

José Luis Bonet  
Pablo Martino  
Andrés Carlos Ragusa

# Fisiopatología del estrés y la inflamación en la depresión y la declinación cognitiva

Apuntes para su tratamiento



Gador



## CONTENIDO.

PRÓLOGO	2
DOS MODELOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA DEPRESIÓN: DESREGULACIÓN DE LA RESPUESTA DE ESTRÉS Y DE LA INFLAMACIÓN	4
INFLAMACIÓN Y DETERIORO COGNITIVO: UNA PUESTA AL DÍA	14
MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTIDEPRESIVOS	21

Suplemento de Vertex Revista Argentina de Psiquiatría,  
Reg. Nacional de la Propiedad Intelectual: Nro. 207187 - ISSN 2718-904X (versión en línea). Hecho el depósito que marca la ley.  
Vertex Revista Argentina de Psiquiatría, es una publicación trimestral de Polemos SA.  
Los artículos firmados y las opiniones vertidas en entrevistas no representan necesariamente la opinión de la revista ni de Gador S.A.  
y son de exclusiva responsabilidad de sus autores. Esta revista y sus artículos se publican bajo la licencia Creative Commons BY-NC-ND 4.0

**Coordinación de edición:** Carolina Pangas - [editorial@polemos.com.ar](mailto:editorial@polemos.com.ar)  
**Diseño y diagramación:** D.I. Pilar Diez - [mdpdiez@gmail.com](mailto:mdpdiez@gmail.com)



# INFLAMACIÓN Y DETERIORO COGNITIVO: UNA PUESTA AL DÍA

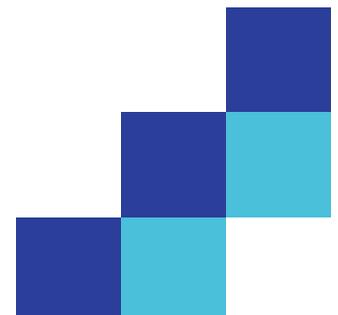



## Introducción

Una robusta literatura científica sostiene que en el transcurso de la adultez se produce un gradual descenso de algunas capacidades cognitivas, particularmente de la memoria episódica y prospectiva, *working memory*, habilidades visuoespaciales, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento (Christensen, 2001; Fisk & Sharp, 2004; Salthouse, 2010, 2012, 2019; Wallin et al., 2018). Se considera que este declive es uno de los principales cambios negativos asociados al envejecimiento. Sin embargo, la magnitud del descenso de las capacidades cognitivas varía considerablemente entre las personas, siendo que algunos adultos mantienen conservadas dichas facultades cerebrales, mientras que otros sufren importantes déficits (Christensen, 1999). La evidencia actual respalda la idea de que la educación (Kujawski et al., 2018), el estrés psicosocial (Hidalgo et al., 2019; Lindert et al., 2022; Montoliu et al., 2018), el sueño (Kimura et al., 2019), el ejercicio físico (Kimura et al., 2019; Kujawski et al., 2018), el estado nutricional (Kujawski et al., 2018) y el genotipo APOE (O'Donoghue et al., 2018), entre los principales factores, pueden aportar una explicación parcial a las diferencias cognitivas interindividuales. A pesar de la aceptada influencia de estas variables en el devenir neurocognitivo, las mismas son insuficientes para explicar todas las diferencias cognitivas interindividuales y se necesita investigar otros factores. En años recientes creció el interés por dilucidar si la inflamación constituye un factor capaz de alterar las trayectorias neurocognitivas. En efecto, se han ido formulando interrogantes científicos esenciales tales como cuáles son las vías y mecanismos explicativos que aportan plausibilidad biológica a esta relación, o bien, si los tratamientos antiinflamatorios pueden constituir una herramienta terapéutica para la enfermedad de Alzheimer (EA). A los efectos de esclarecer este complejo entramado psico-neuro-inmunológico, este trabajo propone a sus lectores una revisión y síntesis actualizada del nexo entre la inflamación, las funciones cognitivas y las demencias.

## Pablo Martino

Doctor en Psicología.  
Consejo Nacional de  
Investigaciones Científicas y  
Técnicas de Argentina;  
Laboratorio de Investigaciones  
en Ciencias del Comportamiento,  
Universidad Nacional de San Luis,  
Argentina.



