

Trabajo Fin de Grado

Ansiedad tardía como factor de riesgo de demencia: revisión sistemática y meta-análisis de estudios de cohortes prospectivos

Late-life anxiety as a risk factor of dementia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies

Autora

María Pilar Pérez Báguena

Tutor

Dr. D. Javier Santabárbara Serrano

Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública

Facultad de Medicina
2018

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	5
RESUMEN.....	7
ABSTRACT	9
1. INTRODUCCIÓN.....	11
1.1. ENVEJECIMIENTO.....	11
1.1.1 <i>Concepto y biología del envejecimiento</i>	11
1.1.2 <i>Demografía e importancia del envejecimiento</i>	11
1.2. DEMENCIA.....	12
1.2.1 <i>Concepto de demencia</i>	12
1.2.2 <i>Epidemiología de la demencia</i>	13
1.3. ANSIEDAD	13
1.3.1 <i>Concepto de ansiedad</i>	13
1.3.2 <i>Epidemiología de los trastornos de ansiedad</i>	14
1.3.3 <i>Relación entre ansiedad y envejecimiento</i>	14
1.4. JUSTIFICACIÓN.....	15
1.5. OBJETIVOS.....	17
2. METODOLOGÍA.....	19
2.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	19
2.2. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS	19
2.3. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS.....	20
2.4. EXTRACCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
3. RESULTADOS.....	23
3.1. IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS	23
3.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	24
3.3. CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	26
3.4. META-ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE DEMENCIA.....	27
3.5. ANÁLISIS DE LA HETEROGENEIDAD	27
3.6. ANÁLISIS DE INFLUENCIA	28
3.7. RIESGO DE SESGO DE PUBLICACIÓN.....	29
3.8. FRACCIÓN ATRIBUIBLE POBLACIONAL.....	29
4. DISCUSIÓN	31
4.1. RESULTADOS PRINCIPALES.....	31
4.2. COMPARACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS.....	31
4.3. FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....	32
4.4. IMPLICACIONES PARA LA SALUD PÚBLICA	33
5. CONCLUSIÓN	35
6. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.....	37
7. BIBLIOGRAFÍA	39
ANEXO I: PRISMA CHECKLIST.....	43
ANEXO II: SINTAXIS DE STATA.....	45

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACV: accidente cardiovascular

APOE- ε4: apolipoproteína ε4

DCL: deterioro cognitivo leve

DE: desviación estándar

DSM: Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders

DSM-III: Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders III

DSM-III-R: Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders III-R

DSM-IV: Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders IV

EE. UU: Estados Unidos

FAP: fracción atribuible poblacional

GAS: Goldberg Anxiety Scale

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

HR: hazard ratio

HTA: hipertensión arterial

IACE: inhibidores de la acetilcolinesterasa

IC: intervalo de confianza

NOS: Escala Newcastle-Ottawa

NPI-Q: Questionnaire version of the Neuropsychiatric Inventory

NR: no reportado

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: odds ratio

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

RIC: rango intercuartílico

RR: riesgo relativo

STPI: State-Trait Personality Inventory

s.e. of b: error típico de b

USD: United States Dollar

RESUMEN

OBJETIVOS – En recientes estudios, la ansiedad ha sido postulada como un factor de riesgo para la demencia, por ello llevamos a cabo una revisión sistemática y meta-análisis para investigar si la ansiedad tardía aumenta el riesgo de demencia.

METODOLOGÍA - Llevamos a cabo una búsqueda sistemática de los trabajos publicados en *Pubmed* y *Web of Science* hasta enero de 2018 para identificar todos los estudios comunitarios prospectivos de cohortes que investigaban la asociación entre ansiedad y riesgo de demencia en ancianos. La extracción de datos y evaluación de la calidad de los estudios fueron realizadas independientemente por dos autores. Calculamos el riesgo relativo combinado (RR) para examinar la ansiedad como posible factor de riesgo de demencia en estudios comunitarios, así como la fracción de demencia poblacional atribuible a la ansiedad (FAP).

RESULTADOS – Cuatro estudios cumplieron los criterios de inclusión para la revisión sistemática. Todos ellos proporcionaban información suficiente para realizar un meta-análisis. La ansiedad tardía se asoció con un incremento del riesgo de demencia del 40% en la comunidad (RR combinado = 1,40 [IC 95%: 1,10- 1,78]; p = 0,025). La FAP fue 8,1% (IC 95%: 1,6% - 15,1%).

CONCLUSIÓN – La ansiedad está asociada con un mayor riesgo de demencia en la comunidad, siendo su impacto potencial en el riesgo de demencia similar a otros reconocidos factores de riesgo. No obstante, nuestros resultados deberían ser confirmados mediante estudios prospectivos que incluyeran criterios diagnósticos de ansiedad. Investigaciones futuras deberían explorar los mecanismos que relacionan ansiedad y demencia para desarrollar intervenciones preventivas, así como el efecto de la ansiedad como factor de riesgo para los diferentes subtipos de demencia. También debería estudiarse la potencial reducción del riesgo de demencia mediante el tratamiento de la ansiedad.

PALABRAS CLAVE – demencia, ansiedad tardía, factor de riesgo, revisión sistemática, meta-análisis.

ABSTRACT

AIMS – In recent studies anxiety has been postulated as a risk factor for dementia, therefore we performed a systematic review and meta-analysis to investigate whether late-life anxiety increases the risk of dementia.

METHOD – A systematic literature search of the works published in *Pubmed* and *Web of Science* up to January 2018 was performed to identify all community-based prospective cohort studies on the association between anxiety and dementia risk in the elderly. Data-extraction and methodological quality assessment were conducted independently by two authors. We calculated pooled relative risks (RR) to examine anxiety as a possible risk factor for dementia in community studies, as well as compute Population Attributable Fraction of dementia for anxiety (PAF).

RESULTS – Four studies met inclusion criteria for the systematic review. All of them provided enough information to perform a meta-analysis. Late-life anxiety was associated with a 40 % higher risk of dementia in the community (pooled RR = 1.40 [95% CI: 1.10- 1.78], $p = 0.025$). The PAF was 8.1% (95% CI: 1.6% - 15.1%).

CONCLUSION – Anxiety is associated with an increased risk for dementia in the community, with a potential impact in dementia risk which is similar to other known/recognized risk factors. Nevertheless, our results should be confirmed through well-designed prospective studies which include diagnosis criteria for anxiety. Future studies should explore the mechanisms linking anxiety and dementia to develop preventive interventions, as well as anxiety effect as a risk factor for dementia subtypes. The potential reduction of dementia risk through anxiety treatment should also be investigated.

KEYWORDS – dementia, late-life anxiety, risk factor, systematic review, meta-analysis.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ENVEJECIMIENTO

1.1.1 CONCEPTO Y BIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento es un proceso fisiológico decreciente e irreversible que conlleva una pérdida paulatina de las funciones biológicas. Se inicia a partir del momento en que el organismo alcanza la máxima efectividad en el medio, es decir, después de la fase de máxima capacidad reproductora, alrededor de los 30 años en el hombre, y finaliza cuando sucede la muerte.¹

El envejecimiento poblacional se entiende como el incremento de la proporción de personas de edad avanzada, así como el aumento de la edad media en la población. Es consecuencia de diversos factores como la disminución de la natalidad y de la mortalidad, el aumento de la esperanza de vida, la estructura por edades o las migraciones.^{1,2}

Dar una explicación al proceso de envejecimiento ha sido una tarea difícil, tanto es así que hasta la fecha se han publicado cerca de 300 teorías en cuanto a sus causas y factores y probablemente ninguna teoría aislada ofrece una explicación satisfactoria, comprendiéndose mejor al integrarlas en su conjunto^{1,3}. En 1993, el *National Institute on Aging*⁴ dividió las principales teorías sobre el envejecimiento en dos categorías: “teorías de programa” y “teorías de error”. Las “teorías de programa” sostienen que el envejecimiento es consecuencia de una activación y desactivación secuencial de ciertos genes y que los defectos aparecen durante este proceso de activación – desactivación, manifestándose como senescencia^{3,4}. Las “teorías del error” mantienen que el envejecimiento es consecuencia de procesos de desgaste natural y sostienen que en muchos mecanismos vitales hay procesos que se desgastan y no pueden ser sustituidos ni reparados^{3,4}.

