



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

**Facultad de Psicología**

Grado en Psicología

Trabajo de Fin de Grado

**ANSIEDAD, ESTRÉS Y DEPRESIÓN COMO FACTORES  
PREDISPONENTES PARA EL DESARROLLO DE  
DEMENCIA.**

**Presentado por:** Antonio Perona Sirera

**Tutor/a:** María del Rosario Villalba Agustín

**Institución:** Universidad Católica de Valencia "San Vicente Mártir"

Valencia, a 20 de mayo de 2023

Índice	
<i>Resumen</i>	5
<i>Abstract</i>	5
<i>Key words</i>	5
1. <i>Introducción.</i>	6
<i>Factores de riesgo y marcadores tempranos</i>	7
<i>Deterioro cognitivo leve</i>	11
<i>Ansiedad, estrés y depresión</i>	12
2. <i>Objetivos</i>	15
<i>Objetivo general</i>	15
<i>Objetivos específicos</i>	15
3. <i>Metodología</i>	16
<i>Diagrama prisma</i>	17
<i>Tabla de artículos</i>	18
4. <i>Resultados:</i>	22
<i>Ansiedad y demencia</i>	22
<i>Depresión y demencia</i>	25
<i>Estrés y demencia</i>	28
5. <i>Conclusiones</i>	30
<i>Limitaciones</i>	33
7. <i>Bibliografía</i>	34

## **Resumen**

Este estudio analiza la relación existente entre estrés, ansiedad, depresión y su posible relación con la demencia. Factores biológicos, marcadores metabólicos, inflamatorios y de estrés fueron analizados. A su vez, se examinó la sintomatología depresiva para observar cómo pueden influir en el desarrollo de la demencia en la vejez. Se examinaron diferentes subtipos de depresión y su asociación con diferentes tipos de factores ambientales modificables, así como su relación con el estrés.

Se ha observado que existe una mayor probabilidad de desarrollar demencia en personas que experimentan niveles altos de estrés y están expuestas a factores de riesgo asociados.

Es importante destacar la vital importancia de las intervenciones tempranas dirigidas al tratamiento de la ansiedad y el estrés, así como la vigilancia de la sintomatología depresiva y su futuro desarrollo.

## **Abstract**

This study investigated the relationship between stress, anxiety, depression, and their possible relation to dementia. Biological factors, metabolic, inflammatory and stress markers were examined. Depressive symptomatology was also examined to see how these may influence the development of dementia in old age. Different subtypes of depression and their association with different types of modifiable environmental factors were examined, as well as their relationship with stress.

It has been observed that there is an increased likelihood of developing dementia in people who experience high levels of stress and are exposed to associated risk factors.

It is important to highlight the vital importance of early interventions aimed at the treatment of anxiety and stress, as well as the monitoring of depressive symptomatology and its future development.

## **Key words**

Stress, Anxiety, Depression, Dementia, Allostatic load, older adults.

## **1. Introducción.**

Según Ford et al. (2018) el envejecimiento de la población es cada vez más evidente y plausible en nuestro día a día. Se estima que la cifra de personas que puedan sufrir algún tipo de demencia escale hasta los más de 130 millones de afectados en el año 2050. Creando un impacto a nivel social y económico de magnitudes desconocidas hasta el momento.

En el año 2021, el informe mundial sobre el Alzheimer hizo hincapié en la importancia de la detección precoz de este tipo de desórdenes neuropsicológicos, ya que suponen la séptima causa de muerte en el mundo, todo ello implica un elevado coste para los estados y sobre todo para las familias. Conociendo estos datos, se busca resaltar la importancia de estudiar y comprender más a fondo el impacto del estrés y sus factores de riesgo en el desarrollo de la demencia. para tratar de asistir a las familias de dichos afectados en la planificación de los futuros eventos disruptivos por los que el conjunto familiar deberá atravesar.

Sobre todo, con el fin de ayudar al enfermo que padece dicha dolencia, ya que la administración de medicamentos en las fases primarias de las demencias puede tener un efecto mayor para tratar de afrontar la sintomatología asociada a la demencia. No obstante, cabe destacar que en la actualidad la mayoría de los diagnósticos realizados en personas con demencia se llevan a cabo en fases tardías de la misma, con lo que se limita el margen de actuación de las personas a su alrededor (World Alzheimer report, 2021).

La demencia es una patología neurológica caracterizada por la presencia de diversos tipos de enfermedades que afectan al sistema nervioso central, siendo la más común la enfermedad de Alzheimer (EA) (Sheppard & Coleman, 2020), que va deteriorando gradualmente las capacidades cognitivas del individuo. Esta afección se ha convertido en un grave problema de salud pública, ya que dicha afección afecta actualmente a más de 50 millones de adultos mayores en todo el mundo.

La demencia es una de las principales causas de discapacidad, incapacidad y dependencia en los adultos mayores, y se espera que el número de nuevos casos aumente exponencialmente en las próximas décadas. Aunque la demencia suele afectar más gravemente a las personas mayores que a los jóvenes, no es un aspecto normotípico del envejecimiento saludable (Toledano, 2014). Los costes socioeconómicos, psicológicos y físicos relacionados afectan no

sólo al paciente, sino también a sus cuidadores, familiares y a la sociedad en su conjunto, por lo que la administración y el cuidado de esta enfermedad son extremadamente laboriosos. Aunque actualmente no existe una cura conocida para la demencia, hay medidas que pueden tenerse en cuenta para tratar de retrasar su aparición lo máximo posible (Reus et al., 2016).

La evidencia científica muestra que la participación en actividades físicas regulares, una alimentación y dieta saludables, evitar el tabaquismo, reducir la exposición a contaminantes atmosféricos, reducir o detener el consumo de alcohol, ejercitar la mente, ser socialmente activo, descansar adecuadamente y establecer hábitos de sueño saludables, prevenir infecciones, reducir el estrés, evitar lesiones, prevenir el aislamiento social y la depresión, son medidas efectivas que pueden ser de gran ayuda para tratar de retrasar lo máximo posible la aparición de este trastorno (WHO., 2019).

Es importante señalar que actualmente no existe cura para la demencia, sin embargo, se pueden tomar medidas preventivas para tratar de retrasar su aparición (Ayenigbara, 2022).

#### *Factores de riesgo y marcadores tempranos*

Como se ha comentado en el primer apartado, la población prevista con Alzheimer se espera que aumente de manera considerable, con el consiguiente aumento de las patologías relacionadas. Sin embargo, y aunque se investiga continuamente para encontrar una posible cura a la enfermedad, cada vez más investigaciones se centran en encontrar posibles factores de riesgo que puedan predecir de una manera precoz la aparición de este tipo de desórdenes neuropsicológicos (Gómez-Virgilio et al., 2022).

Según la comisión Lancet, más de una tercera parte de las demencias diagnosticadas podrían haberse previsto, eliminando los posibles factores de riesgo que se creen relacionados con este tipo de desórdenes (Kuring et al., 2020). Sin embargo, dichos factores de riesgo vienen dados por cierta sintomatología depresiva y ansiosa, que actúan de manera conjunta, complicando un posible diagnóstico para pacientes neuropsicológicos (Botto et al., 2022).

A lo largo de esta revisión, se ha realizado un análisis exhaustivo sobre ansiedad, depresión y enfermedad de Alzheimer, pero todavía no se ha explorado a fondo cómo estas tres condiciones pueden estar relacionadas entre sí desde un enfoque integrador.

Hasta ahora, se ha investigado de manera limitada la relación entre la ansiedad, el estrés, la depresión y el desarrollo de la demencia. Existe la necesidad de profundizar en esta área para comprender mejor cómo estos factores pueden aumentar el riesgo de demencia y, a su vez, cómo la demencia puede contribuir a la aparición de ansiedad y depresión en algunos pacientes (Gulpers et al., 2016b). Aunque diversos estudios relacionan de manera positiva la relación entre los trastornos psicológicos y las demencias en la vejez, dicha relación sigue sin poder determinarse de una manera clara y suficientemente concisa. Se necesita más investigación para comprender mejor esta conexión y determinar el papel exacto que desempeñan en el desarrollo de la demencia (Páramo et al., 2020).

En referencia a los marcadores; cognitivos, biológicos, etc... cabe destacar la importancia de estos como un posible método de diagnóstico avanzado (Bonilla-Santos et al., 2021). Dado que, en los marcadores cognitivos, pueden observarse ciertos cambios sutiles, en algunos casos hasta 25 años antes de que la demencia de tipo Alzheimer manifieste sintomatología clínica en el paciente. Sin embargo, lo que a priori puede llegar a parecer una innovación en lo que a la prevención y diagnóstico de la demencia se refiere, solo es de utilidad en situaciones concretas y de momento, se descarta su aplicación a la población general con fines preventivos, debido al gran coste económico y funcional que supondría realizar un cribado a una muestra de población adulta, sin olvidar la aún poca especificidad que ostentan dichos métodos (Stafford et al., 2022).

Con relación a la depresión, la sintomatología depresiva puede acelerar los cambios inmunológicos que normalmente ocurren durante el envejecimiento, lo que puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades graves como infecciones y cáncer (Pérez, 2018). La desregulación de las citocinas proinflamatorias y las funciones endocrinas, que están asociadas con la depresión y el envejecimiento, puede contribuir a estos efectos negativos en la salud. Además del envejecimiento, la falta de apoyo social también ha sido identificada como un factor de riesgo para la depresión. Los cambios en la inmunidad mediada por células que se relacionan con la depresión pueden agravar el riesgo y la gravedad de las infecciones y el cáncer en adultos mayores.

En este sentido, es importante destacar la necesidad de detectar y tratar la depresión, incluso en su forma más leve, ya que la prevalencia de esta condición es alta en el grupo de edad de adultos mayores (Sforzini et al., 2019). La detección temprana y el tratamiento adecuado pueden ayudar a prevenir el agravamiento de los cambios inmunológicos y, en última instancia, contribuir a una mejor salud y calidad de vida en la vejez. La prevención y el tratamiento de la depresión

pueden ser fundamentales para garantizar una buena salud en la vejez y pueden ser una estrategia eficaz para reducir el riesgo de desarrollar demencia (Miriam, 2022).