Se abordarán cinco grandes ejes temáticos. En primer lugar, se esbozan conceptos básicos sobre el constructo *funciones cognitivas*. Se continúa con una caracterización general sobre el deterioro cognitivo, las demencias y la EA. En tercer lugar, se exponen los avances teóricos relacionados a la inflamación y neuroinflamación, para discutir posteriormente las fuentes de evidencia del nexo entre la inflamación y el deterioro cognitivo. En quinto y último lugar se describe el estado de situación de los tratamientos antiinflamatorios en EA. Por fin, se ensaya una reflexión final sobre los retos y desafíos que imponen

las patologías inflamatorias y las problemáticas neurocognitivas en materia de salud pública y vejez.

## 1. Funciones cognitivas

Son los procesos mentales necesarios para conocer el mundo exterior a partir de la focalización, integración, almacenamiento, recuperación y representación de la información proveniente de los sentidos. Es conveniente subrayar que estos procesos mentales resultan indispensables para que una persona logre vincularse con su medio de forma autónoma (Mur-

**Tabla 1. Principales funciones cognitivas**

Funciones cognitivas	Definición	Taxonomía (subtipos)	Métodos de evaluación	Desórdenes neuropsicológicos
Atención	Capacidad de orientar la conciencia hacia estímulos relevantes, filtrando y evitando información distractora	Fásica, tónica o sostenida, selectiva, dividida	TMT A, Test d2, Dígitos-Símbolos WAIS, PASAT, SDMT	Neglect, Síndrome de Balint, TDAH
Memoria	Son los procesos mentales implicados en la codificación, almacenamiento y recuperación de información	Episódica, semántica, procedimental, a corto plazo, prospectiva, retrospectiva, autobiográfica	Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey, Figura de Rey-Osterrieth, Eficacia Mnésica de Signoret, TAVEC, Dígitos WAIS, Corsi	Amnesia anterógrada, retrógrada, hipocámpica, diencefálica, frontal, global, por TCE
Habilidades perceptuales (gnosias)	Es el reconocimiento de estímulos previamente aprendidos (imágenes, sonidos, texturas, aromas, personas, lugares) y la atribución de significado	Visual, auditiva, somatosensoria, olfatoria	BBRO, Test de organización visual de Hooper, Test Barcelona, Test de reconocimiento facial de Benton	Agnosias visuales, prosopagnosia, agnosia para los sonidos, amusia, agnosia táctil, asomatognosia
Habilidades lingüísticas	Capacidad para el procesamiento, reconocimiento y producción del lenguaje	Lenguaje expresivo, fluencia, comprensión, denominación, lectura, escritura	Denominación de Boston, tareas de fluidez (fonológica, semántica, de acción), Token test, Vocabulario WAIS	Afasia de Broca, de Wernicke, anómica, de conducción, transcortical, global, alexia, agrafia
Funciones ejecutivas	Son procesos mentales de alto orden involucrados en el control cognitivo y conductual	<i>Working memory</i> , flexibilidad, inhibición, abstracción, planificación	Dígitos (atrás) WAIS, Número-Letra WAIS, TMT B, Test Wisconsin, Hayling, Stroop, Raven, Porteus, Test del Hotel, BADS, IFS	Síndrome prefrontal dorsolateral, síndrome orbitofrontal, síndrome medio basal/cingular

SDMT: Symbol Digit Modalities Test, TMT: Trail Making test, PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test, WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale, TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense, IFS: Ineco Frontal Screening, BADS: Behavioural Assessment of Dysexecutive Syndrome, BBRO: Batería Birmingham de Reconocimiento de Objetos, TDAH: trastorno por déficit de atención con hiperactividad, TCE: traumatismo craneoencefálico.

man, 2015; Wallin et al., 2018). En tal sentido, las funciones cognitivas intervienen al tener que mantener una conversación, orientarse en la vía pública, administrar dinero, conducir vehículos, emplear conductas de autocuidado o frente a muchas otras necesidades y actividades de la vida diaria.

Existen diversas funciones cognitivas (Lezak et al., 2004; Salthouse, 2019; Wallin et al., 2018), entre las que destaca la atención, la memoria, las habilidades perceptuales, las habilidades lingüísticas y las funciones ejecutivas. Este último dominio cognitivo es objeto desde hace décadas de un creciente interés científico y clínico, y abarca procesos mentales de alto orden, típicamente humanos, como la flexibilidad cognitiva y la capacidad de abstracción. En la *Tabla 1* se describen los principales funciones cognitivas en base a su taxonomía, métodos de evaluación y desórdenes clínicos.

