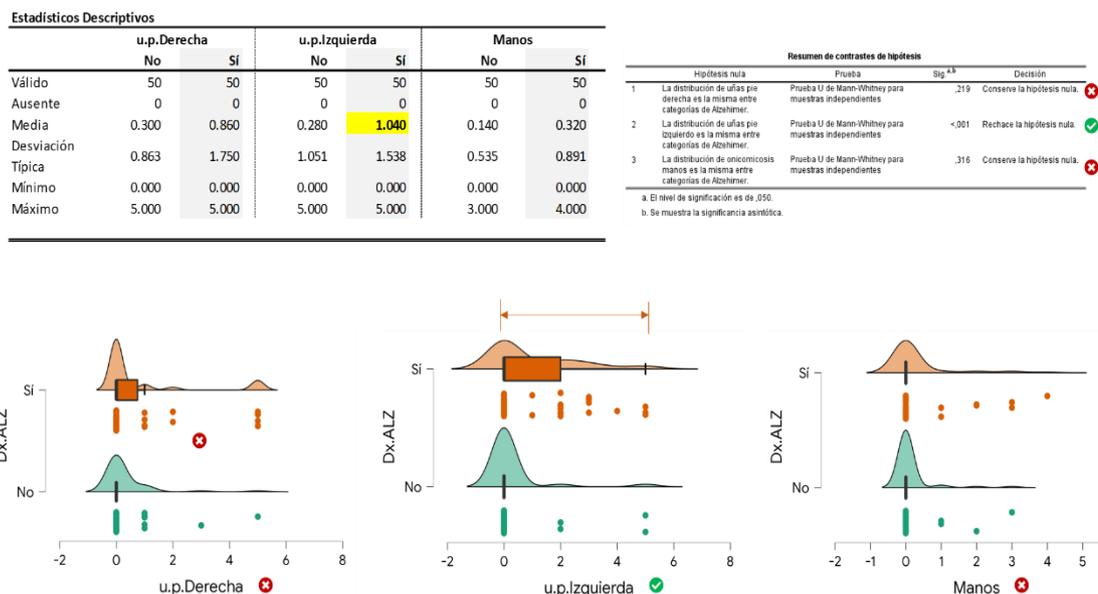
Como se aprecia en las distribuciones, se encuentra mayor cantidad de hongos en los pacientes con Alzheimer en ambos pies que en aquellos que no lo padecen. La diferencia de medias muestra un valor de 1 dígitos para los pacientes con Alzheimer y decimal para los que no.

Las pruebas de contraste evidencian que esto no es producto del azar en ambos casos con un  $p < 0,001$ .

### Anexos (III) Uñas de los Pies y Manos

De las tres variables de Estudio, Uñas Pie Derecho, Izquierdo y Manos, solo 1 variable dio Significativa.

Figura 16



Nota: Elaboración Propia

En el caso de las Uñas del Pie Izquierdo, se puede apreciar una media de 1,040 uñas en pacientes con Alzheimer vs. 0,280 en aquellos que no poseen la enfermedad con  $p < 0,001$ .

### Otros Hallazgos (IV)

En este punto se estudian enfermedades de la piel independientes donde el Herpes es un virus, Demodex es un parásito y la Dermatitis Seborreica una enfermedad.

### Herpes Zoster

Figura 17

Tablas de Contingencia / Coeficiente de Contingencia=0,327

Zoster		Dx.ALZ			Total	Chi Cuadrado
		No	Sí	Total		
No	Count	48.000	35.000	83.000	$\chi^2 = 11,977$	
	% dentro de la fila	57.831 %	42.169 %	100.000 %		
Sí	Count	2.000	15.000	17.000	gl= 1	
	% dentro de la fila	11.765 %	88.235 %	100.000 %		
Total	Count	50.000	50.000	100.000	<b>p= &lt; 0,001</b>	
	% dentro de la fila	50.000 %	50.000 %	100.000 %		

Nota: Elaboración Propia

En el caso del Herpes Zoster el virus afecta más a las personas que tienen Alzheimer con un Coeficiente de Contingencia=0,327 un  $p < 0,001$ .

### *Demodex*

En el caso del Demodex el parásito afecta más a las personas que tienen Alzheimer, con un Coeficiente de Contingencia=0,366 un  $p < 0,001$ .

Figura 18

Tablas de Contingencia / Coeficiente de Contingencia=0,366

Demodex	Dx.ALZ			Total	Chi Cuadrado
	No	Sí			
No	Count	41.000	22.000	63.000	$\chi^2 = 15,487$
	% dentro de la fila	65.079 %	34.921 %	100.000 %	
Sí	Count	9.000	28.000	37.000	gl= 1
	% dentro de la fila	24.324 %	75.676 %	100.000 %	
Total	Count	50.000	50.000	100.000	p= < 0,001
	% dentro de la fila	50.000 %	50.000 %	100.000 %	

Nota: Elaboración Propia

### *Dermatitis Seborreica*

Figura 19

Tablas de Contingencia / Coeficiente de Contingencia=0,405

Der.Seborreica	Dx.ALZ			Total	Chi Cuadrado
	No	Sí			
No	Count	39.000	17.000	56.000	$\chi^2 = 19,643$
	% dentro de la fila	69.643 %	30.357 %	100.000 %	
Sí	Count	11.000	33.000	44.000	gl= 1
	% dentro de la fila	25.000 %	75.000 %	100.000 %	
Total	Count	50.000	50.000	100.000	p= < 0,001
	% dentro de la fila	50.000 %	50.000 %	100.000 %	

Nota: Elaboración Propia

Finalmente, en el caso de la Dermatitis Seborreica, esta enfermedad también afecta más a las personas que tienen Alzheimer con un Coeficiente de Contingencia=0,405 un  $p < 0,001$ .

### Otros Hallazgos vs. Meses del Diagnóstico

Así como se comparó el peso con respecto al momento en el que se diagnostica el Alzheimer Más/Menos 18 Meses, en este caso se contabilizó la cantidad de otros hallazgos Herpes Zoster, Demodex y la Dermatitis Seborreica.