1.1.2. DEMOGRAFÍA E IMPORTANCIA DEL ENVEJECIMIENTO

En julio de 2017, en España había 8.883.680 personas con edad de 65 años o más, siendo un 56,7% mujeres, lo que representa un 18,6% de la población. En España, desde 1900 los individuos mayores de 65 años han multiplicado su número por nueve, mientras que la población española únicamente lo ha hecho por 2,5.⁵

De acuerdo con los datos del *Eurostat*⁶, en el año 2017 España se situaba en el puesto decimoquinto de los países de la Unión Europea con mayor proporción de población mayor de

65 años (19%) y en el tercer lugar entre los de mayor número de población octogenaria, solo por detrás de Italia y Grecia. Para 2050, las personas de 65 años en adelante conformarán el 22% de la población mundial.

Esta proporción creciente de mayores de 65 años generará un coste social y sanitario cada vez más importante, de ahí la necesidad imperiosa de comprender e identificar factores modificables que contribuyen a patologías asociadas a la edad, así como de entender el impacto de estas patologías en los mayores.²

1.2. DEMENCIA

1.2.1. CONCEPTO DE DEMENCIA

La demencia es una enfermedad neuropsiquiátrica en la que se conoce o supone una lesión cerebral, con manifestaciones de deterioro cognitivo en forma de síndrome demencial. Este concepto incluye un deterioro global de la memoria y de dos o más áreas cognoscitivas o intelectivas como el pensamiento, la orientación, la comprensión, el cálculo, la lectoescritura o la capacidad de aprendizaje, lenguaje y juicio, manteniendo un estado de consciencia claro. Todo esto tiene una notable repercusión en las actividades cotidianas. Se trata de un deterioro generalmente permanente que tiene tanto un inicio como un curso insidioso. A menudo se acompaña de otras manifestaciones neurológicas o psiquiátricas, entre las que destacan las alteraciones en la esfera de la personalidad⁷. Es pues un deterioro patológico que va más allá de lo que podría considerarse un envejecimiento normal⁸⁻¹⁰ y su devenir natural es la progresión. Así, es una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores, con la consecuente repercusión en el funcionamiento personal, social y laboral^{8,9}.

Las demencias más significativas y prevalentes desde un punto de vista etiológico son las de tipo degenerativo, muy especialmente la demencia tipo Alzheimer y las demencias vasculares.

1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEMENCIA

La relevancia de las demencias se deriva de su alta prevalencia e incidencia en los mayores, llegando al punto de que la *Organización Mundial de la Salud (OMS)* las ha calificado como una epidemia mundial y una prioridad en Salud Pública⁸. Se calcula que la demencia a nivel global afecta actualmente a unos 47 millones de personas⁹⁻¹¹ y que aumentará hasta unos 75,6 millones en 2030, registrándose cada año 7,7 millones de nuevos casos⁹. Los estudios indican una prevalencia de un 7,2% en mayores de 65 años en la población europea¹² y de 5,2% en mayores de 60 años en la población mundial global¹¹.

El riesgo de padecer esta enfermedad se estima que se habrá cuadruplicado para 2050, así como el número de personas que la padecen (131,5 millones)¹¹. El coste global de esta enfermedad ha aumentado de 604 en 2010 a 818 mil millones de dólares americanos (USD) en 2015, representando un 1,1% del producto interior bruto mundial. Se prevé que en 2030 podría ascender hasta los 2 billones de USD¹¹.

1.3. ANSIEDAD

1.3.1. CONCEPTO DE ANSIEDAD

Los trastornos de ansiedad son trastornos no psicóticos cuyo síntoma principal es la ansiedad o angustia que el sujeto experimenta a nivel psíquico, pero también a nivel corporal, con un notable cortejo de síntomas somáticos. El síntoma ansiedad, que puede presentarse en distintas entidades nosológicas, se describe como una respuesta de anticipación involuntaria, un miedo sin objeto, una preocupación excesiva o una expectación aprensiva que es difícil de controlar conscientemente.⁷

El síndrome ansioso/angustioso consiste en dicha ansiedad vivida psíquica y somáticamente acompañada de síntomas de tensión motora, como incapacidad de relajarse, temblor o fatiga; síntomas de hiperactividad vegetativa, como palpitaciones, taquipnea, sudoración, mareos o molestias epigástricas; e hipervigilancia, manifestada con un insomnio inicial, sobresaltos, irritabilidad o distraibilidad.^{7,13}

El trastorno de ansiedad es un concepto amplio que engloba distintas entidades nosológicas, siendo las de mayor relevancia el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de ansiedad paroxística episódica o la forma común de presentación junto con la depresión, el trastorno mixto ansioso-depresivo.^{7,13}

1.3.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

La ansiedad se muestra reiteradamente como el trastorno neuropsiquiátrico más común en la población general, calculándose que un 33,7% de las personas sufre en algún momento de su vida un trastorno de ansiedad¹⁴. La *OMS* calcula una prevalencia-vida de aproximadamente un 16% y una prevalencia-año en torno a un 11%, situándose en nuestro país en un 9,4% y en un 6,2%¹⁰, respectivamente, y afectando en mayor proporción al sexo femenino¹⁵.

La gran mayoría de los trastornos de ansiedad se evalúan como de intensidad leve, suponiendo cerca de tres cuartas partes de los diagnósticos, y una cantidad menor, pero nada desdeñable, se catalogan como crónicos, es decir, de una duración de más de 6 meses, suponiendo cerca de dos tercios de los diagnósticos. Otra característica epidemiológica ampliamente documentada es su alta frecuencia de comorbilidad, bien asociada a enfermedades médicas o a otros trastornos psiquiátricos. Un 41,3% de la ansiedad se presenta junto a enfermedades somáticas, mientras que cerca de un tercio de los diagnósticos de ansiedad asocian otro diagnóstico neuropsiquiátrico.^{7,16}

1.3.3. RELACIÓN ENTRE ANSIEDAD Y ENVEJECIMIENTO

No es hasta hace poco que el concepto de ansiedad en edades avanzadas ha dejado de ser un concepto desatendido en la práctica clínica y en la comunidad científica. Los trastornos de ansiedad suelen pasar desapercibidos y quedar sin tratamiento en el ámbito del anciano. Esto suele deberse a una cierta tendencia general de los profesionales, que suelen inclinarse a atribuir los síntomas de ansiedad y las conductas de evitación a factores de la personalidad en lugar de a un síndrome tratable, ya que la edad de comienzo de estas patologías suele ser anterior.¹⁷

El conjunto de las estimaciones de la prevalencia de los desórdenes de ansiedad varía ampliamente, muchas veces debido a diferencias conceptuales y metodológicas entre los distintos estudios, pero la gran mayoría estima que en mayores de 65 años se situaría entre un

6 y un 10%¹⁷. Se puede observar pues que dicha prevalencia disminuye con la edad, pero aun así representa una causa importante de discapacidad^{7,10}. Los síntomas y desórdenes de ansiedad siguen siendo sin embargo los síntomas y desórdenes más prevalentes en el anciano¹⁸.