## 2. Deterioro cognitivo

Es el declive significativo de la memoria o de otras funciones cognitivas, no atribuible a los cambios cognitivos del envejecimiento, y que puede según el grado de severidad condicionar la autonomía diaria. Conforme a la magnitud del declive y a su impacto en la vida diaria, el DSM 5 adopta las nomenclaturas trastorno neurocognitivo menor y trastorno neurocognitivo mayor, que por cierto, guardan importante grado de superposición con las nomenclaturas deterioro cognitivo leve (DLC) y demencia, respectivamente. En *Tabla 2* se señalan los criterios diagnósticos según el DSM-5 (APA, 2013).

**Tabla 2. Criterios diagnósticos para trastornos neurocognitivos DSM 5 (APA, 2013)**

Trastorno neurocognitivo menor	Trastorno neurocognitivo mayor
Evidencia de un declive cognitivo modesto desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más dominios cognitivos	Evidencia de un declive cognitivo sustancial desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más dominios cognitivos
Los déficits cognitivos no interfieren en la autonomía diaria	Los déficits cognitivos sí interfieren en la autonomía diaria
Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un delirium	Ídem
Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a otros trastornos mentales	Ídem

## 2.1 Enfermedad de Alzheimer

La EA es un cuadro neurodegenerativo por acumulación de formas anormales de dos proteínas, beta amiloide (A $\beta$ ) y Tau hiperfosforilada, que se depositan en el tejido nervioso e interfieren en el funcionamiento cerebral y cognitivo. Asimismo, la EA representa la causa más frecuente de demencia, especialmente en personas mayores de 65 años (Alzheimer's Association, 2023; Allegri & Roqué, 2015; Janeiro et al., 2021).

En la *Tabla 3* se resume el perfil neurocognitivo típico de la EA (en base a Taragano, 2019), reconociendo tres grandes etapas de la enfermedad en función de las regiones neuroanatómicas progresivamente afectadas.

## 3. Inflamación

La inflamación es la reacción fisiológica ante una infección u otro tipo de agresión como trauma o quemadura, caracterizada por la puesta en marcha de un complejo sistema de señalización química en el que intervienen mediadores como la interleuquina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ) y la proteína C-reactiva (PCR). También participan activamente múltiples tipos celulares como macrófagos, neutrófilos y microglías. Cuando la respuesta inflamatoria se prolonga deviene en inflamación crónica, y aunque no se ha terminado de dilucidar con exactitud, parecería ser que la inflamación crónica se instala cuando mecanismos homeostáticos que normalmente desactivan la respuesta no funcionan de manera adecuada (Pahwa et al., 2022; Stewart & Beart, 2016).

### 3.1 Neuroinflamación

Como se detalló en el capítulo anterior, en los últimos años hubo creciente entusiasmo por investigar la neuroinflamación. Este término refiere a las respuestas inflamatorias localizadas en estructuras del sistema nervioso central (SNC) como la médula espinal o el encéfalo (DiSabato et al., 2016; Shabab et al., 2017). Son respuestas mediadas por citoquinas (CTQ), quimiocinas, especies reactivas de oxígeno y otros mensajeros como el óxido nítrico, y con participación clave de las microglías, células a cargo de la vigilancia inmunológica en el SNC. Estas células producen CTQ y quimiocinas, y son semejantes a los macrófagos (Alliot et al., 1999; DiSabato et al., 2016). Se les atribuye a las microglías la propagación central de las señales inflamatorias que se inician en la periferia por ejemplo a raíz de una infección, activando la comunicación del eje cerebro-sistema inmune.

DiSabato et al. (2016) proponen que la activación de las microglías y el aumento de la expresión de CTQ tiene como función proteger al cerebro, pero, sin embargo, la activación microglial exacerbada y crónica

**Tabla 3. Perfil neurocognitivo de la EA**

	<b>1° etapa: trastornos de memoria</b>	<b>2° etapa: trastornos lingüísticos-gnósico-práxicos</b>	<b>3° etapa: disfunción ejecutiva</b>
<b>Regiones neuro-anatómicas afectadas</b>	Áreas límbicas (lóbulo temporal medial, hipocampo)	Áreas asociativas del lóbulo temporal, parietal y occipital (retro-rolándicas)	Áreas prefrontales y áreas asociativas cíngulo-anteriores
<b>Déficits cognitivos</b>	Dificultades de memoria episódica, especialmente de tipo reciente. Más tardíamente se compromete la memoria remota. Déficits en los procesos de codificación y consolidación de la información	Dificultades en la comunicación oral y escrita, trastornos del procesamiento visoespacial y apraxias	Dificultades en el control atencional, abstracción, en la planificación y control de la conducta