Figura 20

	> 18 Meses			
	No		Sí	
	Media	Mediana	Media	Mediana
Otros Hallazgos	1,03	1,00	2,19	2,00

Resumen de contrastes de hipótesis			
Hipótesis nula	Prueba	Sig. <sup>a,b</sup>	Decisión
1 Las medianas de Homos son las mismas entre categorías de > 18 Meses.	Prueba de la mediana para muestras independientes	<.001 <sup>c</sup>	Rechaza la hipótesis nula. 

a. El nivel de significación es de .050.  
b. Se muestra la significancia asintótica.  
c. Significación asintótica corregida de continuidad de Yates

**Nota: Elaboración Propia**

Se puede observar que el momento en el que se Diagnostica la enfermedad guarda relación con las 3 posibles patologías. Aquellos que son diagnosticados antes de los 18 meses presentan de media 1 patología, mientras que los posteriores evidencian 2 patologías, lo que guarda relación con el deterioro progresivo de la enfermedad.

### Análisis Multivariante

El propósito de este capítulo es buscar valores predictivos, para tal fin se utiliza para el caso Anexos (III) el Análisis Discriminante (Variables de Razón), tomando como variable dependiente el Diagnóstico de Alzheimer. En el caso de las Micosis Cutáneas (II), la Regresión Logística no pudo dar ninguna predicción. Finalmente se aplica la Regresión Logística (Nominales Dicotómicas) para Otros Hallazgos (IV) que pudo dar con la Probabilidad de ocurrencia del Evento.

### **Análisis Discriminante: Anexos (III)**

La finalidad de un Análisis Discriminante es encontrar la menor cantidad de variables que puedan predecir con la mayor precisión posible a qué grupo va a pertenecer la persona en función de la variable.

**Figura 21**

Coeficientes de función de clasificación		
	Alzheimer	
	No	Sí
uñas pie izquierdo	,161	,600
(Constante)	-,716	-1,005

Funciones discriminantes lineales de Fisher

Resultados de clasificación <sup>a</sup>				
Original	Recuento	Pertencia a grupos pronosticada		Total
		Alzheimer	No	
	No	46	4	50
	Sí	31	19	50
%	No	92,0	8,0	100,0
	Sí	62,0	38,0	100,0

a. 65,0% de casos agrupados originales clasificados correctamente.

**Nota: Elaboración Propia**

De las 3 variables, uñas Izquierda, derecha y onicomiosis, resultó ser relevante solo Uñas del Pie Izquierdo con un 65% de precisión al clasificar.

### **Regresión Logística Binaria: Otros Hallazgos (IV)**

En el caso de las 3 variables que componían la dimensión Otros Hallazgos resultaron Significativas con un poder de precisión del 74%. Hay que tener en cuenta que, en sí, se pueden caracterizar estas patologías como comorbilidades y pueden predecir si una persona padece o no la enfermedad de Alzheimer, lo cual *se considera un importante hallazgo, que incluso puede resultar en la etapa de diagnóstico preventivo.*

**Figura 22**

Variables en la ecuación						
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.
Paso 1 <sup>a</sup>	Zoster actual	1,855	,869	4,558	1	,033
	Demodex	1,705	,519	10,814	1	,001
	Dermatitis Seborréica	1,429	,508	7,916	1	,005
	Constante	-1,456	,371	15,397	1	<,001
						Exp(B)
						6,389
						5,503
						4,175
						233

a. Variables especificadas en el paso 1: Zoster actual, Demodex, Dermatitis Seborréica.

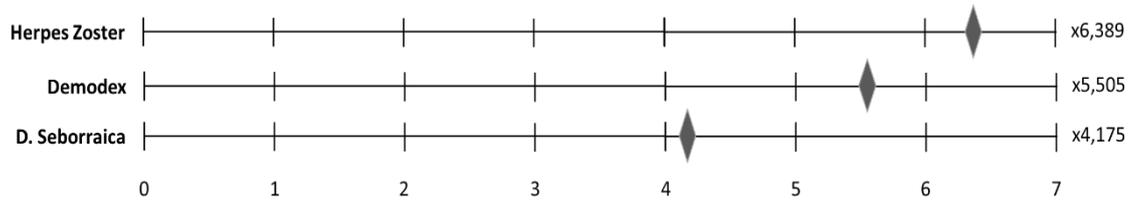
Tabla de clasificación <sup>a</sup>				
Observado	Alzheimer	Pronosticado		Porcentaje correcto
		No	Sí	
Paso 1	No	39	11	78,0
	Sí	15	35	70,0
Porcentaje global				74,0

a. El valor de corte es ,500

**Nota: Elaboración Propia**

En cuanto a la probabilidad de ocurrencia del evento, Herpes Zoster tiene x6,389 de aparecer, seguido por el Demodex con x5,505 y Dermatitis Seborreica con x4,175

**Figura 23**



**Nota: Elaboración Propia**

## CONCLUSIONES

Como se pudo demostrar, la enfermedad de Alzheimer no se corresponde con el sexo ni con la edad a partir de los 60 años. Dentro de los principales hallazgos que hacen a la importancia de la detección temprana, se observa que si el diagnóstico supera los 18 meses comienzan a hacerse visibles las consecuencias progresivas de la enfermedad, como la pérdida de peso que en promedio ronda los 4,34 kg. La prevalencia del diagnóstico tardío es del 42%. La pérdida de peso pasado los 18 meses alcanza al 63,15%. En la muestra la Prevalencia de los Antecedentes familiares es 24%.

Con referencia a las Micosis, en todos los casos de Alzheimer se encontraron diferencias significativas con los que las padecían en Tronco, Ingle, Piernas, Plantas de los pies, en los Interdigitales de ambos pies.

En uñas y manos, se encontró significativa la aparición de hongos en las uñas del pie izquierdo, se desconoce si esto responde a un olvido en el aseo de los pies, así como si estos eran zurdos o diestros, pero resulta ser indicador para tener en cuenta dado que el análisis discriminante especifica que en el 65% de los casos de los pacientes con Alzheimer se encontrarán hongos debajo de las uñas del pie izquierdo.