Se observa que alrededor del 30 % de los pacientes con algún tipo de depresión no responden de manera satisfactoria al tratamiento antidepresivo, y la mayoría de ellos padecen de ciertos niveles de inflamación. Es decir, un proceso que potencialmente afecta a las estructuras cerebrales relevantes para el desarrollo de depresión. Sin embargo, a pesar del papel de la inflamación en la depresión, todavía hay una falta de estrategias antiinflamatorias que sean efectivas para dichos pacientes, seguras para el uso diario y con un mecanismo de acción lo suficientemente claro. Las estrategias terapéuticas basadas en la nutrición que consisten en los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 ( $\omega$ -3 PUFA), el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) se consideran enfoques terapéuticos prometedores (Solfrizzi et al., 2011).

De hecho, se ha observado que las dietas ricas en  $\omega$ -3 PUFA, como EPA y DHA, proporcionan efectos antiinflamatorios y antidepresivos. Además, existe evidencia de que el tratamiento in vitro de progenitores del hipocampo humano con EPA y DHA puede prevenir la reducción de la neurogénesis, al igual que el tratamiento con antidepresivos, sertralina y venlafaxina, lo hace. No obstante, de momento se desconoce el mecanismo molecular exacto por el cual las PUFA  $\omega$ -3 ejercen sus efectos antiinflamatorios y antidepresivos (Kent & Mistlberger, 2017).

Por otra parte, se observa como el deporte ha sido comúnmente una de las recomendaciones más generales entre facultativos de todo el mundo para tratar de atajar la sintomatología depresiva (IQWIG, 2020). La evidencia científica respalda dichas recomendaciones pudiendo utilizarse como un factor de protección ante un posible deterioro cognitivo leve. Ya que durante la realización de actividad física se puede observar una reducción significativa de estrés oxidativo, así como la aparición de efectos antiinflamatorios que pueden llegar a aumentar la irrigación sanguínea encefálica. Aumentando así las posibilidades de evitar el posible envejecimiento patológico relacionado al deterioro cognitivo leve (Ayenigbara, 2022b).

En el estudio realizado por Postuma et al., (2019), se observa con detenimiento el trastorno idiopático de la conducta del sueño REM como posible indicador temprano y seguro de un síndrome neurodegenerativo en la vejez. Estudios como este pueden dar un poco más de esperanza a la detección de patologías concretas que, afiancen de manera temprana y con seguridad suficiente el posible desarrollo de desórdenes neuropsicológicos como la demencia.

Por el momento, la literatura científica y más concretamente el estudio de Ayda et al. (2022), refieren que, alrededor de un tercio de todas las demencias que se producen en el mundo, podrían estar debidas a factores de riesgo con posibilidad de modificación, destacando en gran medida la sintomatología psicológica como un factor de riesgo que podría modificarse de manera temprana. Con el objetivo de observar si esa modificación pudiera evitar, al menos, el desarrollo temprano de una demencia.

Dentro de esta sintomatología psicológica, se encuentran concretamente síntomas relacionados con el estrés, la ansiedad, los trastornos del sueño y la depresión. No obstante, dicha información debe ser tratada con cuidado e investigada en profundidad ya que el simple desarrollo de algún tipo de desorden neuropsicológico puede ser, a su vez, el desencadenante de la mencionada sintomatología (Dafsari & Jessen, 2020). Hasta ahora, no se ha establecido de manera definitiva que la ansiedad, el estrés y la depresión sean pródromos o factores de riesgo confiables que puedan proporcionar información precisa para el diagnóstico temprano de futuras demencias. (Ngandu et al., 2015).

Los síntomas conductuales y psicológicos pueden diferir dependiendo del tipo de demencia que se padezca (Montani et al., 2022). Por ello, sería de gran interés tratar de observar si la ansiedad, el estrés o la depresión, forman parte de algún tipo de demencia en concreto. Con lo que, con la identificación temprana de dicha sintomatología, además de poder prever y tratar dicha sintomatología con el fin de retrasar la aparición de la demencia, se pudiese conocer con exactitud qué tipo de demencia en concreto es la que se relaciona con esa sintomatología o con parte de ella (Montañés & Matallana, 2010). Con la finalidad de poder aplicar una intervención mucho más precisa teniendo en cuenta el tipo de demencia con el que se podría tratar en un futuro.

No se debe olvidar la pandemia de la COVID-19 que se sufrió hace unos años. Ya que se observa que en personas que sobrevivieron a infecciones por otros tipos de coronavirus como el MERS y el SARS, mostraron un mayor riesgo de desarrollar trastornos neuropsiquiátricos como la ansiedad, la depresión y el trastorno de estrés postraumático (Rogers et al., 2020).

A su vez, se observó un deterioro cognitivo en estos pacientes, incluyendo disminución de la velocidad de procesamiento, un marcado deterioro de la memoria, la atención y la concentración. En el caso de COVID-19, se han reportado complicaciones neuropsiquiátricas similares en pacientes que han superado la enfermedad (Rubin, 2020).

Se encontró que la depresión junto con la ansiedad son trastornos comunes entre los pacientes que sobreviven a COVID-19. Así mismo, los síntomas no específicos como dolor de cabeza, anosmia y otros trastornos psiquiátricos también han sido observados en estos pacientes. Se observó que muchos de estos síntomas pueden convertirse en una afección crónica y algunos de ellos pueden ser una continuación de los síntomas de la fase aguda de la enfermedad (OMS, 2022).

Además, se ha demostrado que los supervivientes de diversas enfermedades críticas muestran, tras el alta hospitalaria, una mayor prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos como la depresión, la ansiedad y, en ciertas ocasiones, el trastorno de estrés postraumático (Nikayin et al., 2016). Por lo tanto, se observan síntomas/trastornos neuropsiquiátricos los supervivientes de COVID-19, independientemente de la gravedad de la enfermedad, lo que sugiere que estos trastornos pueden ser una consecuencia a largo plazo de la infección por coronavirus. Por lo que, haber superado la enfermedad, podría ser un factor de riesgo añadido para el posible desarrollo de una demencia (Saikarthik et al., 2022).

### *Deterioro cognitivo leve*

El deterioro cognitivo leve representa una etapa de transición, entre el envejecimiento saludable y la demencia. Los pacientes con DCL experimentan quejas de deterioro cognitivo y presentan déficits cognitivos en relación con los controles coincidentes con la edad y la educación, aunque en menor grado que los pacientes con demencia y, en gran medida, sus actividades cotidianas se mantienen conservadas (Sanford, 2017).

La prevalencia de MCI en la población de edad avanzada se ha estimado entre el 5,0% y el 36,7%, y el 11%-33% de los pacientes con DCL desarrollan demencia en un plazo de 2 años. No obstante, alrededor de un 50% de los pacientes con DCL vuelven a la normalidad en los exámenes de seguimiento, particularmente en cohortes basadas en la población (Sachdev et al., 2015).

Además, cabe tener en cuenta que muchos factores pueden afectar el rendimiento cognitivo en las poblaciones mayores, incluyendo la edad, el género, la educación, los factores de riesgo vascular, los cambios hormonales y las comorbilidades... La heterogeneidad biológica del síndrome de MCI y la falta de biomarcadores en el momento del diagnóstico hacen que el pronóstico de los déficits cognitivos en los adultos mayores y en el DCL en particular, varíe mucho entre los estudios (Dillon et al., 2014). La enfermedad de Alzheimer se define por sus procesos patológicos subyacentes que pueden ser documentados mediante un examen post mortem o in vivo mediante biomarcadores. En el nuevo marco, el diagnóstico de la EA no se basa en los síntomas o signos, sino en una construcción biológica (Jack et al., 2018).

Esta investigación busca profundizar en la definición del MCI y los factores que afectan su pronóstico, lo que puede ser de gran importancia para la identificación temprana y el tratamiento de la demencia (Ma, 2020). Las personas que padecen de deterioro cognitivo leve son más susceptibles a desarrollar algún tipo de envejecimiento patológico, aumentando así el riesgo de desarrollar una demencia en la vejez, en comparación con aquellas personas que no presentan ningún tipo de deterioro (Hudon et al., 2020).

El deterioro cognitivo leve, suele ir acompañado de sintomatología ansiosa, es decir, lo más probable es que las personas que sufren un deterioro cognitivo leve acarreen como sintomatología comórbida el estrés, derivando ello en lo que conocemos como ansiedad (Apostolova & Cummings, 2008). Por lo tanto, toda esta sintomatología prodrómica va dejando pequeñas pistas que se deben ir estudiando con atención, como se observa en el estudio de Postuma et al., (2019b), en el cual se observa como la depresión o la ansiedad actúan como pródromos del deterioro cognitivo leve y este a su vez, de la demencia.

### *Ansiedad, estrés y depresión*

Según Botto et al. (2022b) la ansiedad es una respuesta emocional normal ante situaciones estresantes que puede ayudar a una persona a adaptarse y resolver problemas. Sin embargo, cuando la ansiedad se vuelve excesiva o persistente, puede convertirse en un trastorno de ansiedad y afectar negativamente la calidad de vida de una persona.

Entendemos como enfermedad de Alzheimer (EA) una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta principalmente la memoria, el pensamiento y la conducta. Se caracteriza por un deterioro cognitivo progresivo y global que afecta la capacidad de una persona para realizar actividades cotidianas. La EA se asocia con cambios cerebrales que implican la acumulación extracelular de placas de beta-amiloides fuera de las neuronas y la deposición intraneuronal de enredos tau dentro de las neuronas (Castellani et al., 2010).

Las placas de beta-amiloides son agregados anormales de proteína que se acumulan fuera de las neuronas y se cree que interfieren con la comunicación neuronal normal. Los enredos tau, por otro lado, son agrupaciones anormales de proteínas dentro de las neuronas que interfieren con el transporte de nutrientes y otros materiales necesarios para la función neuronal normal (Gouras et al., 2015).

El deterioro cognitivo en la EA se manifiesta primero como dificultades en la memoria a corto plazo y el aprendizaje de nueva información. Con el tiempo, el deterioro cognitivo puede derivar en la pérdida de memoria a largo plazo y la capacidad de realizar tareas complejas como la planificación y la resolución de problemas. También se pueden presentar cambios en la personalidad y el comportamiento, incluyendo la depresión y ansiedad. En el caso de la enfermedad de Alzheimer, la ansiedad es un problema común que afecta a una gran proporción de pacientes, la prevalencia de la ansiedad en pacientes con enfermedad de Alzheimer se estima en alrededor del 9,4% (Mendez, 2021).