puede provocar el efecto contrario. En líneas generales, las respuestas neuroinflamatorias breves y reguladas son adaptativas, por ejemplo motorizando la reparación del tejido nervioso tras una lesión traumática cerebral, estimulando procesos de plasticidad, o bien, activando la conducta de enfermedad (*sickness behaviour*) en condiciones de infección y enfermedad. Mientras que, por el contrario, procesos de neuroinflamación crónica y desregulada resultarían perjudiciales para el SNC (DiSabato et al., 2016; Lecca et al., 2022).

#### 4. Fuentes de evidencias de la relación entre la inflamación y el deterioro cognitivo

En las últimas décadas aumentó el interés por determinar si la inflamación repercute en las capacidades cognitivas (Ader, 2007; Sartori et al., 2012). A continuación se exponen cuatro fuentes de evidencias que aportan al análisis de este presunto nexo psico-neuro-inmunológico.

##### 4.1 Comorbilidades entre enfermedades inflamatorias y deterioro cognitivo

Una vía para investigar el nexo inflamación-deterioro cognitivo es la exploración del estado cognitivo en personas con desórdenes médicos con algún claro componente pro inflamatorio, como por ejemplo síndrome metabólico (SM), diabetes, artritis reumatoidea (AR) y aterosclerosis. Existen evidencias de mayor riesgo de deterioro cognitivo en estas condiciones médicas (Cunningham & Henessy, 2015). Por ejemplo, un estudio poblacional (Wallin et al., 2012) advirtió que la AR es factor de riesgo para desarrollar demencia (en general) con un índice de riesgo de 2.7, y de desarrollar EA en particular, con un índice de riesgo de 2.4. Paradójicamente estudios anteriores señalaron un efecto cognitivo protector de la AR. Sin embargo, como sugieren Cunningham &

Henessy (2015), es probable que los tratamientos antiinflamatorios que reciben los pacientes con AR para contener su afección, al mismo tiempo protejan de la EA. Por otra parte, algunos estudios hallaron que el SM también es factor de riesgo de deterioro cognitivo y de EA (Yaffe et al., 2004; Thami et al., 2021). No obstante, esa asociación podría estar limitada a los casos de SM con marcadores proinflamatorios séricos elevados como se pudo observar en Yaffe et al. (2004). Es conveniente considerar que una revisión sistemática reciente (Koutsonida et al., 2022) advirtió la ausencia de efectos significativos del SM sobre la cognición para la mayoría de los dominios cognitivos investigados, aunque en las discusiones los autores exponen distintas limitaciones metodológicas de los estudios revisados, y problemas de comparabilidad entre dichos estudios, lo que podría ayudar a entender la ausencia de resultados concluyentes.

##### 4.2 Valores elevados de biomarcadores de inflamación en EA

El metanálisis de Bradburn et al. (2019) reconoció que la neuroinflamación, en base a la medición de la proteína traslocadora (TSPO), aumenta al progresar el DCL y la EA en comparación a los controles. Asimismo, en el metanálisis de Lai et al. (2017) personas con EA obtuvieron niveles elevados de varios marcadores periféricos de inflamación como IL-6, IL-1 $\beta$  y PCR, respecto a los controles. Si bien otro metanálisis también halló diferencias periféricas de IL-1 $\beta$  entre EA y controles, no obtuvo diferencias para IL-6, TNF $\alpha$  y PCR (Ng et al., 2018). Estas discrepancias abren el interrogante acerca de si los biomarcadores inflamatorios periféricos reflejan cabalmente o no los niveles de inflamación central. Nuevos estudios que recurran a la evaluación de la inflamación central ayudarán a superar esas lagunas en el conocimiento actual.