Al examinar las ratios de incidencia por separado de todos los tipos de desorden de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada es referido frecuentemente como el más común de los desórdenes de ansiedad en edades avanzadas.¹⁷

1.4. JUSTIFICACIÓN

El número abrumador de personas cuyas vidas son alteradas por la demencia y la carga que ésta supone para las familias y para la sociedad lleva a la *OMS* a considerar la demencia como una prioridad en Salud Pública, como comentamos con anterioridad.⁹

Actualmente, el diagnóstico de demencia global se basa en la aplicación de criterios clínicos, por lo que, una vez que se ha establecido, el paciente ya ha desarrollado la enfermedad. Teniendo en cuenta que tiene una progresión lenta pero irreversible, que su aparición no está exenta de síntomas previos y de señales de alerta y que actualmente se carece de un tratamiento eficaz, debemos comprender que resulta fundamental realizar un diagnóstico previo al establecimiento de la enfermedad para una correcta intervención biopsicosocial de forma precoz, así como identificar factores de riesgo modificables para reducir el riesgo de desarrollarla y, así, reducir sus consecuencias.^{9,19-22}

Desórdenes psiquiátricos como la ansiedad y la depresión suelen acompañar a la demencia²³⁻²⁵ y son potencialmente evitables y modificables^{21,22}. Aun así, un diagnóstico previo certero de demencia resulta inaplicable actualmente por la falta de un marcador biológico de enfermedad lo suficientemente específico y sensible, y por la carencia de una herramienta terapéutica preventiva, que debería estar basada en el cribado sistemático de la población de riesgo. Conocer el diagnóstico precozmente permitiría:

- Beneficiarse de la disponibilidad de terapias eficaces para retrasar la evolución de la enfermedad ya establecida, a partir de la introducción de los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE), lo que pospondría el desarrollo de la discapacidad.

- Prevenir factores de riesgo como el que es sujeto de este trabajo, o, tal y como se hace actualmente, los del tipo vascular ahora que conocemos su importancia^{8,10}.
- Implicar al paciente en la toma de decisiones sobre su cuidado, al facilitar un consentimiento informado, un testamento, poderes o voluntades anticipadas.
- Educar a los familiares para afrontar la sobrecarga derivada del cuidado, especialmente relacionada con la presencia de trastornos psiquiátricos y del comportamiento, presentes en el 90% de los casos, previniendo así el “síndrome del cuidador”.
- Ahorrar costes al establecerse de forma temprana una terapia eficaz y retrasar la progresión de la enfermedad hasta puntos donde el coste asistencial es más elevado, puesto que disminuye la autonomía del paciente.

De la necesidad de establecer un diagnóstico precoz de demencia surgieron numerosos estudios orientados a describir de forma exhaustiva la fase prodrómica de la enfermedad. En los últimos años la literatura ha descrito los síntomas y trastornos de ansiedad como un factor a tener en cuenta en la pérdida de facultades cognoscitivas, en la progresión de deterioro cognitivo leve a demencia y en un desarrollo posterior de los distintos tipos de demencias.

Es, sin embargo, un tema que, aun ampliamente planteado en diversos trabajos científicos, sigue generando contradicciones y resultados discrepantes²⁶. Mientras algunas investigaciones atestiguan la existencia de una relación entre los dos factores²⁶⁻²⁹, a veces incluso una genética²⁹, otras sugieren que la ansiedad no es ni un factor de riesgo ni un síntoma precoz de demencia en el anciano^{25,30,31}. Estas diferencias podrían ser explicadas fundamentalmente por la ausencia de información sobre la influencia de otros factores de riesgo, como la depresión, en las asociaciones de ansiedad y demencia en todos ellos, o por una confluencia de los problemas de evaluación de la relación tratados posteriormente.

En este sentido, Gulpers y cols.²⁶, en un reciente meta-análisis de seis estudios con base comunitaria, hallaron que los adultos mayores que sufren ansiedad tienen un 57% más de riesgo de desarrollar demencia. Sin embargo, de los seis estudios incluidos en dicho trabajo, tres de ellos se realizaron en una muestra de sujetos con deterioro cognitivo leve (DCL), y un reciente meta-análisis ha demostrado que la ansiedad en pacientes con DCL acelera el proceso hacia la demencia³². Además, Gulpers y cols.²⁶ incluyen tanto estudios prospectivos como un estudio de tipo casos control; y debido a que una pregunta de pronóstico no implica la comparación de tratamientos, la mayor evidencia provendría de un estudio de cohortes (o una revisión

sistemática o meta-análisis de estudios de cohortes)³³, por lo que estos son el mejor método para determinar la incidencia y la historia natural de una enfermedad³⁴.

Por tanto, la combinación de estudios retrospectivos, de casos y controles, y de cohortes prospectivos; así como la inclusión de casos de DCL en el único meta-análisis publicado hasta el momento²⁶ condujo a una gran heterogeneidad en el análisis estadístico, posiblemente inflando la asociación entre la ansiedad y la demencia.

Adicionalmente, tres estudios individuales recientes^{29,35,36} no incluidos en Gulpers y cols.²⁶ estimaron un riesgo incrementado de demencia global asociado a la depresión entre un 48% y un 70% para aquellos participantes con depresión.

Las limitaciones metodológicas de este meta-análisis²⁶, anteriormente citadas, y la publicación de nuevos estudios, indican la necesidad un nuevo meta-análisis más exhaustivo.

1.5. OBJETIVOS

Con estas consideraciones, nuestros objetivos para este trabajo fueron: (i) realizar una revisión sistemática actualizada y meta-análisis de estudios de cohortes prospectivos con base comunitaria que investigan el riesgo de demencia según ansiedad tardía (*late-life anxiety*), debido al número de estudios que han sido publicados desde la realización del primer meta-análisis; y (ii) si se confirma la asociación y se supone una relación causal entre la ansiedad y la demencia, reportar la fracción de demencia poblacional atribuible a la ansiedad tardía (FAP). También examinaremos el alcance y las causas de la heterogeneidad en estas estimaciones, si fuese pertinente.

2. METODOLOGÍA

Este meta-análisis siguió la guía PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*)³⁷ para realizar y reportar revisiones sistemáticas (ANEXO I).

2.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Llevamos a cabo una búsqueda rápida³⁸ de estudios potencialmente relevantes que describen la asociación entre ansiedad tardía e incidencia de demencia en las bases de datos bibliográficas electrónicas *PubMed*, que brinda una amplia cobertura de publicaciones biomédicas publicadas en todo el mundo, así como *Web of Science*. La búsqueda se restringió a estudios en humanos y artículos publicados en inglés. También buscamos en las referencias de las publicaciones seleccionadas, así como en las revisiones sistemáticas previas y meta-análisis, para la detección de estudios adicionales potencialmente relevantes. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en enero de 2018. La búsqueda en *PubMed* incluyó la combinación de los siguientes descriptores *MeSH* y texto libre (en título): *incidence * o risk o association o cohort studies*. Los resultados de estas búsquedas se combinaron con conjuntos creados con *anxiety o neuropsychiatric symptoms y Alzheimer* o Dementia*. El mismo criterio de búsqueda fue seguido en *Web of Science*. Esta búsqueda arrojó un total de 148 registros (figura 1).

2.2. SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Empleamos los siguientes criterios de inclusión para la extracción y el análisis de datos de los estudios: (a) estudios prospectivos de cohortes basados en la comunidad y con un tiempo de seguimiento mínimo de un año; (b) identificación de “casos” de ansiedad en el *baseline*; (c) edad mayor de 50 años en la evaluación inicial para los participantes; (d) cribado de demencia en la evaluación inicial; (e) información sobre la incidencia de demencia; y (f) información de la medida de asociación (riesgo relativo, *odds ratio* (OR) o *hazard ratio* (HR)) y su IC del 95% para el riesgo de demencia según ansiedad .

Se excluyeron los estudios transversales, casos y controles, experimentales y clínicos, así como aquellos cuya población objetivo estaba compuesta exclusivamente por participantes con deterioro cognitivo leve. Identificamos artículos elegibles para una revisión adicional mediante la realización de un cribado inicial de títulos y resúmenes seguida de una revisión de texto completo. Para mantener los estándares de calidad en el meta-análisis no incluimos “literatura gris” (Tesis Doctorales, comunicaciones a congresos...).