A su vez, se sugiere que la ansiedad puede estar relacionada con el deterioro cognitivo durante la enfermedad de Alzheimer. La ansiedad crónica puede afectar la capacidad de una persona para procesar y retener información, lo que puede empeorar los síntomas cognitivos de la enfermedad. Además, la ansiedad también puede aumentar el riesgo de otros problemas de salud mental, como la depresión (Gulpers et al., 2016b).

La ansiedad y la depresión son problemas comunes en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA), pero pueden estar relacionados de manera diferente con la enfermedad. En particular, la ansiedad puede ser un comportamiento de compensación inicial en respuesta a los cambios que la EA produce en el paciente, mientras que la depresión puede estar más relacionada con la conciencia de la EA y con factores relacionales y biológicos (Alberca, 2002).

Además, la depresión puede ser reactiva a la pérdida de capacidad funcional relacionada con la EA. Es decir, a medida que la enfermedad progresa, los pacientes pueden experimentar una disminución en su capacidad para realizar tareas diarias, como vestirse, bañarse y alimentarse, así como para recordar información y comunicarse con los demás (Ingram & Ritter, 2000).

Esta pérdida de la capacidad funcional normal llega a ser extremadamente angustiante y frustrante para el paciente, y puede llevar a sentimientos de tristeza, desesperanza y desesperación. Se observa un vínculo causal entre la hormona del estrés y la ansiedad que aparece en la depresión. Se observa que niveles crónicamente altos de cortisol, la conocida como ``hormona del estrés'', pueden aumentar tanto la ansiedad como las respuestas aburridas ante estímulos externos (Staufenbiel et al., 2013).

Esto se ha observado en enfermedades como la enfermedad de Cushing y algunos subtipos de depresión. Cabe destacar que la exposición a la hormona del estrés en el corto plazo puede ser adaptativa. Por el contrario, la exposición crónica tiene efectos perjudiciales en el cerebro y el comportamiento (Lee et al., 2015). Estos hallazgos son importantes ya que ayudan a entender mejor cómo la hormona del estrés puede contribuir a la aparición de la ansiedad y la depresión. Ya que, al comprender de una manera más concreta cómo funcionan estos mecanismos a nivel biológico, se podrían desarrollar mejores tratamientos para estos trastornos (Ardayfio & Kim, 2006).

Por ejemplo, si se sabe que niveles crónicamente altos de cortisol pueden aumentar la ansiedad y las respuestas aburridas a los estímulos externos, los especialistas serían capaces de usar terapias centradas en reducir los niveles de cortisol en pacientes con estas enfermedades. A su vez, dichos hallazgos podrían ayudar a prevenir la aparición de la ansiedad y la depresión en personas que están en riesgo de sufrir niveles crónicamente altos de cortisol, como los que sufren estrés o enfermedades crónicas. (APA, 2006).

Es decir, existe una relación entre el estrés, la sintomatología ansiosa y el desarrollo de la depresión. Por lo que se puede utilizar dicha información como punto de partida para tratar de atajar desde un punto de vista integrador el desarrollo temprano de la demencia, teniendo en cuenta la relación existente entre dichos problemas y el desarrollo de trastornos neuropsicológicos (Acosta-Castillo et al., 2012), ya que la influencia conjunta de la depresión y la ansiedad actúan favoreciendo la aparición de trastornos como la demencia. Por lo que, se

debe cuestionar si conociendo y controlando los suficientes factores de riesgo y/o los más importantes podríamos prevenir de manera temprana, cómoda y asequible el futuro desarrollo de una demencia (Ma, 2020b).

Por todo ello, la finalidad de esta investigación es estudiar las relaciones existentes entre la ansiedad, el estrés y la depresión. Como posibles factores de riesgo modificables con el fin de poder predecir de manera temprana el desarrollo de una demencia, su tipo e investigar la posibilidad de tratar dichos factores de riesgo modificables para tratarlos de manera preventiva y así, retrasar la aparición de algún tipo de demencia.

## **2. Objetivos**

### *Objetivo general*

El objetivo general de este trabajo de fin de grado es, analizar factores de riesgo que pueden ser de utilidad para predecir la aparición de las demencias en la vejez, con la finalidad de poder actuar de manera prematura en el tratamiento y diagnóstico temprano de dichos trastornos neuropsicológicos. Así como comprender la relación mecanicista entre la demencia y el estrés, la ansiedad y la depresión.

### *Objetivos específicos*

- 1- Caracterizar los posibles factores de riesgo que favorecen el desarrollo de las demencias.
- 2- Observar los posibles factores de prevención ante el envejecimiento patológico.
- 3- Observar la relación entre estrés, ansiedad y depresión y algún tipo concreto de demencia.

### 3. Metodología

Se ha realizado una búsqueda sistemática en diferentes bases de datos. Los filtros de exclusión aplicados fueron los siguientes; los resultados debían adherirse exclusivamente al abstract, a los últimos 10 años y a artículos, revisiones, etc... en inglés. Dichos resultados se obtuvieron aplicando la siguiente ecuación de búsqueda:

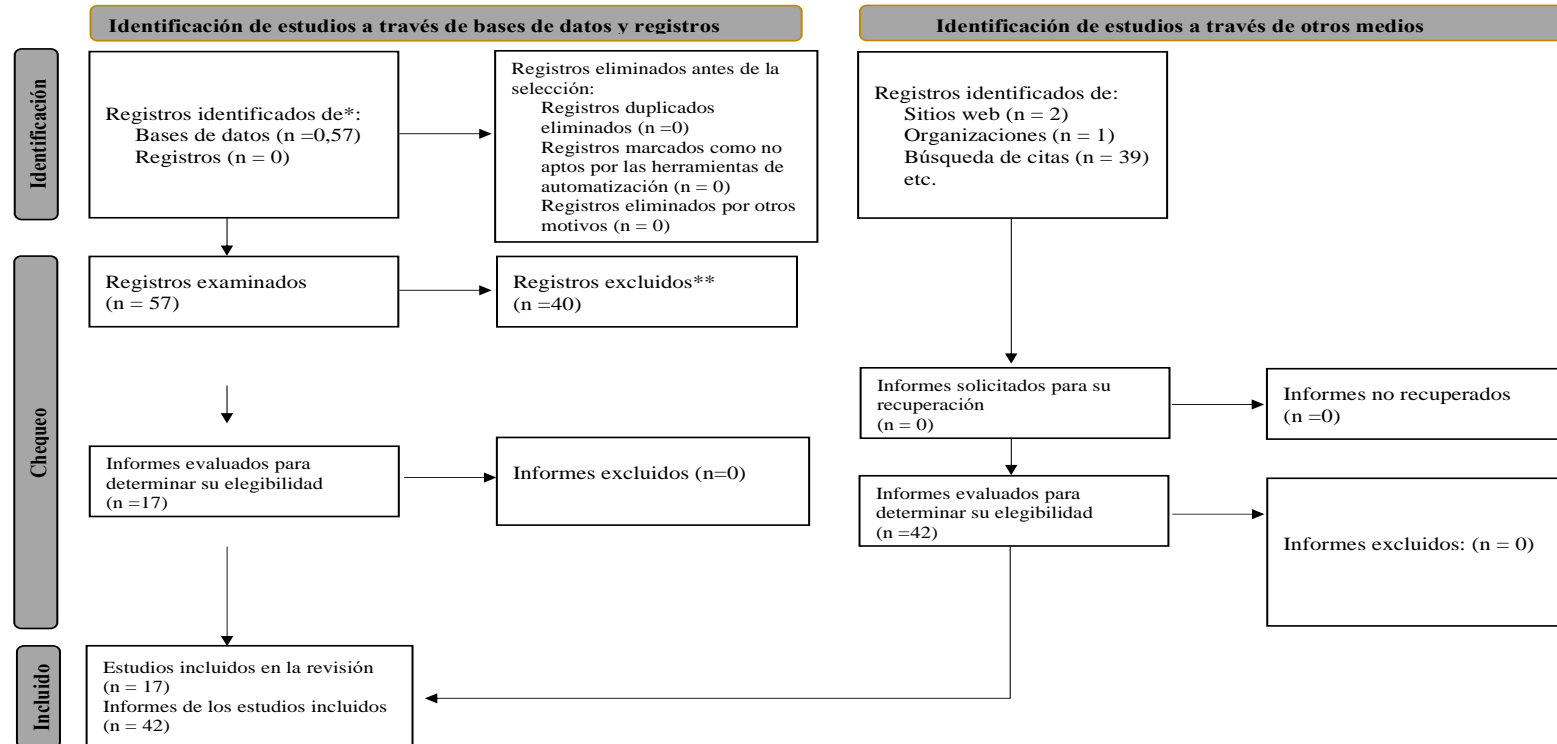
```
( dementia[Title/Abstract] OR alzheimer's[Title/Abstract] OR ``alzheimer's[Title/Abstract] AND disease" [Title/Abstract]) AND ( anxiety[Title/Abstract] OR stress [Title/Abstract]) AND ( depression[Title/Abstract] OR ``depression[Title/Abstract] AND disorder'' [Title/Abstract]) AND ( environment[Title/Abstract] OR factors[Title/Abstract] OR ``psychological[Title/Abstract] AND factors'' [Title/Abstract] OR psychological[Title/Abstract] AND (disorders[Title/Abstract] OR predisposition[Title/Abstract]) NOT ( drugs[Title/Abstract] OR drug [Title/Abstract]) NOT ( probiotics[Title/Abstract] OR diet[Title/Abstract] OR food[Title/Abstract] OR feeding[Title/Abstract]).
```

Esta revisión narrativa se llevó a cabo entre febrero y mayo de 2023 con el objetivo de obtener información actualizada sobre la demencia y determinar las medidas adecuadas para prevenir o reducir su gravedad y conocer más a fondo la enfermedad. Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura, centrándose en estudios relevantes publicados en los últimos 10 años. Se consultaron bases de datos como Medline (PubMed) y Google Scholar, así como también se recurrió a organizaciones globales específicas, asociaciones y archivos de información de instituciones de salud nacionales como la OMS, Alzheimer Disease International, etc...

A lo largo de este estudio se han incluido varios artículos que tienen más de 10 años. Ello es debido a su importancia y/o relevancia para comprender el conjunto del estudio y la evolución de otros estudios del mismo tema.

Diagrama prisma

Diagrama de flujo de PRISMA 2020 para nuevas revisiones sistemáticas que incluyeron búsquedas en bases de datos, registros y otras fuentes



\*Considere, si es factible hacer lo, informar el número de registros identifica dos de cada base de datos o registro buscado (e n lugar del número total en todas las bases de datos / registros).