### **4.3 Asociación entre medidas de inflamación y medidas neurocognitivas**

Una vía aún más directa para estudiar el nexo en cuestión consiste en analizar la asociación entre la inflamación (vía biomarcadores), y las medidas cognitivas objetivas (vía test neurocognitivos). Al respecto anteceden una serie de revisiones que merecen atención. En la revisión de Sartori et al. (2012) se examinaron cinco estudios prospectivos y tres transversales, revelando una asociación negativa entre los valores de inflamación periférica, en particular IL-6 y PCR, y el desempeño en tests neurocognitivos. Un metanálisis basado en siete estudios (Koyama et al., 2013) concluyó que niveles elevados de inflamación periférica (IL-6 y PCR) aumentan el riesgo de deterioro cognitivo. Por su parte, otro metanálisis (Bradburn et al., 2019) reportó asociación negativa entre el marcador de neuroinflamación TSPO y las puntuaciones del test Mini Mental (MMSE) en sujetos con EA, mientras que el metanálisis de Lai et al. (2017) para esa misma población y en base a 175 estudios, indicó asociación negativa entre la IL-6 periférica y el desempeño en el test MMSE. Una revisión sistemática en adultos mayores sanos (Fard et al., 2022) también sugirió relación negativa entre IL-6, PCR, TNF $\alpha$ , y el desempeño cognitivo. Finalmente, en la revisión sistemática de Martino et al. (2023), 26 de los 27 artículos revisados advierten que mayor inflamación se asoció con peor desempeño en tareas de atención, memoria, funciones ejecutivas, lenguaje y velocidad de procesamiento. Las evidencias comprenden a adultos de distintas edades, con y sin antecedentes de enfermedad inflamatoria o neuropsiquiátrica. Se identificó además que ocho estudios longitudinales hallaron que la inflamación es un importante predictor del declive cognitivo.

### **4.4 Posibles vías biológicas del nexo inflamación-deterioro cognitivo**

A partir de la investigación animal se proponen mecanismos que aportan plausibilidad biológica al entendimiento de la relación entre la inflamación y las problemáticas neurocognitivas. Al respecto, se evidenció que la neuroinflamación crónica de bajo grado, señalizada por mediadores químicos como IL-1 e IL-6, y asociada al envejecimiento fisiológico, es capaz de limitar y reducir la plasticidad neuronal, aumentando así la vulnerabilidad cognitiva (DiSabato et al., 2016). Por su parte, la neuroinflamación crónica de mayor intensidad, mediada principalmente por IL-1 y TNF $\alpha$ , ha demostrado ser inductora de muerte neuronal y procesos de neurodegeneración (DiSabato et al., 2016; Onyango et al., 2021), por lo que varios investigadores sugieren que la neuroinflamación es un nuevo elemento central en el complejo mapa fisiopatológico de la EA, en adición a las teorías clásicas de

depósito de A $\beta$  y proteína Tau-fosforilada (DiSabato et al., 2016; King et al., 2018; Onyango et al., 2021).

## **5. Terapéuticas antiinflamatorias y EA**

Hasta aquí los tratamientos farmacológicos aprobados por la FDA para EA son el donepezilo, la rivastigmina, la galantamina y la memantina (Ali et al., 2019; Vaz & Silvestre, 2020). Los tres primeros son inhibidores de la colinesterasa y, en efecto, aumentan la actividad colinérgica. Cabe recordar que la disfunción colinérgica es una de las premisas neuroquímicas de la EA. Mientras que la memantina, de aprobación posterior a los anticolinesterásicos, pertenece a la familia de antagonistas del receptor NMDA, contribuyendo a una reducción de la excitotoxicidad glutamatérgica, otros de los eventos neuroquímicos asociados a la EA. Cabe resaltar que estos medicamentos con más de 20 años de utilización desde su autorización, no producen remisión de los síntomas, sino un alivio sintomático y ralentización del cuadro.

Recientemente, en 2021, la FDA aprobó el aducanumab, un anticuerpo monoclonal capaz de reducir las placas de amiloide en el cerebro. Sin embargo, en marzo de 2022, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) rechazó su autorización. Para la EMA, la relación beneficio/riesgo es negativa. Por un lado, señala que no se ha podido establecer que la reducción de placas de amiloide se acompañe de mejoría clínica en pacientes con EA leve, y por otro, entiende que esta droga no ha mostrado ser lo suficientemente segura, pues hay pacientes que presentan imágenes cerebrales con anomalías inflamatorias o sangrado (Dal-Re, 2022).