Como la mayoría de los estudios seleccionados en la revisión sistemática y el meta-análisis no diferenciaron claramente entre aquellos con inicio temprano y ansiedad de inicio tardío, en términos generales definimos la “ansiedad tardía” para incluir individuos en cualquiera de las clasificaciones clínicas.

Cuando dos estudios de cohortes informaron diferentes análisis, para evitar la duplicación, utilizamos solo el análisis que tuvo una mayor duración del seguimiento.

2.3. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Utilizamos la *Escala Newcastle-Ottawa (NOS)*³⁹, específica para estudios de cohortes, con el objetivo de evaluar la calidad del método empleado en cada estudio seleccionado para su inclusión en el meta-análisis. Los criterios para la evaluación cualitativa comprendieron 3 ítems principales: selección de muestra, comparabilidad y exposición. Cada uno de estos ítems tenía preguntas con opciones y podría recibir 1 o 2 puntos (estrellas/*) si se cumplían los criterios. En el análisis, los estudios con puntuaciones totales de 1-3, 4-6 y 7-9 se definieron como de baja, media y alta calidad metodológica, respectivamente.

2.4. EXTRACCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Utilizamos el riesgo relativo (RR) como la medida común de asociación entre los estudios seleccionados y consideramos las *hazard ratios* (HR) y *odds ratios* (OR) equivalentes, como ya se ha demostrado para los eventos “raros” (poco frecuentes) como la demencia^{40,41}. Así, para cada estudio incluido en el meta-análisis, extrajimos la medida de riesgo informada para la demencia

y el intervalo de confianza del 95%. Luego, para cada estudio individual, transformamos logarítmicamente la medida de riesgo y calculamos el error estándar a partir del intervalo de confianza del 95%. Finalmente, agrupamos todos los estudios para calcular un efecto de riesgo global.

Utilizamos modelos de efectos aleatorios que son más apropiados que los modelos de efectos fijos cuando los estudios incluidos en el meta-análisis son escasos (<10)⁴². Evaluamos la heterogeneidad en el meta-análisis mediante la prueba Q y el índice I^2 junto con su intervalo de confianza (IC) del 95%⁴³. Si el *valor p* estaba por debajo de 0,10 en la prueba Q y/o el índice I^2 era superior al 75%, el análisis agrupado se consideró significativamente heterogéneo⁴⁴. Realizamos análisis de influencia al excluir un estudio en cada paso y volver a calcular el riesgo relativo (*leave-one-out method*), con el fin de evaluar si la magnitud del efecto resumen estaba sesgado por el efecto de cualquier estudio individual, esto es, si un estudio en particular contribuía excesivamente a la heterogeneidad. El sesgo de publicación se determinó mediante la inspección visual de un gráfico de embudo (*funnel plot*) y el test de Egger⁴⁵ (si el *valor p* es inferior a 0,05, consideramos que existe sesgo de publicación).

La fracción atribuible poblacional (FAP) estima la proporción del riesgo de demencia que se hubiera evitado si la exposición (ansiedad en este caso en particular) se hubiera prevenido. Para estimar la FAP, se realizó el siguiente cálculo⁴⁶: $[px(RR - 1)/(1 + px(RR - 1))] \times 100$ (“p” representa la proporción de sujetos que estuvieron expuestos a ansiedad y “RR” representa el riesgo relativo de demencia asociado a la ansiedad; ambas estimaciones fueron obtenidas mediante meta-análisis). El intervalo de confianza de la FAP fue calculado mediante el método de sustitución⁴⁷.

Todos los análisis se llevaron a cabo con el *software STATA* (versión 10.0; College Station, TX, USA) (ANEXO II). Todos los valores de *p* reportados fueron de dos colas, con un nivel de significación de 0,05 excepto donde se especifique lo contrario.

Los autores P.P. y J.S. participaron en la selección del estudio, la extracción de datos, la evaluación de la calidad y los procesos de análisis estadístico. Se celebraron reuniones periódicas entre los autores para minimizar el riesgo de errores en cada uno de los procesos de revisión. Si hubo inconsistencias entre los autores (P.P. y J.S.) con respecto a cualquiera de estos procesos, se solicitó a un tercer investigador (Dr. Raúl López-Antón) que proporcionara una decisión final.

3. RESULTADOS

3.1. IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

En la búsqueda bibliográfica, una vez eliminados los duplicados, se localizaron inicialmente 124 estudios originales publicados en revistas biomédicas. El cribado de los registros a partir de la lectura del título y el contenido de los resúmenes redujo el número a 30 artículos para su lectura completa. Después de una lectura exhaustiva de los mismos, se encontró que 26 de ellos no cumplían alguno de los criterios de inclusión. De este modo, se incluyeron en la revisión sistemática un total de 4 estudios^{29,30,35,36} (figura 1). Todos ellos aportaban datos suficientes para la realización del meta-análisis.

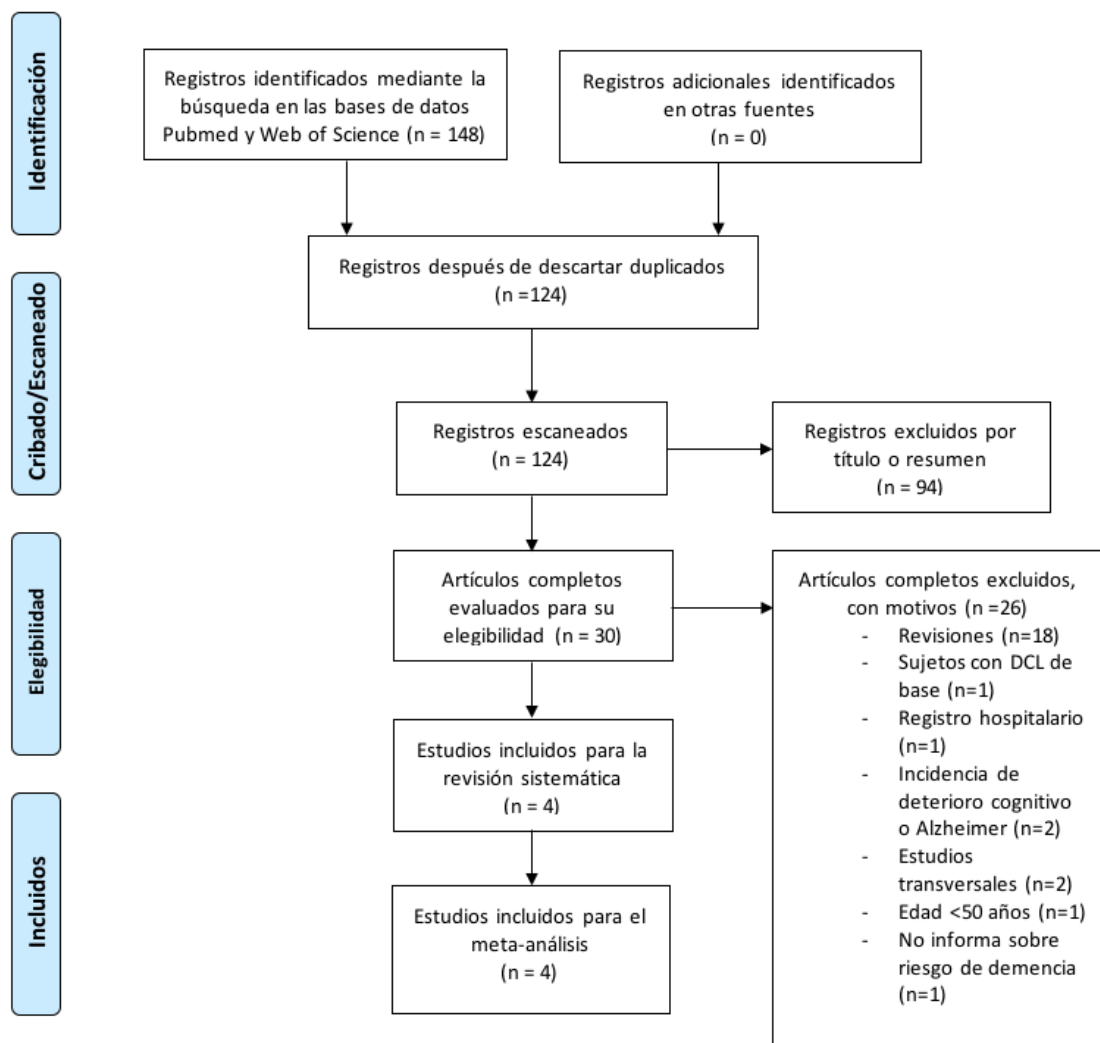


Figura 1. Selección de los estudios incluidos en la revisión sistemática y meta-análisis.