Diagrama de flujo de PRISMA 2020 para nuevas revisiones sistemáticas que incluyeron búsquedas en bases de datos, registros y otras fuentes.

*Tabla de artículos*

<b>País</b>	<b>Año</b>	<b>Autores</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Variables</b>
-	2002	Schweitzer et al.	Art. de revisión	Examinar si la depresión pudiera ser un predictor de la demencia en la vejez.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inicio ep. Depresivo.</li> <li>- Trastornos comórbidos.</li> <li>- Función cognitiva.</li> <li>- Ev. Neuroimagen.</li> </ul>
Chile	2002	Carvajal	Art. original	Conocer el TEPT, evolución y su neurología.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Exp. Traumática.</li> <li>- Sexo.</li> <li>- Estresores y duración.</li> <li>- Respuesta.</li> </ul>
México	2003	Martínez et al.	Monográfico	Conocer los mecanismos por los cuales el estrés oxidativo puede contribuir al mal funcionamiento de las células neuronales.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Radicales libres.</li> <li>- Especies reactivas de: O<sub>2</sub>, hierro y N.</li> <li>- Daño oxidativo.</li> <li>- Homeostasis redox.</li> </ul>
USA	2013	Boot et al.	Caso-control	Investigar factores de riesgo asociados con la demencia con cuerpos de Lewy.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- DLB.</li> <li>- Historia de ansiedad.</li> <li>- Historia de depresión.</li> <li>- Antecedentes; cardiovasculares de EP, de cáncer...</li> <li>- Consumo de: cafeína, alcohol.</li> </ul>

UK	2014	Bennett y Thomas	Revisión narrativa	Observar la relación entre la depresión y la demencia, explorando si la depresión actúa como un factor de riesgo, un pródromo, una consecuencia o una comorbilidad.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Depresión.</li> <li>- Riesgo y casualidad.</li> <li>- Demencia.</li> </ul>
UK	2018	Becker et al.	Revisión sistemática y metaanálisis	Investigar la asociación entre la ansiedad y el riesgo de desarrollar demencia vascular.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ansiedad.</li> <li>- Incidencia de demencia vascular.</li> <li>- Trastornos previos.</li> <li>- Criterios diagnósticos.</li> </ul>
UK	2018	Gimson et al.	Revisión sistemática	Conocer la posible asociación entre el diagnóstico de ansiedad en la mediana edad y el riesgo demencia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ansiedad.</li> <li>- Demencia.</li> <li>- Seguimiento.</li> <li>- Edad.</li> <li>- Nivel educativo.</li> <li>- Depresión.</li> </ul>
UK	2018	Sheppard y Coleman	Revisión sistemática	Relación entre el estrés y la epigenética de la EA de inicio tardío.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome de Down.</li> <li>- Hipoperfusión cerebral.</li> <li>- Enfermedad vascular.</li> <li>- Factores de riesgo ambientales.</li> <li>- Enredos Tau.</li> </ul>

Dinamarca	2019	Gradus et al.	Cohorte basada en población	Conocer la asociación entre el estrés y la demencia en la población danesa.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Cohorte de estrés.</li> <li>– Cohorte de comparación.</li> <li>– Sexo y estado civil.</li> <li>– Comorbilidad psiquiátrica.</li> <li>– Índice de comorbilidad de Charlson (CCI).</li> </ul>
Alemania	2019	Söder et al.	Investigación transversal	Examinar si la hiperactivación del HPA es un indicador temprano de vulnerabilidad para la psicosis.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Características demográficas.</li> <li>– Concentración de cortisol en cabello.</li> </ul>
China	2020	Lina Ma	Revisión breve	Características, prevalencia y conversión de DCL a demencia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Depresión.</li> <li>– Ansiedad.</li> <li>– Función cognitiva.</li> <li>– Conversión a demencia.</li> <li>– Prevalencia depresión.</li> </ul>
Suiza	2020	Lineman y E. Lang	Art. de revisión	Observar la posible conexión entre la depresión en la vejez y la demencia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hipótesis: endocrina, vascular, de neuroinflamación, microbioma intestinal...</li> </ul>
Brasil	2020	Pereira et al.	Art. de revisión	Conocer la posible relación entre la diabetes y la demencia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Biomarcadores proteómicos.</li> <li>– Resultados clínicos.</li> <li>– Características demográficas.</li> </ul>

-	2020	Sathyapalan et al.	Art. de revisión	Observar la relación entre el estrés oxidativo y la diabetes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prevalencia de diabetes mellitus.</li> <li>- Estrés oxidativo.</li> <li>- Tipos de diabetes.</li> <li>- Resistencia a la insulina.</li> </ul>
-	2021	Song et al.	Artículo de revisión	Abordar la relación entre; estrés, neuro inflamación y la EA.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metabolitos.</li> <li>- Localización cerebral.</li> <li>- Estrés oxidativo y neuroinflamación.</li> </ul>
P. bajos, Islandia y US	2021	Twait et al.	Presentación en fórum	Investigar la relación entre la carga alostática y la demencia en la vejez.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Factores vasculares y metabólicos.</li> <li>- Inflamación.</li> <li>- Depresión.</li> <li>- Demencia.</li> </ul>

#### **4. Resultados:**

En base a los resultados obtenidos mediante la búsqueda documental realizada, se ha procedido a la división de cada uno de los resultados en posibles factores de riesgo.

##### *Ansiedad y demencia*

Según Botto et al. (2022c), se observa una relación entre ansiedad y depresión con el inicio de la EA. Se halló que aquellos pacientes que sufren de una EA de inicio temprano son más proclives al desarrollo y/o aparición de ansiedad y depresión durante la EA. Esto es debido a diversos factores como podrían ser;

- Cambios significativos en los estilos de vida, los roles y las responsabilidades.
- Desajuste social.
- Disminución cognitiva.
- Severidad de la demencia.
- Aceleración en la progresión de la enfermedad.

No obstante, se observa una mayor relación entre la aparición de síntomas depresivos y la progresión de la enfermedad en pacientes mayores. Los pacientes con EA de inicio tardío tienen una mayor prevalencia de depresión, que a menudo se debe a factores contextuales como la muerte de un ser querido, la disminución en la calidad de vida o la discapacidad física (Van Vliet et al., 2012). Dicha información sugiere que, la ansiedad y la depresión pueden servir como indicadores importantes del curso y la gravedad de la enfermedad de Alzheimer (EA) y, por lo tanto, pueden requerir un enfoque de tratamiento diferenciado. En otras palabras, estos síntomas psicológicos pueden ser signos tempranos de la enfermedad o pueden surgir como una respuesta emocional a los cambios que experimenta el paciente (Mormont et al., 2014).

Una vez sabida la relación existente entre la ansiedad y la demencia, cabe destacar el estudio realizado por Kuring et al. (2020b) en el que la depresión, la ansiedad y el trastorno de estrés postraumático (TEPT), parecen mostrar, una vez más, una relación positiva con el desarrollo la

demencia. Sin embargo, aún no está claramente definido si estas enfermedades son factores de riesgo causales o prodrómicos (que aparecen antes de la demencia), comórbidos (que aparecen al mismo tiempo que la demencia) o secuelas (efectos secundarios) de la demencia (Kuring et al., 2018).

La investigación en torno a la relación entre la depresión o la ansiedad y la demencia se ha centrado en la demencia por todas las causas, la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular (Dva). Sin embargo, en dichos estudios no consideraron otras formas de demencia, como la demencia con cuerpos de Lewy (DLB) o la demencia frontotemporal (FTD). Se examinó el riesgo de desarrollar demencia (incluyendo EA, Dva, DLB, FTD) en personas con y sin antecedentes de depresión clínicamente significativa, ansiedad o trastorno de estrés postraumático. El objetivo era comprender mejor la relación entre estas enfermedades mentales (incluyendo el TEPT) y la demencia.

Se debe entender que, en 1980, los psiquiatras establecieron oficialmente el Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT) como una enfermedad mental (APA, 1980). Este trastorno se caracteriza por una tríada sintomática que incluye fenómenos invasores, conductas de evitación y síntomas de hiperalerta en respuesta a un acontecimiento traumático. Sin embargo, el TEPT no es solo un diagnóstico psiquiátrico, es un problema de salud pública con alta prevalencia y un gran impacto en la población activa, incluyendo a los combatientes. Además, el TEPT es subdiagnosticado y subtratado en muchos casos, lo que aumenta sus costos de salud y sus repercusiones sociales (Carvajal, 2002).

Retomando el estudio realizado por Kuring et al. (2020d), se investigó la relación entre la depresión, la ansiedad, el trastorno de estrés postraumático (TEPT) y el riesgo de desarrollar demencia. El estudio sugiere que existe un mayor riesgo de desarrollar demencia en personas con depresión previa. Del mismo modo, se ha encontrado un mayor riesgo de demencia en personas con ansiedad previa, en comparación con aquellos que no tienen este historial de salud mental. No obstante, no se ha encontrado una asociación entre el trastorno de estrés postraumático previo y un mayor riesgo de demencia, se ha observado que la depresión y la ansiedad son factores de riesgo importantes para el desarrollo de la demencia. Por lo que, de nuevo, se encuentra una relación entre ansiedad y depresión, excluyendo en este caso el TEPT (Deckers et al., 2015).

La revisión realizada por Gimson et al. (2018), examinó diversos estudios que evaluaron la relación entre la ansiedad clínica y el riesgo de desarrollar demencia. En general, se observó que los pacientes que tenían un diagnóstico de ansiedad clínica o experimentaban sintomatología ansiosa clínicamente significativa, en un promedio de al menos 10 años antes de su diagnóstico de demencia tenían un mayor riesgo de desarrollar dicho trastorno en el futuro, confirmando así los resultados de los estudios anteriormente citados (Singh-Manoux et al., 2017).

En particular, se citan cuatro estudios en la revisión: Zilkens et al., Boot et al., Gallacher et al. y Petkus et al. Cada uno de estos estudios informó de una medida de asociación entre la ansiedad y la demencia. Los valores informados en dichos estudios variaron de 1,48 a 7,4, lo que sugiere una fuerte relación estadística entre la ansiedad y la demencia (Petkus et al., 2016). Además, se observa que los estudios retrospectivos que estudiaron diagnósticos de ansiedad de por vida, revelaron una asociación más fuerte entre la ansiedad en la mediana edad y el diagnóstico de demencia posterior que aquellos estudios prospectivos que investigaron una asociación durante un período de tiempo más corto (Ownby et al., 2006).