Frente a los modestos fármacos disponibles para EA, y el rol gravitante de la inflamación en la patogénesis de la EA, se investiga y discute desde hace varios años la utilidad de los tratamientos antiinflamatorios. Al respecto, se han llevado a cabo investigaciones desde fines de los años 90 para cotejar la eficacia de los tratamientos antiinflamatorios en EA, en mayor medida con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). En lo concerniente a sus mecanismos de acción, los AINE inhiben la actividad de la enzima ciclooxigenasa (COX), involucrada en la respuesta neuroinflamatoria frecuente en la EA, y además ciertos AINE como el ibuprofeno, sulindaco, ketorolaco y naproxeno, actúan como inhibidores del depósito de A $\beta$ . En materia de investigación clínica, estudios epidemiológicos han demostrado una incidencia menor de EA cuando se administra AINE, sin embargo, los ensayos clínicos aleatorios (ECA) no demuestran resultados consistentes con AINE en pacientes con EA (metanálisis de Gupta et al., 2015; revisiones de Deardorff & Grossberg, 2017, y de Ali et al., 2019). Se

presupone que la ausencia de resultados obedecería al insuficiente número de ECA, la falta de un ECA a gran escala, y las limitaciones en los procedimientos para la medición de las funciones cognitivas. Mientras tanto, hasta no haber evidencia concluyente, los expertos no recomiendan el uso de AINE ni para prevención ni para el tratamiento de la EA (Ali et al., 2019; Dearthoff et al., 2017).

## Comentarios finales

En función de lo expuesto, existe un considerable cuerpo de evidencia básica, clínica y epidemiológica que nos advierte que la inflamación crónica y desregulada puede condicionar las trayectorias neurocognitivas y aumentar la vulnerabilidad a padecer deterioro cognitivo. Al mismo tiempo, y a pesar de los prometedores hallazgos en estudios observacionales, los ECA hasta el momento no apoyan la eficacia clínica de los fármacos antiinflamatorios para EA. Por último, es necesario resaltar que las demencias, así como muchas patologías inflamatorias, son enfermedades crónicas no transmisibles que irán en franco aumento a raíz del envejecimiento demográfico que atraviesa el planeta y en particular Latinoamérica (OMS, 2023). Se trata entonces de un enorme reto y desafío que pondrá en vilo los sistemas de salud pública de la región, y que exige asignar de forma inmediata mayor centralidad y recursos para el abordaje de estas problemáticas.

## Referencias bibliográficas

- Ader, R. (2007). *Psychoneuroimmunology*. 4th ed, Elsevier/Academic Press. <https://www.sciencedirect.com/book/9780120885763/psychoneuroimmunology>
- Aisen, P. S., Schafer, K. A., Grundman, M., Pfeiffer, E., Sano, M., Davis, K. L., Farlow, M. R., Jin, S., Thomas, R. G., Thal, L. J., & Alzheimer's Disease Cooperative Study (2003). Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA*, 289(21), 2819–2826. <https://doi.org/10.1001/jama.289.21.2819>
- Ali, M. M., Ghouri, R. G., Ans, A. H., Akbar, A., & Toheed, A. (2019). Recommendations for Anti-inflammatory Treatments in Alzheimer's Disease: A Comprehensive Review of the Literature. *Cureus*, 11(5), e4620. <https://doi.org/10.7759/cureus.4620>
- Alzheimer's disease facts and figures. (2023). *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 19(4), 1598–1695. <https://doi.org/10.1002/alz.13016>
- Allegri, R.F. & Roqué, M. (2015). *Deterioro cognitivo, Alzheimer y otras demencias*. Mónica Laura Roqué: CABA.
- Alliot, F., Godin, I., & Pessac, B. (1999). Microglia derive from progenitors, originating from the yolk sac, and which proliferate in the brain. *Dev Brain Res.*, 117(2):145-152.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Association