En cuanto al conjunto de variables de Otros Hallazgos, el Herpes Zoster, Demodex y la Dermatitis Seborreica aparecerán en promedio 2 de estas patologías en los pacientes con Alzheimer. Al revisar el poder predictivo se observa como más probable que aparezca en 1° Lugar el Herpes Zoster, seguido del Demodex y la Dermatitis Seborreica. Este conjunto de Otros Hallazgos, es decir las 3 patologías tienen una alta precisión (75%) a la hora de determinar la enfermedad del Alzheimer.

Tomando en cuenta toda esta información, lo primero que se invita es seguir estudiando este fenómeno en los pacientes con Alzheimer ya que los resultados son consistentes como para invertir tiempo y recursos.

Por otro lado, sabiendo que el diagnóstico temprano es clave para la calidad de vida del paciente y para la protección del sistema inmunitario, es importante que se considere la pérdida de peso, la aparición micosis, los hongos en las uñas del pie izquierdo y sobre todo el Herpes Zoster, Demodex y la Dermatitis Seborreica, dado que si se encuentran 2 de esas enfermedades hay altas probabilidades de que se esté desarrollando la enfermedad de Alzheimer.

## BIBLIOGRAFÍA

- Academia Nacional de Medicina. (2014). Dermatología geriátrica. Boletín de información clínica terapéutica de la ANMM. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*, 22(6), 1-16.
- Acosta, D., & Brusco, L. I. (2017). *La enfermedad de Alzheimer, diagnóstico y tratamiento / Alzheimer's Disease, Diagnosis and Treatment: Una perspectiva latinoamericana / A Latin American Perspective (Spanish Edition)*. México: Editorial Panamericana.
- Aguilar Robledo, A. (2006). El tejido linfocitario asociado a la piel (SALT). Su función normal y patológica. *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 2, 367-382.
- Albuquerque, C., & Tapia, C. (2013). Interacción *Candida albicans*-hospedero: un proceso complejo en el que la inmunidad innata juega un importante papel. *Boletín Micológico*, 28(2), 37-47.
- Allegri, R., Arizaga, R., Bavec, C., Colli, L., Demey, I., Fernández, M., . . . Ure, J. (2010). *Enfermedad de Alzheimer. Guía de práctica clínica*. Sociedad Neurológica Argentina, Grupo de Trabajo de Neurología de la Conducta y Neurociencias Cognitivas. Buenos Aires: Elsevier - Neurología Argentina.
- Alves, R., & Castro Esteves, T. M. (2013). Factores intrínsecos y extrínsecos implicados en el envejecimiento cutáneo. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, 39(1), 89-102.
- Alzheimer, A. (1995). Acerca de una enfermedad singular de la corteza cerebral. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 58(3), 147-149.
- Arenas Guzmán, R. (2015). *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*. México: McGraw Hill.
- Ashbee, H. (2006). Recent developments in the immunology and biology of *Malassezia* species. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 47(1), 14-23.
- Asociación Americana de Psiquiatría. (1995). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición (DSM-IV)*. Madrid: Masson.
- Asociación Americana de Psiquiatría. (2014). *Actualización de la codificación del DSM 5, suplemento del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, (DSM-V)*. Madrid: Masson.
- Bautista Meneses, R. (07 de 02 de 2013). *Inmunología de piel*. Obtenido de SlideShare: <https://es.slideshare.net/randijesus/inmunologia-de-piel>
- Becerra Manrique, A., Preciado, M., Riaño, G., & Sierra, G. (2017). Microbiota de la piel identidad de cada individuo. *Biociencias*, 2, 53-59.
- Bello Diaz, R., Pascual, C., Francisco, Bello Llinas, R., Andujar, B., & Cuadrado, J. (2017). *Microbiota: Un nuevo órgano del cuerpo humano*. Obtenido de <https://slideplayer.es/slide/12045009/>

- Blaak, J., Kaup, O., Hoppe, W., Baron Ruppert, G., Langheim, H., Staib, P., . . . Schürer, N. (2015). A Long-Term Study to Evaluate Acidic Skin Care Treatment in Nursing Home Residents: Impact on Epidermal Barrier Function and Microflora in Aged Skin. *Skin Pharmacology and Physiology*, 28(5), 269-279.
- Bouwstra, J., & Ponc, M. (2006). The skin barrier in healthy and diseased state. *Biochim Biophys Acta*, 1758(12), 2080-2095.
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82(4), 239-259.
- Bright Focus Foundation. (17 de 09 de 2021). *Factores de Riesgo de la Enfermedad de Alzheimer*. Obtenido de <https://www.brightfocus.org/espanol/alzheimer/la-enfermedad-de-alzheimer-y-la-demencia/factores-de-riesgo-de-la-enfermedad-de-alzheimer>
- Buendia Eisman, A., Mazuecos Blanca, J., & Camacho Martínez, F. (2018). Anatomía y fisiología de la piel. En J. Conejo Mir, J. Moreno Jiménez, & F. Camacho Martínez, *Manual de Dermatología* (págs. 2-27). Barcelona: Aula Médica.
- Buentke, E., Heffler, L., Wallin, P., Löfman, C., Ljunggren, G., & Scheynius, A. (2008). The allergenic yeast *Malassezia furfur* induces maturation of human dendritic cells. *Clinical & Experimental Allergy*, 31(10), 1583-1593.
- CADIME Escuela Andaluza de Salud Pública. (2014). Enfermedad de Alzheimer: Tratamiento farmacológico. *Boletín Terapéutico Andaluz*, 29(1).
- Calvo Aguirre, J., & Martínez Burgui, C. (2007). Infecciones de la piel y tejidos blandos en el anciano. *Revista Española de geriatría y gerontología*, 42(1).
- Campdelacreu, J. (2014). Parkinson disease and Alzheimer disease: environmental risk factors. *Neurologia*, 29(9), 541-549.
- Carrasco, M., & Zugasti, J. (2003). Tratamiento psicofarmacológico de los síntomas psicológicos y conductuales de las demencias. *Boletín de información Farmacoterapéutica de Navarra*, 10(1).
- Carrillo, E., Carrillo, C., Carrillo, L., & Carrillo, A. (2010). Alteraciones ungueales como marcador de enfermedad sistémica. *Medicina Interna México*, 26(3), 243-249.
- Castellanos Aguilar, L., Martínez Zuñiga, N., Gutierrez Murcia, J. V., Garcés Ramírez, L., De la Cruz, F., Guadarrama Ortíz, P., & Luna Muñoz, J. (2017). La tinción con el colorante rojo tiazina es un método de diagnóstico post-mortem rápido y confiable para la enfermedad de Alzheimer. *Archivos de Neurociencias*, 26(3), 243-249.
- Castillo Sánchez, J. (14 de 02 de 2012). *Estrés oxidativo y neurodegeneración. Antioxidantes y Alzheimer*. Obtenido de <https://www.um.es/lafem/Actividades/OtrasActividades/CursoAntioxidantes/MaterialAuxiliar/2012-02-14-AlzheimerAntioxidantes.pdf>