Dichos resultados sugieren que la ansiedad podría ser considerada un factor de riesgo a largo plazo para el desarrollo de la demencia. Del mismo modo, se observa una asociación entre la ansiedad y la demencia que se mantuvo incluso cuando se excluyeron a los participantes que desarrollaron demencia dentro de los 5 años posteriores a la evaluación inicial, a pesar de que se observa gran variabilidad en los resultados de diferentes estudios (Burton et al., 2013),

Dicho hallazgo y su comparación con la revisión llevada a cabo por Becker et al. (2018) sugiere que la asociación no se debe simplemente a los síntomas de demencia prodrómica (los síntomas tempranos de demencia que pueden confundirse con la ansiedad), sino que existe una asociación genuina entre la ansiedad y la demencia.

Continuando con el estudio realizado por Boot et al. (2013), se observó una fuerte asociación entre el diagnóstico de ansiedad exclusivamente con el riesgo de desarrollar demencia en el futuro, en comparación con el diagnóstico de depresión o el diagnóstico mixto de ansiedad y depresión. Sin

embargo, cabe destacar que el número de personas con ansiedad fue notablemente mayor que los de las otras dos categorías (ansiedad sola n = 168; depresión sola n=52; ansiedad y depresión n=56).

### *Depresión y demencia*

En diferentes estudios longitudinales de los que se hizo eco Schweitzer et al. (2002), se observan resultados mixtos en cuanto a la relación entre depresión y demencia. Ya que el 21% de los pacientes que se estudiaron deprimidos, acabaron sufriendo demencia. En comparación con aquellos pacientes que no lo estaban, que solo fue el 9%. Además, aquellos pacientes que presentaban DCL, presentaron mayor prevalencia del estado de ánimo deprimido.

Por el contrario, en estudios más actuales como el realizado por Ma (2020c), ya se pueden observar relaciones más estrechas entre la sintomatología depresiva y la demencia, más concretamente con la enfermedad de Alzheimer (EA). Se observan atrofas en diferentes estructuras cerebrales como pueden ser; la ínsula, el lóbulo frontal, cambios en regiones temporal y parietal. En los que se incluyen giroscopios supramarginales, cingulares y locus coeruleus. A su vez, se produce una alteración del eje HPA debido a una disminución del metabolismo cortical y daños a nivel neuronal en la corteza temporal. Por lo que se observa una relación estrecha entre la depresión y la desinhibición del HPA, que determina el desarrollo y la progresión de la EA (Moon et al., 2017).

La EA parece detener el desarrollo de la sintomatología depresiva debido al deterioro sufrido en las áreas cerebrales encargadas del funcionamiento de la memoria y de las funciones ejecutivas. Por lo que, a medida que avanza la EA, dicha sintomatología depresiva tiende a ir atenuándose (Jorm, 2001).

En relación con los diferentes tipos de depresión que se conocen, la distimia tiende a aparecer en las primeras etapas de la EA. Como una reacción natural del paciente ante la propiocepción del deterioro cognitivo que padece (Rosenberg et al., 2012). Por el contrario, la depresión mayor se relacionaría más con factores de tipo biológico como producto de los procesos neurodegenerativos propios de la EA (Monastero et al., 2009).

Del mismo modo, si dichas alteraciones comentadas anteriormente son vistas y estudiadas desde un punto de vista más endocrino, es fácil observar como la neuroendocrinología de aquellos pacientes con algún tipo de sintomatología depresiva, está estrechamente relacionada con ratas de laboratorio a las que someten a sus HPA a un estrés crónico. Por lo que la hiperactivación prolongada en el tiempo de dichos sujetos puede desencadenar diferentes tipos de problemas a nivel neuropsicológico (Söder et al., 2019).

Dichos problemas están relacionados con la reducción del volumen del hipocampo, la complejidad dendrítica y la neurogénesis en el giro dentado. Por lo que, es probable que se relacione con el desarrollo de la demencia, ya que estructuras como el hipocampo son esenciales para adquisición de nuevos conocimientos, así como vital para la memoria (Gould et al., 2000).

En dichos casos de personas con sintomatología depresiva, se observa como las funciones hipocampales van disminuyendo con el paso del tiempo, resultando en una hipofunción hipocampal. Además, cabe destacar que el aumento de los niveles de cortisol producidos por la hiperactivación del eje HPA se han asociado con los biomarcadores de la enfermedad de alzhéimer en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (Laske et al., 2009). Este aumento de los niveles de cortisol y la hiperactividad del eje HPA parecen ser una sintomatología común en la mayoría de los pacientes con sintomatología depresiva, ya que se hallaron dichos resultados hasta en el 70% de los pacientes (Linneman & Lang, 2020).

Como se observa hasta ahora, la relación existente entre la depresión y el futuro desarrollo de una demencia es algo que la literatura científica ha ido mostrando año tras año. Lo que aún hoy en día, es muy difícil de comprender si la depresión es una causa directa del desarrollo de la demencia o si podemos tratarla actualmente como un factor de riesgo, que pueda aumentar las probabilidades de sufrir dicha patología neuropsicológica en un futuro (Bennett & Thomas, 2014b). Aunque diversos estudios afirman que, la depresión podría acelerar el deterioro cognitivo en personas que ya sufran de una demencia, el tratamiento para el control de esa depresión no necesariamente mejora o ralentiza el deterioro cognitivo llevado a cabo por la demencia.

Es cierto que la relación existente entre ambas patologías es tremendamente compleja, ya que en estudios epidemiológicos se observa como la depresión es tratada como un factor de riesgo, especialmente cuando se habla de demencias de inicio temprano (Pellegrino et al., 2013).

Pero, por otro lado, los resultados en estudios que observaban la depresión tardía y la demencia han mostrado resultados controversiales. Ya que es de gran importancia establecer una temporalidad entre ambas patologías. Pero, de momento, es algo tremendamente complejo, ya que la fase prodrómica en la que se observa cierta patología en la demencia puede llegar a extenderse hasta 10 años o más antes de un diagnóstico clínico en firme. Ciertamente, las personas que han padecido depresión tienen un riesgo más elevado de poder sufrir una demencia que aquellas que no la han padecido. Además, se observa como el intervalo de tiempo entre aquellos primeros síntomas de la depresión y el futuro diagnóstico de una demencia, se correlacionan positiva y significativamente con el surgimiento de demencia, más concretamente con demencia de tipo Alzheimer. Cabe destacar este dato ya que los estudios no son consistentes en todos los tipos de demencia, aquellas personas que sufran de algún trastorno depresivo ya en la vejez pudieran estar mostrando síntomas prodrómicos relacionados con la demencia de tipo Alzheimer. Sin embargo, aquellas personas que pudieran haber sufrido de sintomatología depresiva crónica a lo largo de sus vidas, podrían ser más susceptibles de desarrollar más concretamente una demencia de tipo vascular (Bennett & Thomas, 2014).

Con relación a lo comentado anteriormente, son de especial interés los resultados de el estudio realizado por Twait et al. (2021), en relación con la depresión y el posterior desarrollo de la demencia. En una muestra de 5343 participantes con una edad media de 77 años. Durante un seguimiento de 12 años, se observó que 1099 personas de las estudiadas desarrollaron demencia, con 492 casos diagnosticados de enfermedad de Alzheimer. La mayoría de dichas personas (900) recibieron su diagnóstico a través de una evaluación en hogares de ancianos, y otro grupo (160), fueron diagnosticadas por la Asociación Islandesa del Corazón, mientras que otras 39 personas fueron diagnosticadas por certificados de defunción. El estudio utilizó el GDS-15, una escala de evaluación de depresión de 15 ítems, para evaluar la presencia de depresión en los participantes. La consistencia interna del GDS-15 fue alta, con un alfa de Cronbach de 0,71.

Por consiguiente, estos hallazgos sugieren que la depresión podría ser un determinante importante del desarrollo de la demencia, aunque aún no se comprende completamente la relación mecanicista entre ambas patologías (Halperin & Korczyn, 2008).

A pesar de observar en todos los estudios mencionados una evidente relación, ya sea de la demencia como pródromo o como sintomatología comórbida.

### *Estrés y demencia*

Observamos la relación entre el estrés y el futuro desarrollo de la demencia en el estudio realizado por Gradus et al. (2019). Se observó que el estrés relacionado con la vida cotidiana durante la mediana edad y aquel estrés que está directamente relacionado con el trabajo y el desarrollo profesional, están asociados de manera positiva con un posible desarrollo de demencia en la vejez. A su vez, el trastorno de estrés postraumático (TEPT) también ha sido relacionado con el desarrollo de demencia en población ya envejecida.

Se identificaron a 4.389 personas con una reacción de estrés agudo, 2.189 personas con trastorno de estrés postraumático, 27.100 personas con un trastorno de ajuste, 1.394 personas con otras reacciones de estrés y 11.975 personas con reacciones de estrés no especificadas sin demencia prevalente. Durante el período de estudio, se diagnosticó demencia a 1.364 personas de la cohorte de estrés.

Siguiendo con la información anterior, se observa como diversos factores de riesgo como podrían ser (Russ et al., 2014):

- Historial familiar: El riesgo de desarrollar EA es mayor si hay antecedentes familiares de la enfermedad.
- Educación: Las personas con niveles más bajos de educación tienen un mayor riesgo de desarrollar EA.
- Género: Las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar EA que los hombres.
- Enfermedades cerebrovasculares: La enfermedad vascular es un factor de riesgo para la EA.

- Lesiones cerebrales: Las lesiones cerebrales traumáticas, como las conmociones cerebrales y las contusiones, aumentan el riesgo de desarrollar EA.
- Síndrome metabólico: El síndrome metabólico, que incluye resistencia a la insulina, hipertensión, colesterol alto y obesidad, aumenta el riesgo de desarrollar EA.
- Hábitos alimentarios: La nutrición rica en colesterol y el agotamiento de vitamina D3 también están relacionados con un mayor riesgo de desarrollar EA.
- Exposición a factores ambientales tóxicos: La exposición a metales y campos electromagnéticos, así como la proximidad al tráfico, también se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar EA.

Son factores directamente relacionados con la aparición de la demencia. Además, dichos factores son susceptibles de modificación, es decir. Dichos factores pueden verse agravados o disminuidos en base a la situación psicológica por la que una persona esté pasando. Es decir, ante un estrés crónico, una persona tenderá a ser más susceptible de alterar todos los factores de riesgo mencionados anteriormente, pudiendo ser así más susceptible a desarrollar problemas inflamatorios a nivel neuronal (Lemche, 2018).