- Bradburn, S., Murgatroyd, C., & Ray, N. (2019) Neuroinflammation in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Ageing Res Rev.*, 50:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.01.002>
- Christensen, H., Mackinnon, A. J., Korten, A. E., Jorm, A. F., Henderson, A. S., Jacomb, P., & Rodgers, B. (1999). An analysis of diversity in the cognitive performance of elderly community dwellers: Individual differences in change scores as a function of age. *Psychology and Aging*, 14(3), 365. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.14.3.365>
- Christensen H. (2001). What cognitive changes can be expected with normal ageing?. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 35(6), 768–775. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1614.2001.00966.x>
- Cunningham, C., & Hennessy, E. (2015). Co-morbidity and systemic inflammation as drivers of cognitive decline: new experimental models adopting a broader paradigm in dementia research. *Alzheimer's research & therapy*, 7(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s13195-015-0117-2>
- Dal-Ré R. (2022). The European Medicines Agency rejects the authorization of aducanumab for Alzheimer's disease. *Revista de Neurologia*, 74(6), 207–208. <https://doi.org/10.33588/rn.7406.2022072>
- Dearthoff, W. J., & Grossberg, G. T. (2017). Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease: evidence for NSAIDs and novel therapeutics. *Expert review of neurotherapeutics*, 17(1), 17–32. <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1200972>
- DiSabato, D.J., Quan, N. & Godbout, J.P. (2016). Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem.*, 139(Suppl 2):136-153. <https://doi.org/10.1111/jnc.13607>
- Fard, M.T., Savage, K.M., & Stough, C.K. (2022). Peripheral inflammation marker relationships to cognition in healthy older adults - A systematic review. *Psychoneuroendocrinology.*, 144:105870. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105870>
- Fisk, J. E., & Sharp, C. A. (2004). Age-related impairment in executive functioning: Updating, inhibition, shifting, and access. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 26(7), 874–890. <https://doi.org/10.1080/13803390490510680>
- Gupta, P. P., Pandey, R. D., Jha, D., Shrivastav, V., & Kumar, S. (2015). Role of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 30(2), 178–182. <https://doi.org/10.1177/1533317514542644>
- Hidalgo, V., Pulopulos, M., & Salvador A. (2019). Acute psychosocial stress effects on memory performance: Relevance of age and sex. *Neurobiol Learn Mem*, 157:48-60. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.11.013>
- Janeiro, M. H., Ardanaz, C. G., Sola-Sevilla, N., Dong, J., Cortés-Erice, M., Solas, M., Puerta, E., & Ramírez, M. J. (2021). Biomarcadores en la enfermedad de Alzheimer. *Advances in Laboratory Medicine*, 2(1), 39–50. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0109>
- Kimura, N., Aso, Y., Yabuuchi, K., Ishibashi, M., Hori, D., Sasaki, Y., Nakamichi, A., Uesugi, S., Fujioka, H., Iwao, S., Jikumaru, M., Katsuyama, T., Sumi, K., Eguchi, A., Nonaka, S., Kakumu, M., & Matsubara, E. (2019). Modifiable Lifestyle Factors and Cognitive Function in Older People: A Cross-Sectional Observational Study. *Frontiers in neurology*, 10, 401. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00401>
- King, E., O'Brien, J. T., Donaghy, P., Morris, C., Barnett, N., Olsen, K., Martin-Ruiz, C., Taylor, J. P., & Thomas, A. J. (2018). Peripheral inflammation in prodromal Alzheimer's and Lewy body dementias. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 89(4), 339–345. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317134>