- Cerquera Jaramillo, M., Nava Mesa, M., Gonzales Reyes, R., Tellez Conti, C., & De la Torre, A. (2018). Visual Features in Alzheimer's Disease: From Basic Mechanisms to Clinical Overview. *Neural Plasticity*(2941783).
- Chen, E., Fischbach, M., & Belkaid, Y. (2018). Skin microbiota-host interactions. *Nature*, 553(7689), 427-436.
- Chen, W., & Plewing, G. (2014). Human demodicosis: revisit and a proposed classification. *British Journal of Dermatology*, 170(6).
- Chunmei, J., Li, G., Huang, P., & Liu, Z. (2017). The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 58(1).
- Clarke, R., D, S., & Jobst, K. (1998). Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 55, 1449-1455.
- Comesaña, A., & González, M. (2009). Evaluación Neuropsicológica en la enfermedad de Alzheimer: Memoria Episódica y Semántica. *Cuadernos de Neuropsicología*, 3(2).
- Crum, R., Anthony, J., & Bassett, S. (1993). Bassett, S. Population-Based Norms for the Mini-Mental State Examination by Age and Educational Level. *JAMA*, 269(18), 2386-2391.
- Cubinkova, V., Valachova, B., Uhrinova, I., Brezovakova, V., Smolek, T., Jadhav, S., & Zilka, N. (2018). Alternative hypotheses related to Alzheimer's disease. *Bratisl Med J*, 119(4), 210-216.
- Cubinkova, V., Valachova, B., Uhrinova, I., Brezovakova, V., Smolek, T., Jadhav, S., & Zilka, N. (2018). Alternative hypotheses related to Alzheimer's disease. *Bratislavske Lekarske Listy*, 119(4), 2010-216.
- Custodio, N. (2018). Los nuevos criterios para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer no dependen de los síntomas clínicos. *Rev. Neuropsiquiatría*, 81(2), 55-57.
- Czepita, D., Kuzná Gygiel, W., Czepita, M., & Grobelny, A. (2007). Demodex folliculorum and Demodex brevis as a cause of chronic marginal blepharitis. *Ann Acad Med Stetin.*, 53(1), 63-67.
- Dahl, M. (1994). Dermatophytosis and the immune response. *Journal of the American Academy of Dermatology*, S34-S41.
- Davel, G., & Canteros, C. (2007). Situación de las micosis en la República Argentina. *Revista Argentina de Microbiología*, 39, 28-33.
- de Hoog, S., Monod, M., Dawson, T., Boekhout, T., Mayser, P., & Gräser, Y. (2017). Skin Fungi from Colonization to Infection. *Microbiology Spectrum*, 5(4).
- de Oliveira, C., Vasconcellos, C., Sakai Valente, N., Sotto, M., Guedes Luiz, F., Belda Júnior, W., . . . Criado, P. (2015). Toll-like receptors (TLR) 2 and 4 expression of keratinocytes from patients with localized and disseminated dermatophytosis. *Revista do Instituto do Medicina Tropical do Sao Paulo*, 57(1), 57-61.

- de Plessis, J., Stefaniak, A., & Wilhelm, K. (2018). Measurement of Skin Surface pH. (C. Surber, C. Ables, & H. Maibach, Edits.) *Current Problems of Dermatology*, 54, 19-25.
- Dessinioti, C., & Katsambas, A. (2013). Seborrheic dermatitis: Etiology, risk factors, and treatments:: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, 31(4), 343-351.
- Dickerson, B., Stoub, T., Shah, R., Sperling, R., Killiany, R., & Albert, M. (2011). Alzheimer-signature MRI biomarker predicts AD dementia in cognitively normal adults. *Neurology*, 76, 1395-1402.
- Dominguez Cherit, J., Fonte Avalos, V., & Gutierrez Mendoza, D. (2018). *Uñas*. . México: Unidad Nacional de Referencia de Enfermedades de las Uñas. FNEID - Elsevier.
- Duyckaerts, C., Lowe, J., & Frosch, M. (2016). *Pathology of Degenerative Diseases of the Nervous System, Francoise Gray, Charles Duyckaerts, Umberto De Girolami, Escourolle & Poirier's Manual of Basic Neuropathology*. Oxford: Oxford University Press.
- Elston, D. (2010). Demodex mites: facts and controversies. *Clin Dermatol*, 28(5), 502-504.
- Farage, M., Miller, K., Elsner, P., & Maibach, H. (2007). Structural characteristics of the aging skin: a review. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 26(4), 343-357.
- Fernández de Moya, E. (2010). Demencias e imagen: lo básico. *Radiología*, 52(1), 4-17.
- Ferrándiz. (2008). *Dermatología Clínica*. Barcelona: Elsevier.
- Fierer, N., Hamady, M., Lauber, C., & Knight, R. (2008). The influence of sex, Headedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(46), 17994-17999.
- Finkel, S., Costa e Silva, J., Cohen, G., & Sartorius, N. (1996). Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr.*, 8(Supl 3), 497-500.
- Folch, J., Ettcheto, M., Petrov, D., Abad, S., Pedrós, I., Marin, M., . . . Camins, A. (2018). Una revisión de los avances en la terapéutica de la enfermedad de Alzheimer: estrategia frente a la proteína  $\beta$ -amiloide. *Neurología*, 33(1), 47-58.
- Folstein, M., & Chairman, M. (2009). Nutrition and Alzheimer's Disease. *Nutrition Reviews*, 55(1), 23-25.
- Forbes, W., & Hill, G. (1998). Is exposure to aluminum a risk factor for the development of Alzheimer disease. *Arch Neurology*, 55(5), 740-741.
- Forero Ortiz, F. C. (2018). *Enfermedad de Alzheimer desde el punto de vista neurológico y molecular*. Facultad de Ciencias y Educación. Bogotá: Universidad Distrital Francisco José de Caldas.