3.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Las principales características de los estudios de cohortes seleccionados se indican en la tabla 1. De éstos^{29,30,35,36}, el más antiguo fue del año 2014³⁰ y el más reciente del año 2017³⁶, con un total de 7.038 participantes y 892 casos incidentes de demencia. Los cuatro trabajos analizan datos primarios, todos ellos tienen un diseño observacional de cohorte prospectiva con base poblacional^{29,30,35,36}. La mitad de los estudios se llevaron a cabo en países europeos (Holanda y Suecia)^{29,30} y la mitad en norteamericanos (México y EE.UU.)^{35,36}. Tres de los estudios se realizaron en hombres y en mujeres^{29,30,36} y uno de ellos exclusivamente en mujeres³⁵.

La forma de definir la población de participantes con ansiedad fue muy heterogénea empleando todos ellos distintas escalas de sintomatología de la ansiedad. Mientras, para la definición y codificación de los casos de demencia se emplearon en todos ellos criterios DSM (*Diagnostic and Statistical Manual*)^{29,30,35,36}.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis (n=4).

Autor, año (número de participantes)	País	Años de seguimiento, media (DE)	Edad en años basal, media (DE)	Mujeres, n (%)	Tasa de abandonos, n (%)	Instrumento de medida de Ansiedad	Criterio diagnóstico de demencia (número de casos)
Acosta y cols., 2017 (n=1823)	México	2,9 (NR)	73,6 (NR)	1144 (62,7)	468 (25,7)	NPI-Q	10/66 y DSM-IV (129)
De Bruijn y cols., 2014 (n=2708)	Holanda	11,8 (5,0)	68,6 (8,5)	1495 (55,2)	NR	HADS	DSM-III-R (358)
Kassem y cols., 2017 (n=1425)	Estados Unidos	4,9 (0,6)	82,8 (3,1)	1425 (100)	NR	GAS	DSM-IV (233)
Petkus y cols., 2016 (n=1082)	Suecia	28* (NR)	60,8 (11,1)	120 (11,1)	459 (29,8)	STPI	DSM-III, DSM-IV (172)

DE: Desviación estándar. NR: No reportado. NPI-Q: Questionnaire version of the Neuropsychiatric Inventory. HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale. GAS: Goldberg Anxiety Scale. DSM-III: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III. DSM-III-R: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders III-R. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV. STPI: State-Trait Personality Inventory.

*Tiempo medio no proporcionado.

Los resultados y principales conclusiones de los estudios incluidos en el meta-análisis se muestran en la tabla 2. Los cuatro estudios proporcionaron la medida de asociación ajustada en el estudio de la ansiedad y el riesgo de demencia, con valores de RR estimados comprendidos entre 0,99 (IC 95%: 0,69-1,41)³⁰ y 1,7 (IC 95%: 1,2-2,5)³⁶. La duración del seguimiento varió entre los tres años³⁶ y los 28 años²⁹, con un tiempo mediano de seguimiento de 11 años (Rango intercuartílico (RIC): 3,5-25,5). El nivel de ajuste de las covariables varió según el estudio. Siempre que fue posible, se utilizaron estimaciones de riesgo provenientes de aquellos modelos de regresión con mayor número de covariables en la estimación del riesgo relativo combinado en el meta-análisis.

Tabla 2. Resultados y principales conclusiones de los estudios incluidos en el metaanálisis (n=4).

Autor, año (número de participantes)	País	Grupos comparación de exposición	Medida de asociación (IC 95%)	Análisis estadístico	Covariables	Resultados	Conclusiones
Acosta y cols., 2017 (n=1823)	México	Ansiedad (síntomas) vs. No ansiedad	Riesgo relativo (RR): 1,7 (1,2-2,5)	Regresión de Poisson	Edad, sexo, nivel educativo, DCL y resto de síntomas neuropsiquiátricos (desilusión, alucinación, depresión, comportamiento motor aberrante)	Aquellos participantes con síntomas de ansiedad tienen un 70% más de riesgo de demencia que aquellos sin ansiedad.	La ansiedad es un factor de riesgo de demencia independiente del resto de síntomas neuropsiquiátricos.
De Bruijn y cols., 2014 (n=2708)	Holanda	Ansiedad (síntomas) vs. No ansiedad	Hazard Ratio (HR): 0,99 (0,69 - 1,41)	Regresión de Cox	Edad, sexo, nivel educativo bajo, APOE-ε4, síntomas depresivos	No se encontró asociación entre síntomas de ansiedad ni subtipos de trastorno de ansiedad y demencia	Las personas con síntomas de ansiedad o trastorno de ansiedad no tienen mayor riesgo de padecer demencia.
Kassem y cols., 2017 (n= 1425)	Estados Unidos	Ansiedad (síntomas, leve/moderado-grave) vs. No ansiedad	Odds Ratio (OR): 1,66 (1,12-2,45)	Regresión logística	Edad, educación, estado marital, fumar, alcoholismo, ejercicio, HTA, infarto, ACV, diabetes, medicación psicotrópica, depresión, falta de sueño.	Las mujeres con síntomas de ansiedad tenían más probabilidad de desarrollar demencia en el seguimiento que las que no tuvieron ansiedad.	Los síntomas de ansiedad leves en mujeres ancianas están asociados con una mayor incidencia de demencia en un período de 5 años, independientemente de otros factores como la depresión.
Petkus y cols., 2016 (n= 1082)	Suecia	Ansiedad elevada vs. Ansiedad baja	Hazard Ratio (HR): 1,48 (1,01-2,18)	Regresión de Cox	Edad, sexo, educación, puntuación de enfermedad física, neuroticismo y uso de benzodiacepinas	Se observó un 48% más de riesgo de demencia para aquellos que habían experimentado ansiedad elevada en cualquier momento en comparación con aquellos con niveles bajos de ansiedad.	Los síntomas de ansiedad están asociados con un mayor riesgo de desarrollar demencia. Esta asociación es independiente de otros factores relacionadas con demencia.

3.3. CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Las evaluaciones de calidad metodológica empleada en los estudios de cohortes incluidos se muestran en la Tabla 3. La mayoría de los estudios fueron de excelente calidad, como lo atestiguan las puntuaciones de 8 y 9 en la escala NOS (*Newcastle-Ottawa Scale*) (máximo 9)^{29,30,36}, con un bajo riesgo de sesgo. Se calificó a un estudio como no representativo de la población principalmente porque solo informaron un sexo³⁵ con una puntuación de 7 (riesgo de sesgo moderado).

Tabla 3. Escala de Newcastle-Ottawa para la evaluación de la calidad de los estudios incluidos - Estudios de cohortes (cada asterisco representa si se cumplió el criterio individual dentro de la subsección).