- Koutsonida, M., Markozannes, G., Bouras, E., Aretouli, E., & Tsilidis, K.K. (2022). Metabolic syndrome and cognition: A systematic review across cognitive domains and a bibliometric analysis. *Front Psychol.* 13:981379. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.981379>
- Kujawski, S., Kujawska, A., Gajos, M., Topka, W., Perkowski, R., Androsiuk-Perkowska, J., Newton, J. L., Zalewski, P., & Kędziora-Kornatowska, K. (2018). Cognitive Functioning in Older People. Results of the First Wave of Cognition of Older People, Education, Recreational Activities, Nutrition, Comorbidities, Functional Capacity Studies (COPERNICUS). *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 421. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00421>
- Koyama, A., O'Brien, J., Weuve, J., Blacker, D., Metti, A. L., & Yaffe, K. (2013). The role of peripheral inflammatory markers in dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 68(4), 433–440. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls187>
- Lecca, D., Jung, Y. J., Scerba, M. T., Hwang, I., Kim, Y. K., Kim, S., Modrow, S., Tweedie, D., Hsueh, S. C., Liu, D., Luo, W., Glotfelty, E., Li, Y., Wang, J. Y., Luo, Y., Hoffer, B. J., Kim, D. S., McDevitt, R. A., & Greig, N. H. (2022). Role of chronic neuroinflammation in neuroplasticity and cognitive function: A hypothesis. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association*, 18(11), 2327–2340. <https://doi.org/10.1002/alz.12610>
- Lai, K. S. P., Liu, C. S., Rau, A., Lanctôt, K. L., Köhler, C. A., Pakosh, M., Carvalho, A. F., & Herrmann, N. (2017). Peripheral inflammatory markers in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of 175 studies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 88(10), 876–882. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-316201>
- Lindert, J., Paul, K. C., Lachman Margie, E., Ritz, B., & Seeman, T. (2022). Social stress and risk of declining cognition: a longitudinal study of men and women in the United States. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 57(9), 1875–1884. <https://doi.org/10.1007/s00127-021-02089-7>
- Martino, P., Bonet, J., Cervigni, M., De Bortoli, M.A., Gallegos, M. & Politis, D. (2023). Asociación entre inflamación y desempeño cognitivo en adultos: revisión sistemática en PubMed 2017-2022. *Rev. Ecuat. Neurol.*, 32(2), 75-85. [doi: 10.46997/revuecuatneurol32200075](https://doi.org/10.46997/revuecuatneurol32200075)
- Montoliu, T., Hidalgo, V., Pulpulos, M. M., Ivorra, J. L., Martínez, M. J., & Salvador, A. (2018). The relationship between cortisol and cognitive function in healthy older people: The moderating role of Apolipoprotein E polymorphism. *Neurobiology of learning and memory*, 155, 297–305.
- Murman, D.L. (2015). The Impact of Age on Cognition. *Semin Hear*, 36(3):111-121.
- Ng, A., Tam, W. W., Zhang, M. W., Ho, C. S., Husain, S. F., McIntyre, R. S., & Ho, R. C. (2018). IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and CRP in Elderly Patients with Depression or Alzheimer's disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific reports*, 8(1), 12050. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30487-6>
- O'Donoghue, M.C., Murphy, S.E., Zamboni, G., Nobre, A.C., & Mackay, C.E. (2018). APOE genotype and cognition in healthy individuals at risk of Alzheimer's disease: A review. *Cortex*, 104:103-123. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.03.025>
- Onyango, I.G., Jauregui, G.V., Čarná, M., Bennett, J.P. Jr., & Stokin, G.B. (2021). Neuroinflammation in Alzheimer's Disease. *Biomedicines*, 9(5):524. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050524>
- Pahwa, R., Goyal, A., & Jialal, I. (2022). Chronic Inflammation. In: *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/>
- Salthouse T. A. (2010). Selective review of cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 16(5), 754–760. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000706>
- Salthouse, T. (2012). Consequences of age-related cognitive declines. *Annual Review of Psychology*, 63(1), 201–226. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100328>
- Salthouse, T. A. (2019). Trajectories of normal cognitive aging. *Psychology and Aging*, 34(1), 17–24. <https://doi.org/10.1037/pag0000288>
- Sartori, A.C., Vance, D.E., Slater, L.Z. & Crowe, M. (2012). The impact of inflammation on cognitive function in older adults: implications for healthcare practice and research. *J Neurosci Nurs.*, 44(4):206-217. <https://doi.org/10.1097/JNN.0b013e3182527690>
- Shabab, T., Khanabdali, R., Moghadamtousi, S.Z., Kadir, H.A., & Mohan, G. (2017). Neuroinflammation pathways: a general review. *Int J Neurosci.*, 127(7):624- 633. <https://doi.org/10.1080/00207454.2016.1212854>
- Stewart, A.G. & Beart, P.M. (2016). Inflammation: maladies, models, mechanisms, and molecules. *Br J Pharmacol.*, 173(4):631-634. <https://doi.org/10.1111/bph.13389>
- Tahmi, M., Palta, P., & Luchsinger, J. A. (2021). Metabolic Syndrome and Cognitive Function. *Current cardiology reports*, 23(12), 180. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01615-y>
- Taragano, F.E. (2019). *Deterioro cognitivo: un desafío en clínica médica y atención primaria*. Laboratorio Gador.
- Vaz, M., & Silvestre, S. (2020). Alzheimer's disease: Recent treatment strategies. *European journal of pharmacology*, 887, 173554. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173554>
- Wallin, A., Kettunen, P., Johansson, P. M., Jonsdottir, I. H., Nilsson, C., Nilsson, M., Eckerström, M., Nordlund, A., Nyberg, L., Sunnerhagen, K. S., Svensson, J., Terzis, B., Wahlund, L. O., & Georg Kuhn, H. (2018). Cognitive medicine - a new approach in health care science. *BMC psychiatry*, 18(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1615-0>
- Wallin, K., Solomon, A., Kåreholt, I., Tuomilehto, J., Soininen, H., & Kivipelto, M. (2012). Midlife rheumatoid arthritis increases the risk of cognitive impairment two decades later: a population-based study. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 31(3), 669–676. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-111736>
- Yaffe, K., Kanaya, A., Lindquist, K., Simonsick, E. M., Harris, T., Shorr, R. I., Tylavsky, F. A., & Newman, A. B. (2004). The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*, 292(18), 2237–2242. <https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2237>