- Forton, F., & Seys, B. (1993). Density of *Demodex folliculorum* in rosacea: a case control study using standardized skin surface biopsy. *British Journal of Dermatology*, *128*, 650-659.
- Franco, G., Manríquez Navarro, P., & Avello, G. (2012). Andrés Canales-Johnson. Evaluación de la enfermedad de Alzheimer en etapa temprana: biomarcadores y pruebas neuropsicológicas. *Revista Médica de Chile*, *140*, 1191-1200.
- Frisoni, G., Galluzzi, S., Signorini, M., Garibotto, V., Paghera, B., & Binetti, G. (2010). Preliminary evidence of validity of the revised criteria for Alzheimer disease diagnosis: report of 2 cases. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, *24*(108).
- Fundación CITA-Alzhéimer. (10 de 10 de 2022). *Alzheimer en números*. Obtenido de Cita Alzheimer Org: <https://www.cita-alzheimer.org/es>
- Gaitanis, G., Velegriaki, A., Mayser, P., & Bassukas, I. (2013). Skin diseases associated with *Malassezia* yeasts: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*, *31*(4), 455-463.
- Gannoum, M., & Isham, N. (2014). Fungal Nail Infections (Onychomycosis): A Never-Ending Story? *PLoS Pathog*, *10*(6).
- Gao, Z., Pérez, G., Chen, Y., & Blaser, M. (2010). Quantitation of major human cutaneous bacterial and fungal populations. *J Clin Microbiol*, *48*(10), 3575-3581.
- García Vidal, C., & Salavert Lleti, M. (2014). Inmunidad frente a hongos, mecanismo de evasión de la respuesta inmune. *Revista Iberoamericana de Micología*, *31*(4), 219-228.
- Gibson, R. (1990). *Principles of Nutritional Assessment*. Nueva York: Oxford University Press.
- Gragnani, A., Mac Cornick, S., Chominski, V., Ribeiro de Noronha, S., Alves Correa de Noronha, S., & Masako Ferreira, L. (2014). Review of Major Theories of Skin Aging. *Advances in Aging Research*, *3*(4).
- Grice, E., & Segre, J. (2011). The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*, *9*(4), 244-253.
- Grimmer, T., Riemenschneider, M., Förstl, H., Henriksen, G., Klunk, W., Mathis, C., . . . Drzezga, A. (2009). Beta amyloid in Alzheimer's disease: increased deposition in brain is reflected in reduced concentration in cerebrospinal fluid. *Biol Psychiatry*, *1*(65), 927-934.
- Gubelin Harcha, W., de la Parra, R., & Giesen, L. (2011). Micosis superficiales. *Revista médica Clínica las Condes*, *6*, 804-812.
- Gupta, A., Jain, H., Lynde, C., Macdonald, P., Cooper, E., & Summerbell, R. (2000). Prevalence and epidemiology of onychomycosis in visiting physicians offices: A multicenter Canadian survey of 15,000 patients. *J AM Acad Dermatol*, *2*(1), 244-248.
- Gutiérrez Ruiz, J., Velázquez Painagua, M., & Prieto Gómez, B. (2011). El tejido adiposo como órgano maestro en el metabolismo. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, *19*(4), 154-162.

- Guy, M., McKann, D., Knopman, D., Chertkow, H., Bradley, T., Hyman, C., & Kawas, C. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 263-269.
- Hahnel, E., Lichterfeld, A., Blume Peytavi, U., & Kottner, J. (2017). The epidemiology of skin conditions in the aged: A systematic review. *Journal of Tissue Viability*, 26(1), 20-28.
- Harada, K., Saito, M., Sugita, T., & Tsuboi, R. (2015). Malassezia species and their associated skin diseases. *The Journal of Dermatology*, 42(3), 231-268.
- Havlickova, B., Czaika, V., & Friedrich, M. (2008). Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses*, 51(Supl 4), 2-15.
- Hernández Salazar, A., Carbajal Pruneda, P., Fernández martínez, R., & Arenas, R. (2007). Dermatofitosis por *Trichophyton rubrum*. Experiencia de 10 años (1996-2005) en un servicio de dermatología de un hospital general de la Ciudad de México. *Revista Iberoamericana de Micología*, 24, 122-124.
- Hernández Sampieri, R., & Mendoza Torres, C. P. (2018). *Metodología de la investigación. Las rutas cuantitativa, cualitativa y mixta* (Vol. 7ma edición). Ciudad de México: McGraw Hill.
- Hofman, A., Ott, A., Breteler, M., Bots, M., Slooter, A., van Harskamp, F., . . . Grobbee, E. (1997). Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet*, 349(9046), 151-154.
- Holmes, C., Plichta, J., Gamelli, R., & Radek, K. (enero de 2015). Dynamic role of host stress responses in modulating the cutaneous microbiome: Implications for wound healing and infection. *Advances in Wound Care (New Rochelle)*, 4(1), 24-37.
- Hopkins, B. (1993). *Assessment of Nutritional Status. In: Nutrition support dietetics core curriculum.* (M. L. Gottschlich MM, Ed.) ASPEN.
- Huang, Y., & Mucke, L. (2012). Alzheimer Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Cell*, 148.
- Iram, N., Mildner, M., Prior, M., Petzelbauer, P., Fiala, C., Hacker, S., . . . Elbe Bürger, A. (2012). Age-related changes in expression and function of Toll-like receptors in human skin. *Development*, 139(22), 4210-4219.
- Itzhaki, R. (2018). Corroboration of a Major Role for Herpes Simplex Virus Type 1 in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10(324).
- Ivan, M. V. (2010). *Inmunidad frente a hongos, mecanismo de evasión de la respuesta inmune.* Universidad Nacional del Nordeste. Posadas: UNNE. Obtenido de <https://exa.unne.edu.ar/bioquimica/inmunoclinica/documentos/InmunidadcontraHongos.pdf>