Quality assessment criteria	Acceptable (*)	Acosta (36)	De Bruijn (30)	Kassem (35)	Petkus (29)
Selection					
Representativeness of exposed cohort?	Representative of average older in community (age/sex/being at risk of disease)	*	*	-	*
Selection of the non-exposed cohort?	Drawn from same community as exposed cohort	*	*	*	*
Ascertainment of exposure?	Secured records, Structured interview	*	*	*	*
Demonstration that outcome of interest was not present at start of study?	Only incident cases of dementia	*	*	*	*
Comparability					
Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis?	Study controls for age/sex	*	*	-	*
Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis?	Study controls for any additional factor (education attainment, depression, physical inactivity, diabetes, obesity, smoking or hypertension)	*	*	*	*
Outcome					
Assessment of outcome? Was follow-up long enough for outcome to occur?	Independent blind assessment, record linkage	*	*	*	*
	Follow-up \geq 5 years	-	*	*	*
Adequacy of follow-up of cohorts?	Complete follow-up (all subjects accounted for)	*	*	*	*
Overall Quality Score (Maximum = 9)		8	9	7	9

3.4. META-ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA DE DEMENCIA

Las estimaciones individuales de los estudios, así como la estimación general para la incidencia de demencia se muestran en la figura 2. Seis estimaciones del RR estaban por encima de la unidad (significativas en 3 cohortes) y una estaba por debajo de la unidad (ambas no significativas), resultando en un RR combinado de 1,40 (IC 95%: 1,10-1,78). Por lo tanto, en comparación con el grupo de referencia (ausencia de ansiedad), la ansiedad estaba asociada con un 40% mayor riesgo de demencia, siendo estadísticamente significativo ($p = 0,025$).

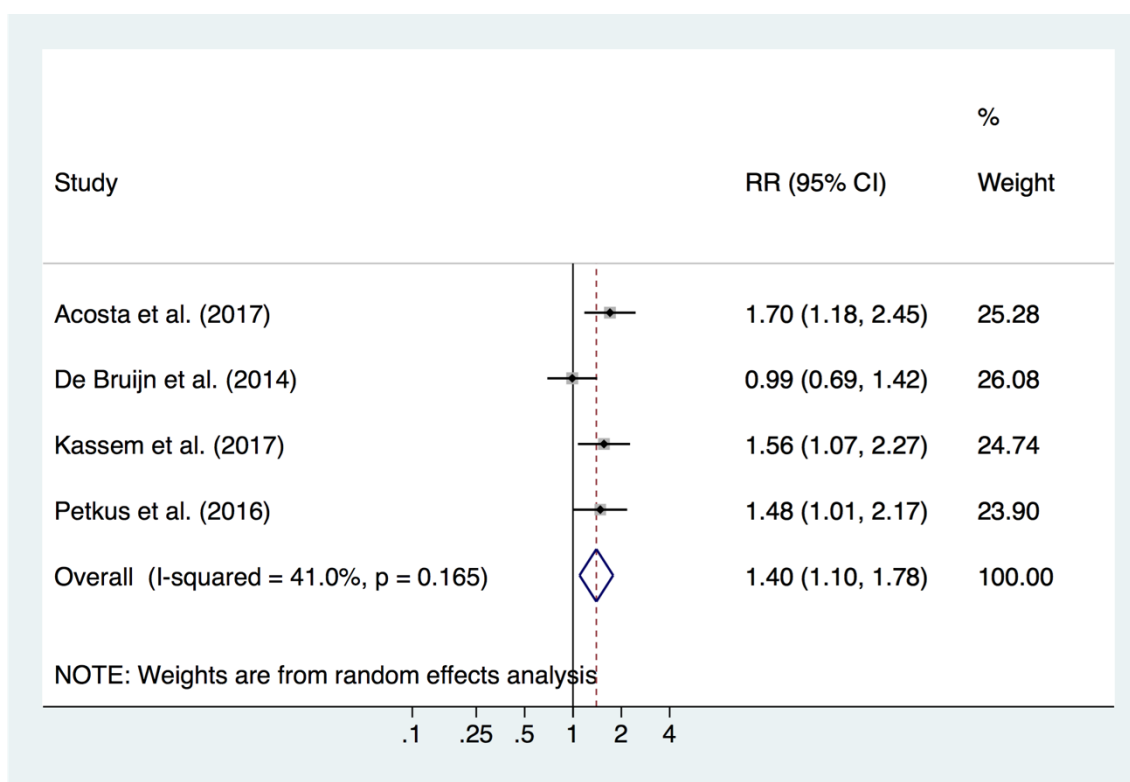


Figura 2. Resultados del meta-análisis: riesgo de demencia según categoría de ansiedad. IC 95%: intervalo de confianza del 95%; RR: riesgo relativo.

3.5. ANÁLISIS DE LA HETEROGENEIDAD

Hallamos heterogeneidad moderada entre los estudios ($I^2 = 41\%$; IC 95%: 0% - 80%), aunque no fue estadísticamente significativa ($p = 0,165$).

3.6. ANÁLISIS DE INFLUENCIA

La exclusión de cada estudio en el análisis de influencia mostró una robustez moderada de nuestros resultados (figura 3), ya que el RR combinado global no cambió sustancialmente, con un rango entre 1,30 (IC 95%: 1,05-1,61) y 1,58 (IC 95%: 1,27-1,96). Por consiguiente, no se muestra un impacto relevante de ninguno de los estudios individuales en el RR combinado global.

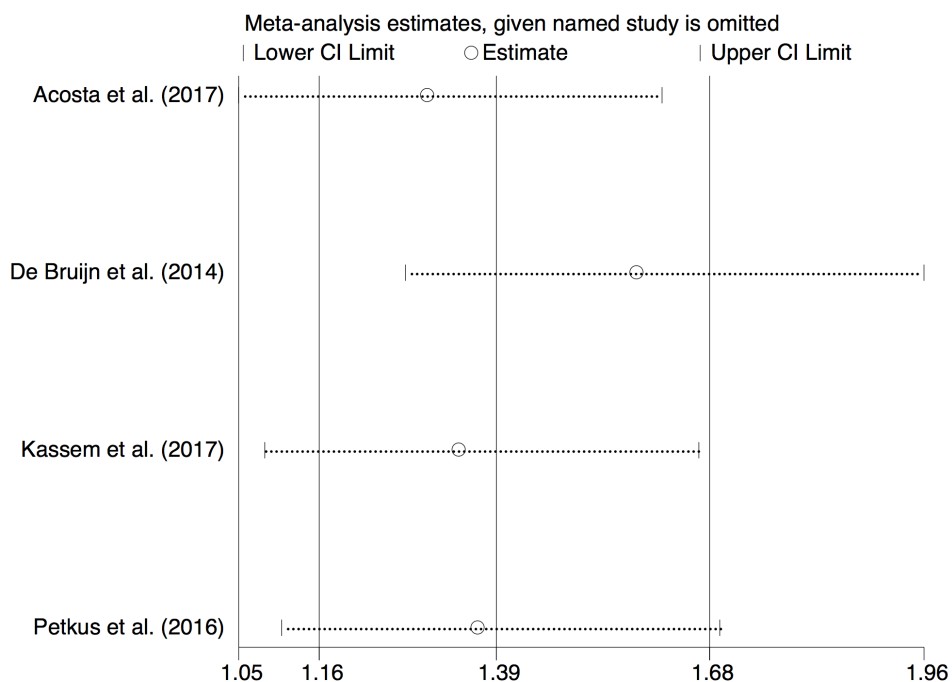


Figura 3. Gráfico de influencia.

3.7. RIESGO DE SESGO DE PUBLICACIÓN

La inspección visual del gráfico en embudo (figura 4) podría sugerir la presencia de sesgo de publicación. Sin embargo, el test de Egger indicó un sesgo de publicación ausente o mínimo en nuestro análisis ($p = 0,376$).