Estos problemas inflamatorios derivados del estrés derivan a su vez en estrés oxidativo y en disfunción mitocondrial, que contribuyen al mal funcionamiento de ciertas áreas del cerebro como el hipocampo, derivando ello en DCL y aumentando la susceptibilidad a la demencia, en concreto a la EA. Es decir, el hipocampo se ve directamente afectado por las reacciones producidas por el cuerpo humano ante el estrés, lo que provoca una hipofunción de este (Song et al., 2021).

Dichos factores comentados presentan una muy estrecha relación con la aparición de la diabetes. Ya que dicho estrés, se ha relacionado con problemas en las células beta pancreáticas. Tales células son las encargadas de producir y posteriormente liberar la insulina (Basevi, 2011). A su vez, se observan otros efectos como la disminución significativa de estas células beta para incluir vesículas proinsulina en sus propias membranas plasmáticas y liberarlas o no, en función de los niveles de glucosa en sangre.

Por lo tanto, la adecuada regulación de la glucosa en sangre se ve directamente afectada por dichos efectos oxidativos del estrés (Sathyapalan et al., 2020).

Por este motivo, los problemas derivados de dicho estrés oxidativo en el hígado podrían estar estrechamente relacionados con el futuro desarrollo de la EA. Ya que se observan conexiones entre ambas enfermedades, como los altos niveles de estrés oxidativo que se observan en ambas patologías. Es decir, el desequilibrio entre la producción de pro-oxidantes y los sistemas de defensa antioxidantes, lo que se relaciona de cualquier forma con la neurodegeneración (Martínez et al., 2003).

Dicho desequilibrio, está relacionado con la disfunción celular y el daño tisular, tanto en la diabetes mellitus como en la EA, ya que las células beta pancreáticas, así como las neuronas, se ven afectadas al mismo tiempo. Conllevando la reducción de la producción de insulina en la diabetes mellitus y la acumulación de placas amiloideas en la EA (Martínez-Valbuena et al., 2019). Por otro lado, otro aspecto común observado entre ambas patologías es la presencia de ciertas proteínas que actúan como biomarcadores de ambas enfermedades, como es la proteínas alfa-2-macroglobulina (A2M), tanto en pacientes con EA como en aquellos con diabetes mellitus (Seddighi et al., 2018).

Del mismo modo, la A2M presenta efectos inflamatorios y patogénicos en la EA preclínica. Que, junto con la disminución observada de apolipoproteína A-1 (APOA1) en ambas patologías, y su efecto acumulativo de colesterol en células beta en la diabetes. Y, por otra parte, su asociación con la conversión del DCL a EA, contribuye aún más a relacionar la diabetes como un posible precursor y/o factor de riesgo para la EA. Sin embargo, los estudios al respecto aún se muestran escépticos a la hora de relacionar de manera directa y concreta ambas patologías (Pereira et al., 2021).

## **5. Conclusiones**

Es fundamental tener en cuenta la complejidad de los problemas de ansiedad y depresión en el contexto de las demencias. Por ello, se requiere un enfoque multidisciplinario que involucre tanto la terapia farmacológica como la no farmacológica para ofrecer un tratamiento integral y efectivo.

De esta forma, se puede mejorar la calidad de vida y la capacidad de adaptación de los pacientes a los desafíos que presentan los trastornos neuropsicológicos. La ansiedad crónica puede ser un factor de riesgo de demencia de aparición temprana. Aunque se desconocen las causas concretas, en base a los estudios analizados en esta revisión, podemos concluir que;

La ansiedad persistente puede repercutir en las capacidades cognitivas generales, incluida la memoria. El deterioro cognitivo leve y la demencia se han relacionado con un mayor riesgo de trastorno de ansiedad generalizada (TAG). A su vez, los problemas de sueño son otro posible síntoma del TAG, y dichos problemas pueden derivar en problemas de memoria y de rendimiento cognitivo Botto et al. (2022d).

Del mismo modo, se observa una conexión entre la ansiedad y la demencia de aparición temprana causada por el estilo de vida. Las personas que sufren trastornos de ansiedad pueden llegar a padecer comportamientos poco saludables, como fumar, beber en exceso y comer de forma poco sana. La demencia puede verse favorecida por dichos elementos y/o conductas que podríamos tratar también como factores de riesgo.

Por ello, la ansiedad, podría servir como indicador del curso y la gravedad de la demencia, más concretamente de la EA, lo que sugiere un enfoque de tratamiento diferenciado para esta sintomatología, ya que podrían ser signos tempranos de la demencia y/o una respuesta emocional del enfermo ante los cambios vividos riesgo (Gimson et al., 2018).

En resumen, las pruebas sugieren que la ansiedad persistente puede ser un factor de riesgo para el inicio de la demencia, aunque todavía se requiere más investigación para comprender completamente la asociación entre la ansiedad y la demencia.

En consecuencia, es fundamental abordar la ansiedad y otros problemas de salud mental para reducir el riesgo de demencia, ya que es posible que las estrategias terapéuticas deban centrarse en ayudar al paciente a adaptarse a los cambios en el estilo de vida y los roles sociales, con el fin de ayudarlo a controlar la EA si la ansiedad es inicialmente un comportamiento compensatorio (Botto et al., 2022e)

Probablemente la depresión es la patología más compleja de entender y relacionar con la demencia de las tres. Es cierto que existe una relación entre la depresión y la demencia que se ve reflejada en ciertos cambios a nivel cerebral y de desregulación del HPA (Ma,2020d). Por otro lado, si la depresión del paciente viene provocada por el conocimiento de la enfermedad, puede ser crucial trabajar la adaptación emocional y la aceptación para ayudar al paciente a afrontarla de forma saludable.

Ya que la depresión parece estar relacionada con la demencia, principalmente debido a los cambios bioquímicos que la misma produce en el cerebro, dañando ciertas estructuras vitales para la memoria y el bienestar neuropsicológico (Linneman & Lang, 2020).

Sin embargo, los estudios que se han investigado a lo largo de esta investigación no muestran una relación lo suficientemente estrecha como para relacionar de manera contundente la depresión con algún tipo de demencia en la vejez, simplemente se puede concluir que debido al efecto negativo que dicha patología tiene sobre ciertas estructuras cerebrales, podría ser considerada como un factor de riesgo.

Probablemente el estrés muestra la relación más evidente entre el mismo y la demencia. Existen diversas situaciones que pueden verse agravadas por el estrés, con lo que se podría considerar al estrés como el factor de riesgo más importante y con más evidencia de los tres estudiados en esta revisión como factor predisponente para desarrollar una depresión. El estrés crónico puede hacer surgir diferentes problemas inflamatorios en el cerebro, estrés oxidativo, etc... lo que produce una hipofunción de ciertas estructuras como el hipocampo, la cual está directamente relacionada con la demencia (Lemche, 2018b).

A su vez, a lo largo de esta investigación se ha hecho un hallazgo poco esperado. Y es la relación entre el estrés, la diabetes y la relación de ambas con la aparición de la demencia (Sathyapalan et al., 2020b).

Por lo que, el estrés ya sea crónico o provocado por situaciones traumáticas, y por su relación con otra patología importante que, a su vez, también puede ser un precursor de la demencia, es probablemente uno de los factores de riesgo al que más atención cabría prestarle. Ya que estamos hablando de una patología que puede modificar muchos otros factores de riesgo menos relevantes. Pero que, con la acumulación de estos, podrían ser un precursor muy importante para el desarrollo de una demencia.

Estos hallazgos son significativos ya que destacan la importancia de abordar la salud mental como parte integral del cuidado de la salud general, especialmente para aquellos que padecen ansiedad y estrés. La detección y el tratamiento temprano de estos trastornos pueden ser clave para prevenir o retrasar la aparición de la demencia. Además, más investigación sería necesaria para comprender mejor la relación entre la salud mental y la demencia, con el fin de identificar factores de riesgo adicionales que podrían estar involucrados en el desarrollo de esta enfermedad.

### *Limitaciones*

Uno de los desafíos al analizar los resultados de diversos estudios sobre la relación entre estrés, ansiedad, depresión y demencia es la heterogeneidad de los estudios y la variabilidad en los diseños de investigación utilizados. Los estudios pueden diferir en términos de sus metodologías, tamaños de muestra, duración de seguimiento y características de las poblaciones estudiadas. Esta heterogeneidad puede dificultar la realización de una generalización de los hallazgos obtenidos, ya que los resultados pueden variar según las características específicas de cada estudio.

Existe la posibilidad de un posible sesgo de publicación en los estudios relacionados con la relación entre estrés, ansiedad, depresión y demencia. Es decir, puede haber una tendencia a publicar resultados que muestren una relación positiva entre estos factores y la demencia, mientras que los resultados que no respalden esta relación pueden tener menos probabilidades de ser publicados. Esto podría sesgar la evidencia disponible y afectar la comprensión general de la relación entre estos factores.

Otro desafío es la calidad y disponibilidad de los estudios relevantes. Es posible que haya estudios con una gran relevancia para la revisión, pero que no sean de fácil acceso debido a diversas restricciones o barreras de pago.

Los estudios incluidos en esta revisión se han llevado a cabo en diferentes contextos sociales y culturales, esto puede limitar la generalización de los hallazgos a diversas poblaciones, ya que los resultados pueden estar influenciados por factores específicos de cada uno de ellos. Es importante considerar estas limitaciones al interpretar los resultados y al aplicarlos a otras poblaciones o entornos.

Aunque se han observado relaciones evidentes entre el estrés, la ansiedad, la depresión y la demencia, es importante destacar que aún se requiere más investigación para comprender plenamente las relaciones causales entre estos factores. Se necesitan estudios adicionales que aborden estos tres factores de riesgo desde una perspectiva más empírica, examinando los mecanismos subyacentes y considerando otros posibles factores de confusión.

## **7. Bibliografía**

Acosta-Castillo, G. I., Sosa, A. L., Orozco, R., & Borges, G. (2012). Síntomas neuropsiquiátricos en adultos mayores con demencia y su relación con la severidad de la enfermedad. *Revista de investigación clínica*, 64(4), 354-363.

*American Psychological Association*. (2006). Chronic Exposure to Stress Hormone Causes Anxious Behavior in Mice, Confirming the Mechanism by Which Long-term Stress Can Lead to Mood Disorders. Recuperado 31 de marzo de 2023, de <https://www.apa.org/news/press/releases/2006/04/stress-mood>

APA (1980) Diagnostic and statistical manual of mental disorders (3rd Edition) (DSM-III). American Psychiatric Association, Washington DC.