- Jiang, C., Li, G., Huang, P., Liu, Z., & Zhao, B. (2017). The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58(1), 1-15.
- Jiménez, E., Fernández, L., Marín, M., Martín, R., Odriozola, J., & Nuño Palop, C. (2005). Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol.*, 1, 1-15.
- Kales, H., Gitlin, L., & Lyketsos, C. (2015). Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*, 2(350).
- Killiany, R., Gómez Isla, T., Moss, M., Kikinis, R., Sandor, T., & Jolesz, F. (2000). Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 47, 430-439.
- Kim, S., Cho, S., Youn, S., Park, J., Choi, T., Bak, S., . . . Kim, K. (2015). Epidemiological Characterization of Skin Fungal Infections Between the Years 2006 and 2010 in Korea. *Osong Public Health Res Perspect.*, 6(6), 341-345.
- Kunc, M., Gabrych, A., & Witkowski, J. (2016). Microbiome impact on metabolism and function of sex, thyroid, growth and parathyroid hormones. *Acta Biochim Pol*, 63(2), 189-201.
- Kusne, Y., Wolf, A., Townley, K., Conway, M., & G Peyman, G. V. (2017). System manifestations of Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol*, 95(8), 668-676.
- Lacey, N., Kavanagh, K., & Tseng, S. (2009). Under the lash: Demodex mites in human diseases. *Biochemistry (Lond)*, 31(4), 2-6.
- Lai Cheong, J., & McGrath, J. (2017). Structure and function of skin, hair and nails. *Medicine*, 45(6), 347-352.
- Lambers, H., Piessens, S., Bloem, A., Pronk, H., & Finkel, P. (2006). Natural skin surface pH is on average below 5, which is beneficial for its resident flora. *International Journal of Cosmetic Science*, 28(5), 359-370.
- Limon, J., Skalski, J., & Underhill, D. (2017). Commensal Fungi In Health and Disease. *Cell Host Microbe*, 22(2), 156-165.
- Litwin, D., Chen, W., Dzika, E., & Korycinska, J. (2017). Human Permanent Ectoparasites; Recent Advances on Biology and Clinical Significance of Demodex Mites: Narrative Review Article. *Iranian Journal of Parasitology*, 12(1), 12-21.
- Locanto López, A. (2015). Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Arch. Med Int*, 37(2).
- Lopera, F., Vélez, J., Sepulveda Falla, D., Patel, H., Johar, A., Chuah, A., . . . Arcos Burgos, M. (2015). APOE\*E2 allele delays age of onset in PSEN1 E280A Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, 21(1), 916-924.
- López Álvarez, J., & Agüera Ortiz, L. (2015). Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría*, 5(1), 9.

- Maheshwari, P., & Eslick, D. (2015). Bacterial Infection and Alzheimer's Disease: A Meta-analysis. *J Alzheimers Dis.*, 43(3), 957-966.
- Maheshwari, P., & Eslick, G. (2015). Bacterial infection and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43(3), 957-966.
- Martin, B. (2013). Histopatología de la uña. *Actas Dermosifiliogr*, 104(7), 567-578.
- Martínez Lage, P., Manzano Palomo, M. S., & García Ribas, G. (2014). *Know Alzheimer, respuestas concretas a dudas reales. Manual de consulta para neurólogos*. Barcelona: STADA - Profármaco.
- Masdeu, J. (2004). La neuroimagen en la enfermedad de Alzheimer: perspectiva actual. *Rev neurol*, 38(12), 1156-1165.
- Mattson, N., Rosén, E., Hansson, O., Andreasen, N., Parnetti, L., Jonsson, M., . . . Kaiser, E. (2012). Age and diagnostic performance of Alzheimer disease CSF biomarkers. *Neurology*, 78, 468-476.
- McGrath, J., Griffiths, C., Barker, B. R., Chalmers, R., & D., C. (2016). *Structure and function of the skin. Rook's textbook of dermatology*. Oxford, UK: Wiley Blackwell.
- McKann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 37(4), 939-944.
- Mena López, R., Luna Muñoz, J., F, G. S., & Hernández Alejandro, M. (2003). *Hernández A. Histopatología molecular de la enfermedad de Alzheimer*. México: DGSCA UNAM.
- Menéndez González, M., & García, C. (2017). Biomarcadores para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer. *Biomedicina*, 2(2).
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad del Gobierno de España. (2007). *Análisis de la eficacia, seguridad y eficiencia de la Plasmaféresis en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Revisión sistemática*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e igualdad del Gobierno de España.
- Molinuevo, J., Gómez Anson, B., Monte, G., Bosch, B., Sánchez Valle, R., & Rami, L. (2011). Neuropsychological profile of prodromal Alzheimer's disease (Prd-AD) and their radiological correlates. *Adv Exp Med Biol*, 677, 150-167.
- Mong, F., Laconte, L., & Casero, R. (2018). Ácaros del género Demodex: ¿parásitos colonizadores de personas sanas o asociados a patología ocular? *Revista Argentina de Microbiología*, 50(4), 369-373.
- Moran, J., Hogan, M., Srsic Stoehr, K., Service, K., & Earle Hahn, J. (2018). *Enfermedad de Alzheimer & Síndrome de Down*. Nueva York: National Down Síndrome Society.
- Muñoz, D. (mayo de 1998). Is exposure to aluminum a risk factor for the development of Alzheimer disease? *Archives of Neurology*, 55(5), 737-739.