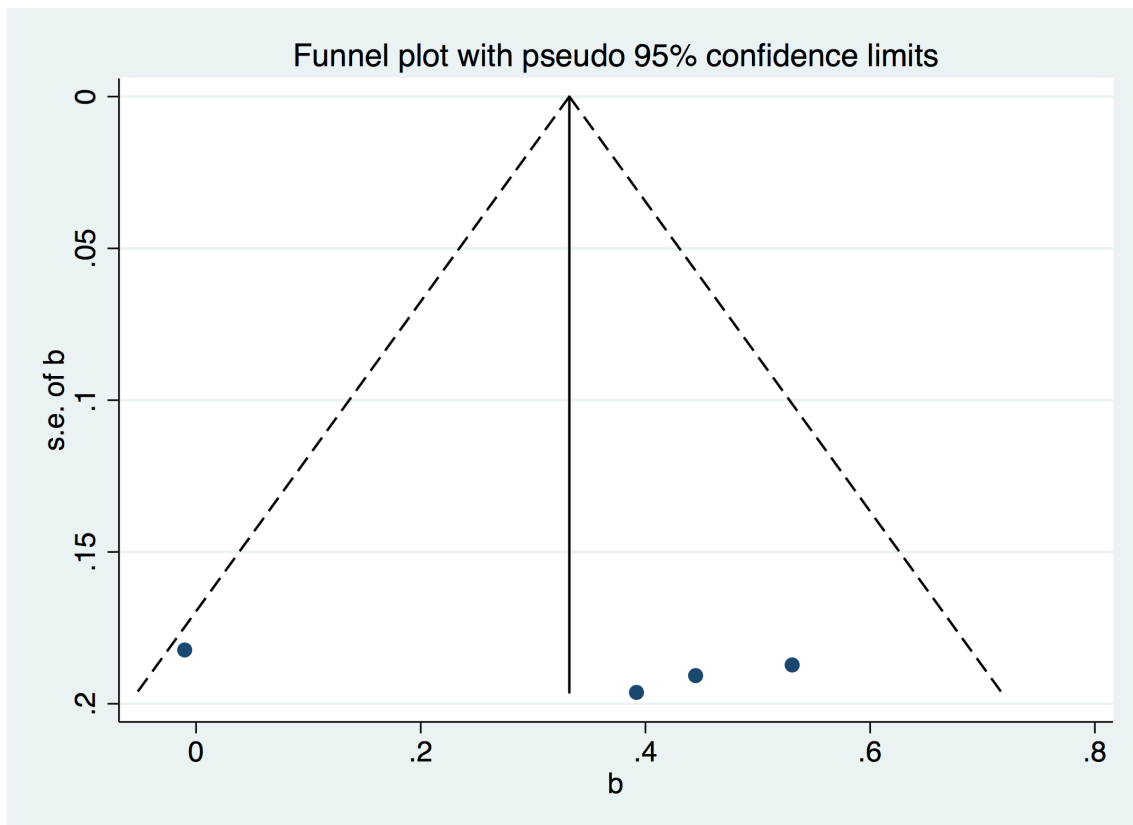


Figura 4. Gráfico de embudo.

3.8. FRACCIÓN ATRIBUIBLE POBLACIONAL

Estimamos que la proporción de población con ansiedad fue del 23,7%, arrojando una FAP de demencia para la ansiedad de 8,1% (IC 95%: 1,6% - 15,1%).

4. DISCUSIÓN

4.1. RESULTADOS PRINCIPALES

El presente meta-análisis ha evaluado cuantitativamente la asociación entre ansiedad y el riesgo de demencia en individuos cognitivamente “intactos”. Los resultados de 4 cohortes encontraron un 40% mayor riesgo significativo de demencia entre los que padecían ansiedad comparado con los participantes sin ella, lo que supone que el 8% de los casos incidentes de demencia podrían atribuirse a la ansiedad.

4.2. COMPARACIÓN CON ESTUDIOS PREVIOS

Hasta la fecha esta es la segunda revisión sistemática y meta-análisis sobre el efecto de la ansiedad en el riesgo de demencia en ancianos después de que Gulpers y cols (2016)²⁶ encontrara que la ansiedad aumenta en un 57% el riesgo de demencia.

El presente meta-análisis complementa el anterior incluyendo 3 nuevos estudios de cohortes prospectivos publicados con posterioridad^{29,35,36}.

Aunque Gulpers y cols. (2016)²⁶ también incluye estudios realizados en la comunidad como los presentes, nuestro resultado es ligeramente inferior, debido a dos cuestiones fundamentales. (1) Incluimos únicamente estudios de cohortes y además prospectivos ya que, en estudios observacionales en ancianos, la mayor evidencia de nexos causales entre la exposición y el desenlace procede de estudios de cohortes⁴⁸. (2) Incluimos estudios de participantes libres de deterioro cognitivo. Esto es la primera vez que se reporta en la bibliografía. Ya se ha demostrado que la ansiedad aumenta un 18% la tasa de conversión de deterioro cognitivo leve (DCL) a demencia según un reciente meta-análisis³². Gulpers y cols. (2016)²⁶ también encuentra mayor asociación en aquellos estudios exclusivos de participantes con DCL (OR = 1,35), aunque no significativo (sólo 3 estudios), quizá por falta de potencia estadística.

4.3. FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Este estudio tiene múltiples puntos fuertes. En primer lugar, como revisión sistemática y meta-análisis de todos los estudios disponibles de ansiedad y riesgo de demencia, tiene mayor potencia para detectar un efecto que cualquiera de los estudios individuales incluidos. De hecho, uno de los cuatro estudios incluidos no detectó diferencias.

El presente estudio es robusto, ya que incluye una selección de estudios de cohortes prospectivos que evitó la influencia de sesgos de memoria y de selección. Así mismo, la inclusión de estudios de gran tamaño muestral reduce el riesgo de los efectos de los pequeños estudios y un número significativo de casos incidentes. Además, cada estudio incluido tenía un período de seguimiento suficientemente largo para observar la asociación potencial entre ansiedad y el riesgo de demencia. De este modo, dado que los estudios de casos y controles o transversales fueron excluidos de este análisis, la utilización exclusiva de estudios de cohortes aporta mayor evidencia en el establecimiento de la relación de causa y efecto de acuerdo con criterios de causalidad propuestos por Bradford Hill⁴⁹.

La exigencia del riesgo relativo ajustado por las covariables relevantes arroja una estimación del riesgo precisa. Además, los riesgos relativos combinados fueron consistentes en líneas generales en el análisis de influencia. Así mismo, el uso del modelo de efectos aleatorios en nuestros análisis tiene en cuenta la heterogeneidad entre estudios.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, el meta-análisis contiene un número limitado de magnitudes de efecto y esto podría afectar a la potencia de los test empleados. No obstante, investigaciones han evidenciado que los meta-análisis de pocos estudios podrían seguir proporcionando importante información^{50,51}. En este sentido, hemos empleado el intervalo de confianza de I^2 para la evaluación de la heterogeneidad en lugar de únicamente del contraste Q, recomendado en meta-análisis de pocos estudios individuales^{52,53}.

En segundo lugar, la “preocupación” de este estudio fue que la fiabilidad en la precisión de nuestros resultados podría estar influenciada por las diferencias en los instrumentos de medición de ansiedad y demencia. Es reseñable que ninguno de ellos utiliza criterios diagnósticos de ansiedad como recomiendan en una revisión de las propiedades psicométrica de los cuestionarios utilizados en la medición de la ansiedad en ancianos⁵⁴, y, por tanto, son necesarios nuevos estudios ya que la mayoría miden sintomatología de ansiedad.

En tercer lugar, un estudio es específico de un sexo³⁵. Sin embargo, cuando lo excluimos apenas varió la magnitud del efecto global (figura 3).