Apostolova, L. G., & Cummings, J. L. (2008). Neuropsychiatric Manifestations in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of the Literature. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25(2), 115-126.

<https://doi.org/10.1159/000112509>

Ardayfio, P. A., & Kim, T. (2006). Anxiogenic-like effect of chronic corticosterone in the light-dark emergence task in mice. *Behavioral Neuroscience*, 120(2), 249- 256.

<https://doi.org/10.1037/0735-7044.120.2.249>

Ayda, R., Anna, K., Franziska, K., & Frank, J. (2022). Psychotherapeutic interventions in individuals at risk for Alzheimer's dementia: a systematic review. *Alzheimer's Research & Therapy*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00956-8>

Ayenigbara, I. O. (2022). Preventive Measures against the Development of Dementia in Old Age. *Korean Journal of Family Medicine*, 43(3), 157-

167. <https://doi.org/10.4082/kjfm.21.0030>

Azocar, I., Livingston, G., & Huntley, J. M. (2021). The Association Between Impaired Awareness and Depression, Anxiety, and Apathy in Mild to Moderate Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.633081>

Basevi, V. (2011). Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 34(Supplement\_1), S62-S69. <https://doi.org/10.2337/dc11-s062>

Becker, E. S., Rios, C. L. O., Lahmann, C., Rücker, G., Bauer, J., & Boeker, M. (2018). Anxiety as a risk factor of Alzheimer's disease and vascular dementia. *British Journal of Psychiatry*, 213(5), 654-660. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.173>

Bennett, S., & Thomas, A. J. (2014). Depression and dementia: cause, consequence, or coincidence? *Maturitas*, 79(2), 184-190.

- Bonilla-Santos, J., Zea-Romero, E. Y., González-Hernández, A., & Cala-Martínez, D. (2021). Marcadores cognitivos, biológicos, anatómicos y conductuales del deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer. Una revisión sistemática. *Revista Ecuatoriana De Neurologia*, 30(2), 57-67. <https://doi.org/10.46997/revecuatneuro130200057>
- Boot, B. P., Orr, C. F., Ahlskog, J. E., Ferman, T. J., Roberts, R., Pankratz, V. S., ... & Boeve, B. F. (2013). Risk factors for dementia with Lewy bodies: a case-control study. *Neurology*, 81(9), 833-840.
- Borsini, A., Nicolaou, A., Camacho-Muñoz, D., Kendall, A. C., Di Benedetto, M. D., Giacobbe, J., Su, K., & Pariante, C. M. (2021). Omega-3 polyunsaturated fatty acids protect against inflammation through production of LOX and CYP450 lipid mediators: relevance for major depression and for human hippocampal neurogenesis. *Molecular Psychiatry*, 26(11), 6773-6788. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01160-8>
- Botto, R., Callai, N., Cermelli, A., Causarano, L., & Rainero, I. (2022). Anxiety and Burton, C., Campbell, P., Jordan, K. P., Strauss, V. Y., & Mallen, C. D. (2013). The association of anxiety and depression with future dementia diagnosis: a case-control study in primary care. *Family Practice*, 30(1), 25-30. <https://doi.org/10.1093/fampra/cms044>
- Carvajal, C. (2002). Trastorno por estrés postraumático: aspectos clínicos. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 40, 20-34.
- Castellani, R. J., Rolston, R. K., & Smith, M. A. (2010). Alzheimer Disease. *Dm Disease-a-month*, 56(9), 484-546. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2010.06.001>

Dafsari, F. S., & Jessen, F. (2020). Depression an underrecognized target for prevention of dementia in Alzheimer's disease. *Translational Psychiatry*, *10*(1).

<https://doi.org/10.1038/s41398-020-0839-1>

Deckers, K., Van Boxtel, M. P., Schiepers, O. J. G., De Vugt, M. E., Sánchez, J. M., Anstey, K. J., Brayne, C., Dartigues, J., Engedal, K., Kivipelto, M., Ritchie, K., Starr, J. M., Yaffe, K., Irving, K., Verhey, F. R., & Köhler, S. (2015). Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *30*(3), 234-246. <https://doi.org/10.1002/gps.4245>

Depression in Alzheimer's disease: a systematic review of pathogenetic mechanisms and Dillon, C., Tartaglino, M. F., Stefani, D., Salgado, P. R., Taragano, F. E., & Allegri, R. F. (2014). Geriatric depression and its relation with cognitive impairment and dementia. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *59*(2), 450-456.

<https://doi.org/10.1016/j.archger.2014.04.006>

Ford, E., Greenslade, N., Paudyal, P., Bremner, S., Smith, H., Banerjee, S., Sathwani, Gimson, A., Schlosser, M., Huntley, J. M., & Marchant, N. L. (2018). Support for midlife anxiety diagnosis as an independent risk factor for dementia: a systematic review. *BMJ Open*, *8*(4), e019399. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019399>

Gómez-Virgilio, L., Reyes-Gutiérrez, G. S., Del C Silva-Lucero, M., López-Toledo, G., & Del C Cárdenas-Aguayo, M. (2022). Etiología, factores de riesgo, tratamientos y situación actual de la enfermedad de Alzheimer en México. *Gaceta Medica De México*, *158*(4). <https://doi.org/10.24875/gmm.22000023>

Gouras, G. K., Olsson, T., & Hansson, O. (2015).  $\beta$ -amyloid Peptides and Amyloid Plaques in Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*, *12*(1), 3-11.

<https://doi.org/10.1007/s13311-014-0313-y>

Gradus, J. L., Horváth-Puhó, E., Lash, T. L., Ehrenstein, V., Tamang, S., Adler, N. E., Milstein, A., Glymour, M. M., Henderson, V. W., & Sørensen, H. T. (2019). Stress Disorders and Dementia in the Danish Population. *American Journal of Epidemiology*, 188(3), 493-499. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy269>

Gulpers, B., Ramakers, I. H., Hamel, R. E., Köhler, S., Voshaar, R. C. O., & Verhey, F. R. (2016). Anxiety as a Predictor for Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(10), 823-842. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2016.05.015>

Halperin, I., & Korczyn, A. D. (2008). Depression precedes development of dementia. *Harefuah*, 147(4), 335. <https://europepmc.org/article/MED/18686817>

Hudon, C., Escudier, F., De Roy, J., Croteau, J., Cross, N., Dang-Vu, T. T., Zomahoun, H. T. V., Grenier, S., Gagnon, J., Parent, A., Bruneau, M., & Belleville, S. (2020). Behavioral and Psychological Symptoms that Predict Cognitive Decline or Impairment in Cognitively Normal Middle-Aged or Older Adults: A Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, 30(4), 558579. <https://doi.org/10.1007/s11065-020-09437-5>

Ingram, R. E., & Ritter, J. (2000). Vulnerability to depression: Cognitive reactivity and parental bonding in high-risk individuals. *Journal of Abnormal Psychology*, 109(4), 588-596. <https://doi.org/10.1037/0021-843x.109.4.588>

Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). (2020, 18 junio). *Depression: Can sports and exercise help?* InformedHealth.org - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559350/>

- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., Jagust, W. J., Jessen, F., Karlawish, J., Liu, E., Molinuevo, J. L., Montine, T. J., Phelps, C. H., Rankin, K. P., Rowe, C. C., Scheltens, P., Siemers, E., Snyder, H. M., . . . Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *National Institute on Aging—Alzheimer's Association (NIA-AA) Research Framework*, 14(4), 535-562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- Jorm, A. F. (2001). History of Depression as a Risk Factor for Dementia: An Updated Review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 35(6), 776-781. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2001.00967.x>
- Kent, B. A., & Mistlberger, R. E. (2017). Sleep and hippocampal neurogenesis: Implications for Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 45, 35- 52. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.02.004>
- Kuring, J., Mathias, J. L., & Ward, L. C. (2018). Prevalence of Depression, Anxiety and PTSD in People with Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology Review*, 28(4), 393-416. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9396-2>
- Kuring, J., Mathias, J. L., & Ward, L. C. (2020). Risk of Dementia in persons who have previously experienced clinically significant Depression, Anxiety, or PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Affective Disorders*, 274, 247-261. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.020>
- Laske, C., Stransky, E., Fritsche, A., Eschweiler, G. W., & Leyhe, T. (2009). Inverse association of cortisol serum levels with T-tau, P-tau 181 and P-tau 231 peptide levels and T-tau/A $\beta$  1–42 ratios in CSF in patients with mild Alzheimer's disease dementia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 259(2), 80-85. <https://doi.org/10.1007/s00406-008-0838-3>

Lee, D. W., Kim, E. J., & Choi, M. H. (2015). Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 48(4), 209-216. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2015.48.4.275>

Lemche, E. (2018). Early Life Stress and Epigenetics in Late-onset Alzheimer's Dementia: A Systematic Review. *Current Genomics*, 19(7), 522-602. <https://doi.org/10.2174/1389202919666171229145156>

Lenze, E. J., & Wetherell, J. L. (2011). A lifespan view of anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13(4), 381-399. <https://doi.org/10.31887/dcns.2011.13.4/elenze>

Linnemann, C., & Lang, U. E. (2020). Pathways connecting late-life depression and dementia. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 279. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00279>

Ma, L. (2020). Depression, Anxiety, and Apathy in Mild Cognitive Impairment: Current Perspectives. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2020.00009>

Martinez-Valbuena, I., Valenti-Azcarate, R., Amat-Villegas, I., Riverol, M., Marcilla, I., De Andrea, C. E., Sánchez-Arias, J. A., Carmona-Abellán, M., Martí, G., Erro, M.E., Martínez-Vila, E., Tuñón, M., & Luquin, M. (2019). Amylin as a potential link between type 2 diabetes and Alzheimer disease. *Annals of Neurology*, 86(4), 539- 551. <https://doi.org/10.1002/ana.25570>

Martínez, C. R., Vargas, C. R., & Arancibia, S. R. (2003). Estrés oxidativo y neurodegeneración. *Revista de la Facultad de Medicina*, 46(6), 229-235. <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2003/un036f.pdf>