- Nakatsuji, T., Chiang, H., Jiang, S., Nagarajan, H., Zengler, K., & Gallo, R. (2013). The microbiome extends to subepidermal compartments of normal skin. *Nat Commun.*, 4(1431).
- Narangifard, A., den Hollander, L., Wennberg, C., Lundborg, M., Lindahl, E., Iwai, I., . . . Norlén, L. (2018). Human skin barrier formation takes place via a cubic to lamellar lipid phase transition as analyzed by cryo-electron microscopy and EM-simulation. *Expert Cell Research*, 366(2), 139-151.
- Navarrete Franco, G. (2003). Histología de la pie. *Rev. Fac. Med UNAM*, 46(4).
- Nazar, J., Gerosa, P., & Díaz, O. (2012). Onicomycosis: epidemiología, agentes causales y evaluación de los métodos diagnósticos de laboratorio. *Revista Argentina de Microbiología*, 44, 157-163.
- Nestle, F., Di Meglio, P., Qin, J. Z., & Nickoloff, B. (2009). Skin immune sentinels in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, 9(10), 679-691.
- Nousheen Iram, M. M., Prior, M., Petzelbauer, P., Fiala, C., hacker, S., Schöppl, A., . . . Elbe Bürger, A. (noviembre de 2012). Age-related changes in expression and function of Toll-like receptors in human skin. *Development*, 139(22), 4210-4219.
- Organización Mundial de la Salud. (07 de 12 de 2017). *Demencia*. Obtenido de Temas de Salud OMS: <https://www.who.int/es/news/item/07-12-2017-dementia-number-of-people-affected-to-triple-in-next-30-years>
- Orlandi, M. C. (2004). Piel sana y manto ácido. *Dermatología Cosmética*, 15(2), 121-124.
- Pardi, P., Santos, G., Silva Gois, J., Braz Jr, R., & Olave, E. (2017). Biomarcadores y marcadores de imagen de la enfermedad de Alzheimer. *International Journal of Morphology*, 35(3), 864-869.
- Patiño, L. A., & Morales, C. (2013). Microbiota de la piel: el ecosistema cutáneo. *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología*, 21-22, 147-158.
- Peña Casanova, J. (1999). *Enfermedad de Alzheimer, del diagnóstico a la terapia: conceptos y hechos*. Madrid: Fundación Caiza.
- Pérez Pérez, G., Gao, Z., & Jourdain, R. (2016). Body Site Is a More Determinant Factor than Human Population Diversity in the Healthy Skin Microbiome. *PLoS One*, 11(4).
- Piérard, G., Piérard Franchimont, C., & Hermanns-le, T. (2014). Secreciones sudorípara y sebácea. EMC. *Dermatología*, 48(4).
- Pisa, D., Alonso, R., Rábano, A., Rodal, I., & Carrasco, L. (2015). Different brain regions are infected with fungi in Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 15015.
- Porsteinsson, A., Grossberg, G., Mintzer, J., & Olin, J. (2008). Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res*, 5, 83-89.

- Price, J., & Morris, J. (2000). Tangles and plaques in nondemented aging and early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 21, 1-10.
- Quan, T., & Fisher, G. (2015). Role of Age-Associated Alterations of the Dermal Extracellular Matrix Microenvironment in Human Skin Aging: A Mini-Review. *Gerontology*, 61(5), 427-434.
- Ramírez Hobak, L., Gómez Sáenz, A., Vega Sánchez, D., & Arenas, R. (2017). Onicomycosis por hongos no dermatofitos. Una revisión. *Dermatología CQM*, 15(3), 184-194.
- Rather, P., & Hassan, I. (2014). Human demodex mite: the versatile mite of dermatological importance. *Indian Journal of Dermatology*, 59(1), 60-66.
- Reisberg, B., Burns, A., & Broadty, H. (1997). Diagnosis of Alzheimer's disease: report of an International Psychogeriatric Association Special Meeting Work Group under the cosponsorship of Alzheimer's Disease International, the European Federation of Neurological Societies, the World Health Organizat. *Association Int Psychogeriatr*, 9(Supl 1), 11-38.
- Relloso, S., Arechavala, A., Guelfand, L., Maldonado, I., Walker, L., Agorio, I., . . . Bianchi, M. (2012). Onicomycosis estudio multicéntrico clínico, epidemiológico y micológico. *Revista Iberoamericana de Micología*, 29(3), 157-163.
- Reyes Suro, J., & Gutiérrez Fernández, L. (2007). El pelo. Generalidades y funciones. *Dermatología CMQ*, 5(4), 218-223.
- Richardson, J., & Moyes, D. (2015). Adaptative immune responses to candida albicans infection. *Virulence*, 6(4), 327-337.
- Richmond, J., & Harris, J. (2014). Immunology and skin in health and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 4(12).
- Rius Pérez, S., Tormos, A., Pérez, S., & Visconti, T. (marzo de 2018). Patología vascular: ¿causa o efecto en la enfermedad de Alzheimer? *Neurología*, 33(2), 112-120.
- Rojo Martínez, E. (2014). Enfermedad de Alzheimer. Nuevos criterios diagnósticos e implicaciones en la práctica clínica. *An. Real Acad Med Cir Vall*, 51, 67-75.
- Saavedra Torres, S., Zúñiga Cerón, F., Yasno, P., Díaz Córdoba, C., & Zamora Bastidas, T. (2016). *Generalidades de la enfermedad de Alzheimer: ejemplos de histopatología*. Colombia: Facultad Ciencias de la Salud. Programa de Medicina; Universidad del Cauca Popayán.
- Sahoo, A., & Mahajan, R. (2016). Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: A comprehensive review. *Indian Dermatology Online Journal*, 7(2), 77-86.
- Sanabria Castro, A., Avarado Echeverria, I., & Monge Bonilla, C. (2016). Estrategias terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer. *Revista de Neurobiología*, 7(15).
- Sánchez Saldaña, L. (2011). El sistema inmunológico cutáneo. *Dermatol Perú*, 21(2), 57-58.