- Mendez, M. F. (2021). The Relationship Between Anxiety and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease reports*, 5(1), 171-177. <https://doi.org/10.3233/adr-210294>
- Miriam, G. G. (2022). *Papel del enfermero en la prevención y control de factores de riesgo modificables en la enfermedad de Alzheimer*. Universidad de La Laguna. <http://riull.ull.es/xmlui/handle/915/27096>
- Monastero, R., Mangialasche, F., Camarda, C., Ercolani, S., & Camarda, R. (2009). A Systematic Review of Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 18(1), 11-30. <https://doi.org/10.3233/jad-2009-1120>
- Montañés, P., & Matallana, D. (2010). Detección temprana de la demencia: la perspectiva neuropsicológica. *Acta Neurol Colomb*, 26(3).
- Montani, D., Savale, L., Noel, N., Meyrignac, O., Colle, R., Gasnier, M., Corruble, E., Beurnier, A., Jutant, E., Pham, T., Lecoq, A., Papon, J., Figueiredo, S., Harrois, A., Humbert, M., & Monnet, X. (2022). Post-acute COVID-19 syndrome. *European Respiratory Review*, 31(163), 210185. <https://doi.org/10.1183/16000617.0185-2021>
- Moon, B., Kim, S., Park, Y. H., Lim, J. H., Youn, Y. H., Kim, S., Jang, J. E., & Initiative, A. D. N. (2017). Depressive Symptoms are Associated with Progression to Dementia in Patients with Amyloid-Positive Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 58(4), 1255-1264. <https://doi.org/10.3233/jad-170225>
- Mormont, E., Jamart, J., & Jacques, D. (2014). Symptoms of Depression and Anxiety After the Disclosure of the Diagnosis of Alzheimer Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 27(4), 231-236. <https://doi.org/10.1177/0891988714532021>

Ownby, R. L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V., & Loewenstein, D. A. (2006). Depression and Risk for Alzheimer Disease. *Archives of General Psychiatry*, 63(5), 530.

<https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.5.530>

Páramo, I. A., Vizoso, J. E. I., Rodríguez, J., Vázquez, S. B., & García, I. (2020). Depresión en el anciano, síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia y síndrome para neoplásico: dificultades diagnósticas. A propósito de un caso.

*Psiquiatría Biológica*. <https://doi.org/10.1016/j.psiq.2020.06.002>

Pellegrino, L. D., Peters, M. E., Lyketsos, C. G., & Marano, C. M. (2013). Depression in cognitive impairment. *Current psychiatry reports*, 15, 1-8.

Pereira, J. B., Fraga, V. G., Santos, A. C. A., Ferriani, M. D. G. C., Caramelli, P., & Gomes, K. B. (2021). Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: A systematic review of proteomic studies. *Journal of Neurochemistry*, 156(6), 753-

776. <https://doi.org/10.1111/jnc.15166>

Pérez, Á. (2018). Deterioro cognitivo leve y depresión en el adulto mayor. *Investigación y pensamiento crítico*. <https://doi.org/10.37387/ipc.v6i2.84>

Petkus, A. J., Reynolds, C. A., Wetherell, J. L., Kremen, W. S., Pedersen, N. L., & Gatz, M. (2016). Anxiety is associated with increased risk of dementia in older Swedish twins. *Alzheimers & Dementia*, 12(4), 399-406.

<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.09.008>

Postuma, R. B., Iranzo, A., Hu, M. T., Högl, B., Boeve, B. F., Manni, R., Oertel, W. H., Arnulf, I., Ferini-Strambi, L., Puligheddu, M., Antelmi, E., De Cock, V. C., Arnaldi, D., Mollenhauer, B., Videnovic, A., Sonka, K., Jung, K., Kunz, D., Dauvilliers, Y., . . . Pelletier, A. (2019). Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study. *Brain*, 142(3), 744-

759. <https://doi.org/10.1093/brain/awz030>

- R. Alberca. (2002). *Tratamiento de las alteraciones conductuales en la enfermedad de Alzheimer y en otros procesos neurológicos*. Ed. Médica Panamericana. relation to cognitive decline. *Neurological Sciences*, 43(7), 4107
- Reus, V. I., Fochtmann, L. J., Eyler, A. E., Hilty, D. M., Horvitz-Lennon, M., Jibson, M. D., Lopez, O. L., Mahoney, J. E., Pasic, J., Tan, Z. S., Wills, C. D., Rhoads, R., & Yager, J. (2016). The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients with Dementia. *American Journal of Psychiatry*, 173(5), 543-546.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.173501>
- Rogers, J., Chesney, E. J., Oliver, D., Pollak, T. A., McGuire, P., Fusar-Poli, P., Zandi, M. S., Lewis, G., & David, A. S. (2020). Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The Lancet Psychiatry*, 7(7), 611-627.  
[https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30203-0)
- Rosenberg, P. B., Mielke, M. M., Appleby, B. S., Oh, E. S., Geda, Y. E., & Lyketsos, C. G. (2012). The Association of Neuropsychiatric Symptoms in MCI with Incident Dementia and Alzheimer Disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(7), 685-695. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.006>
- Rubin, R. (2020). As Their Numbers Grow, COVID-19 “Long Haulers” Stump Experts. *JAMA*, 324(14), 1381. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17709>
- Russ, T. C., Kivimäki, M., Starr, J. M., Stamatakis, E., & Batty, G. (2014). Height in relation to dementia death: individual participant meta-analysis of 18 UK prospective cohort studies. *British Journal of Psychiatry*, 205(5), 348-354.  
<https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.142984>

S., Rooney, P., Oliver, S., & Cassell, J. (2018). Predicting dementia from primary care records: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 13(3), e0194735. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194735>

Sachdev, P. S., Lipnicki, D. M., Kochan, N. A., Crawford, J. R., Thalamuthu, A., Andrews, G., Brayne, C., Matthews, F. E., Stephan, B. C. M., Lipton, R. B., Katz, M. J., Ritchie, K., Carrière, I., Ancelin, M., Lam, L. C. W., Wong, C. H. Y., Fung, A. W., Guaita, A., Vaccaro, R., . . . Santabarbara, J. (2015). The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration. *PLOS ONE*, 10(11), e0142388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142388>

Saikarthik, J. (2022). Role of neuroinflammation mediated potential alterations in adult neurogenesis as a factor for neuropsychiatric symptoms in Post-Acute COVID-19 syndrome—A narrative review. *PeerJ*. <https://doi.org/10.7717/peerj.14227>

Sanford, A. M. (2017). Mild Cognitive Impairment. *Clinics in Geriatric Medicine*, 33(3), 325-337. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2017.02.005>

Sathyapalan, T., Sathyapalan, T., Atkin, S. L., & Sahebkar, A. (2020). Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020, 1-13. <https://doi.org/10.1155/2020/8609213>

Schweitzer, I., Tuckwell, V., O'Brien, J., & Ames, D. (2002). Is late onset depression a prodrome to dementia? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(11), 997–1005. <https://doi.org/10.1002/gps.525>

Seddighi, S., Varma, V., & Thambisetty, M. (2018).  $\alpha$ 2-macroglobulin in Alzheimer's disease: new roles for an old chaperone. *Biomarkers in Medicine*, 12(4), 311-314. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0027>

Sforzini, L., Nettis, M. A., Mondelli, V., & Pariante, C. M. (2019). Inflammation in cancer and depression: a starring role for the kynurenine pathway. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05200-8>

Sheppard, O., & Coleman, M. M. (2020). Alzheimer's Disease: Etiology, Neuropathology and Pathogenesis. *En Exon Publications eBooks* (pp. 1-22). <https://doi.org/10.36255/exonpublications.alzheimersdisease.2020.ch1>

Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Fournier, A., Abell, J., Ebmeier, K. P., Kivimäki, M., & Sabia, S. (2017). Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia. *JAMA Psychiatry*, *74*(7), 712. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0660>

Söder, E., Clamor, A., & Lincoln, T. M. (2019). Hair cortisol concentrations as an indicator of potential HPA axis hyperactivation in risk for psychosis. *Schizophrenia Research*, *212*, 54-61. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.08.012>

Solfrizzi, V., Panza, F., Frisardi, V., Seripa, D., Logroscino, G., Imbimbo, B. P., & Pilotto, A. (2011). Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *11*(5), 677-708. <https://doi.org/10.1586/ern.11.56>

Song, T., Song, X., Zhu, C., Patrick, R. E., Skurla, M., Santangelo, I., Green, M., Harper, D. A. T., Ren, B., Forester, B. P., Öngür, D., & Du, F. (2021). Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and metabolic alterations in the progression of Alzheimer's disease: A meta-analysis of in vivo magnetic resonance spectroscopy studies. *Ageing Research Reviews*, *72*, 101503. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101503>

Stafford, J., Wt, C., Sommerlad, A., Kirkbride, J. B., Howard, R., & MRCPsych, N. Staffenbiel, S. M., Penninx, B. W., Spijker, A. T., Elzinga, B. M., & Van Rossum,

- E. F. (2013). Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: A systematic review. *Psych neuroendocrinology*, 38(8), 1220-1235.  
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.11.015>
- Stafford, J., Chung, W. T., Sommerlad, A., Kirkbride, J. B., & Howard, R. (2022). Psychiatric disorders and risk of subsequent dementia: Systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 37(5). <https://doi.org/10.1002/gps.5711>
- Toledano, A., Álvarez, M. I., & Toledano-Díaz, A. (2014). Envejecimiento cerebral normal y patológico: continuum fisiopatológico o dualidad de procesos involutivos. *An. R. Acad. Farm*, 500-539.
- Twait, E. L., Basten, M., Gerritsen, L., Gudnason, V., Launer, L. J., & Geerlings, M. I. (2021). Late-life depression, allostatic load, and risk of dementia: The AGES- Reykjavik study. *Alzheimers & Dementia*, 17(S10). <https://doi.org/10.1002/alz.053855>
- Van Vliet, D., De Vugt, M. E., Aalten, P., Bakker, C., Pijnenburg, Y. A., Vernooij-Dassen, M., Koopmans, R. T., & Verhey, F. R. (2012). Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Young-Onset Compared to Late-Onset Alzheimer's Disease – Part 1: Findings of the Two-Year Longitudinal NeedYD- Study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 34(5-6), 319-327. <https://doi.org/10.1159/000342824>
- World Alzheimer report*. (2021, septiembre). World Alzheimer Report. <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2021/>
- World Health Organization: WHO & World Health Organization: WHO. (2023). Dementia. [www.who.int.https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/dementia](https://www.who.int/newsroom/factsheets/detail/dementia)
- World Health Organization*. (2022, 9 marzo). <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid19/information/asymptomatic->

[covid-19](#)