- Santamaría, V., & Alvarado, A. (2002). Flora cutánea como protección y barrera de la piel normal. *Revista Centro Dermatológico Pascua*, 11(1), 18-21.
- Schott, J., Fox, N., Frost, C., Scahill, R., Janssen, J., & Chan, D. (2003). Assessing the onset of structural change in familial Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 53, 181-188.
- SEDENA - SEMAR. (2017). *Diagnóstico y tratamiento de la demencia tipo Alzheimer. Guía de prácticas clínicas*. México: Gobierno Federal. Obtenido de <http://evaluacion.ssm.gob.mx/pdf/gpc/grr/IMSS-393-10.pdf>
- Seebacher, C., & Bouchara, J. B. (2008). Updates on the Epidemiology of Dermatophyte Infections. *Mycopahtologia*, 166(5-6), 335-+352.
- Segovia de Arana, J. M., & Mora Teruel, F. (2002). *Enfermedades neurodegenerativas*. Madrid: Farmaindustria.
- Seneschal, J., Clark, R., Gehad, A., Baecher Allan, C., & Kupper, T. (2012). Human epidermal Langerhans cells maintain immune homeostasis in skin by activating skin resident regulatory T cells. *Immunity*, 36(5), 873-884.
- Sevilla Gonzales, K., & Candiani, J. (2011). Manifestaciones en uñas en enfermedades sistémicas. *Dermatología CMQ*, 9(2), 131-136.
- Shi, V., Leo, M., Hassoun, L., Chahal, D., Maibach, H., & Sivamani, R. (2015). Role of sebaceous glands in inflammatory dermatoses. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73-5, 856-863.
- Shimizu, H. (2017). *Shimizu's Dermatology*. Hoboken, UK: Wiley Blackwell.
- Streilein, J. (1983). Skin-associated lymphoid tissues (SALT): origins and functions. *The Journal of Investigative Dermatology*, 80(1), 12-16.
- Suay Llopis, L., & Ballester Diez, F. (2002). Revisión de los estudios sobre exposición al aluminio y enfermedad de Alzheimer. *Revista Española de Salud Pública*, 76(6), 645-658.
- Tan, Z., Seshadri, S., Beiser, A., Wilson, P., Kiel, D., Tocco, M., . . . Wolf, P. (2003). Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study. *Archives of Internal Medicine*, 12(163), 1053-1057.
- Tirado Centeno, J., & Martinez, R. S. (2008). Cuidados de la piel en el anciano. *Dermatol Perú*, 18(2), 106-110.
- Tobin, D. (2017). Introduction to skin aging. *Journal of Tissue Viability*, 26, 37-46.
- Tounsi, H., Deweer, B., Ergis, A., Van der Linden, M., Pillon, B., & Michon, A. (1999). Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 13, 38-46.
- Troncoso, J., Kawas, C., Pardo, C., & Aguilar Rebolledo, C. (2006). Lesiones precoces en la enfermedad de Alzheimer. *Plast & Rest Neurol*, 5, 129-135.
- Tu, Y., & Quan, T. (2016). Oxidative Stress and Human Skin Connective Tissue Aging. *Cosmetics*, 3(28).

- Tuneu Valls, L., Rojas Cano, M., Sardans Marquillas, M., Parades Pérez, E., & Gaona Franco, A. (2015). *Guía de seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes con Alzheimer*. Barcelona: Correo Farmacéutico - STADA.
- Van Glau, V., Senanarong, V., Bagyinszky, E., Limwongse, C., An, S., & Kim, S. (2018). Identification of novel mutation in APP gene in a thai subject with early-onset Alzheimers disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *14*, 3015-3023.
- Vega Prieto, E. (2018). *Importancia del diagnóstico precoz en la Enfermedad de Alzheimer: Marcadores preclínicos y prodrómicos*. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Sevilla: Universidad de Sevilla.
- Vena, G., & Chieco, P. (2012). Epidemiology of dermatophytoses: retrospective analysis from 2005 to 2010 and comparison with previous data from 1975. *New Microbiológica*, *35*, 207-213.
- Vigasova, D., Nemergut, M., Liskova, B., & Damborsky, J. (2021). Multi-pathogen infections and Alzheimer's disease. *Microbial Cell Factories*, *20*(25).
- Wolff, K., Goldsmith, L., Katz, S., Gilchrest, B., Paller, A., & Leffell, D. (2003). *Dermatología en medicina general*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Wozniak, M., Shipley, S., Combrinck, M., Wilcock, G., & Itzhaki, R. (2005). Productive herpes simplex virus in brain of elderly normal subjects and Alzheimer's disease patients. *Journal of Medical Virology*, *75*(2), 300-306.
- Xia, S., Zhang, X., Zheng, S., Khasnabdali, R., Kalionis, B., Wu, J., . . . Tai, X. (2016). An Update on Inflamm-Aging: Mechanisms, Prevention, and Treatment. *Journal of Immunology Research*(8426874).
- Zalacain Vicuña, A. (2010). Infecciones micóticas más frecuentes en el pie. *Revista Española de Podología*, *21*(6), 225-229.
- Zhang, S., & Duan, E. (mayo de 2018). Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplantation*, *27*(5), 729-738.
- Zhao, Q., Wang, H., Jiang, T., Tan, M., Tan, L., Xu, W., . . . Yu, J. T. (enero de 2016). The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *15*(190), 264-271.
- Zuluaga, A., de Bedout, C., Tabares, A., Cano, L., Restrepo, A., Arango, M., & Manrique, R. (2005). Comportamiento de los agentes etiológicos de las onicomiosis en un laboratorio de referencia. *Medicina Cutánea Ibero-Latino-Americana*, *33*(6), 251-256.