4.4. IMPLICACIONES PARA LA SALUD PÚBLICA

Observamos un incremento del 40% en el riesgo de demencia en individuos con ansiedad, mayor que otros factores de riesgo de demencia establecidos como la educación (HR=1,27) y similar a otros como la depresión (HR=1,48), el alelo ApoE-ε4 (HR=1,47) o la cardiopatía isquémica (HR=1,39)⁵⁵. Además, documentamos la fracción poblacional de demencia atribuible a la ansiedad (FAP). La contribución de la ansiedad para la demencia fue del 8% y se considera notable, como sugiere el hecho de que dicha fracción sea superior a la de otros factores de riesgo clásicos como la diabetes (4,9%) y similar a la depresión (10,3%) o el alelo ApoE-ε4 (7,1%)⁵⁵. Por lo tanto, nuestros hallazgos apoyan la necesidad de trabajos futuros para desarrollar estrategias preventivas en este grupo de riesgo.

5. CONCLUSIÓN

Como conclusión, este meta-análisis de estudios de cohortes prospectivos sugiere que la ansiedad aumenta significativamente el riesgo de demencia. No obstante, debido a que únicamente una cohorte utiliza criterios diagnósticos de ansiedad, los hallazgos de este meta-análisis necesitarían ser confirmados mediante estudios prospectivos bien diseñados que incluyan criterios diagnósticos de ansiedad. Investigaciones futuras deberían explorar los mecanismos que relacionan ansiedad y demencia con el objetivo de desarrollar intervenciones preventivas. Teniendo en cuenta la alta prevalencia de ansiedad a nivel mundial y la pesada carga que la demencia supone, los resultados de nuestro meta-análisis proporcionan evidencia para la prevención de demencia mediante la identificación factores de riesgo modificables como la ansiedad. Además, este hallazgo podría estimular estudios sobre el efecto del tratamiento de la ansiedad en relación con el riesgo de padecer demencia.

6. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Los hallazgos de este trabajo abren el camino a nuevos estudios específicos sobre la ansiedad como factor de riesgo de demencia. Así como del tratamiento de la ansiedad y la consecuente potencial reducción del riesgo de la incidencia de demencia.

Nuevos estudios que analicen el efecto de la ansiedad como factor de riesgo de subtipos de demencia (Alzheimer o vascular) son necesarios.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Guillen Llera F, Ruipérez Cantera I. Manual de Geriatria Salgado Alba. 3rd ed. Barcelona: Masson; 2003.
2. Instituto de Mayores y Servicios Sociales. Libro blanco del envejecimiento activo. 1st ed. Madrid: Gobierno de España, Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011.
3. Crespo Santiago D. El envejecimiento: definiciones y teorías. In D CS, editor. Biogerontología. 1st ed. Santander: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cantabria; 2006. p. 13-34.
4. National Institute on Aging. In search of the secrets of Aging. Washington DC: National Institutes of Health; 1993.
5. Instituto Nacional de Estadística. Población residente en España por fecha, sexo y edad. Series detalladas desde 2002. [Online].; 2016 [cited 2018 Apr 12]. Available from: <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=9663&L=0>.
6. Statistical Office Of The European Communities (EUROSTAT). Population by age group. Population (Demography, Migration and Projections). [Online].; 2015 [cited 2018 Apr 12]. Available from: <http://ec.europa.eu/eurostat/web/population-demography-migration-projections/population-data/main-tables#>.
7. Lobo Satué A. Manual de Psiquiatría General Madrid: Panamericana; 2013.
8. World Health Organization; Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority. Geneva; 2012.
9. World Health Organization. First WHO ministerial conference on global action against dementia, meeting report. Meeting report. Geneva: World Health Organization; 2015.
10. World Health Organization. World report on ageing and health. Luxemburg; 2015.
11. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M. World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. [Online].; 2015 [cited 2018 Jan 16]. Available from: www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf.
12. Galeotti F, Giusti A, Meduri F, Raschetti R, Scardetta P, Vanacore N. National Institute of Health Italy ALCOVE - Epidemiological Data on Dementia. [Online].; 2013 [cited 2018 Jan 16]. Available from: <http://www.alcove-project.eu>.
13. American Psychiatric Association. DSM-5. Manual diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales. 5th ed. Madrid: Panamericana; 2014.
14. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. Dialogues in Clinical Neuroscience. 2015; 17(3): p. 327-35.
15. Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I, et al. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. Medicina Clínica. 2006; 126(12): p. 445-51.

16. Lobo A, Saz P, Marcos G. The Zaragoza Study: Dementia and depression in the elderly community. Barcelona: Masson Salvat; 1997.
17. Schuurmans J, van Balkom A. Late-life Anxiety Disorders: A Review. *Current Psychiatry Reports*. 2011; 13: p. 267-73.
18. Byers AL, Yaffe K, Covinsky KE, Friedman MB, Bruce ML. High Occurrence of Mood and Anxiety Disorders Among Older Adults: The National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67(5): p. 489-96.
19. Daviglus ML, Bell CC, Berrettini W, Bowen PE, Connolly ES, Cox NJ, et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline. *NIH Consens State Sci Statements*. 2010 April 26–28; 27(4): p. 1-27.
20. Health Do. *Living Well with Dementia: A National Dementia Strategy*. 2009 Feb 3.
21. Ritchie K, Ritchie C, Berr C, Artero S, Ancelin ML. Designing prevention programmes to reduce incidence of dementia: prospective cohort study of modifiable risk factors. *British Medical Journal*. 2010 Aug 5; 341: p. 3885.
22. Deckers K, van Boxtel MP, Schiepers OJ, de Vugt M, Muñoz Sánchez JL, Anstey KJ, et al. Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015; 30(3): p. 234-46.
23. Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;(7): p. 532-539.
24. Spalletta G, Musicco M, Padovani A, Rozzini L, Perri R, Fadda L, et al. Neuropsychiatric symptoms and syndromes in a large cohort of newly diagnosed, untreated patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;(18): p. 1026-1035.
25. Bunce D, Batterham PJ, Mackinnon AJ, Christensen H. Depression, anxiety and cognition in community-dwelling adults aged 70 years and over. *J Psychiatr Res*. 2012 Dec; 46(12): p. 1662-6.
26. Gulpers B, Ramakers I, Hamel R, Köhler S, Oude Voshaar R, Verhey F. Anxiety as a predictor for cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2016 oct; 24(10): p. 823-42.
27. Zilkens RR, Bruce DG, Duke J, Spilbury K, Semmens JB. Severe psychiatric disorders in mid-life and risk of dementia in late- life (age 65-84 years): a population based case-control study. *Curr Alzheimer Res*. 2014; 11(7): p. 681-93.
28. Burton C, Campbell P, Jordan K, Strauss V, Mallen C. The association of anxiety and depression with future dementia diagnosis: a case-control study in primary care. *Fam Pract*. 2013 Feb; 30(1): p. 25-30.
29. Petkus AJ, Reynolds CA, Wetherell JL, Kremen WS, Pedersen NL, Gatz M. Anxiety is associated with increased risk of dementia in older Swedish twins. *Alzheimers Dement*. 2016 Apr; 12(4): p. 399-406.

30. de Bruijn RF, Direk N, Mirza SS, Hofman A, Koudstaal PJ, Tiemeier H, et al. Anxiety is not associated with the risk of dementia or cognitive decline: the Rotterdam Study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014 Dec; 22(12): p. 1382-90.
31. Gallacher J, Bayer A, Fish M, Pickering J, Pedro S, Dunstan F, et al. Does anxiety affect risk of dementia? Findings from the Caerphilly Prospective Study. *Psychosom Med*. 2009 Jul; 71(6): p. 659-66.
32. Li XX, Li Z. The impact of anxiety on the progression of mild cognitive impairment to dementia in Chinese and English data bases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018 Jan;33(1):131-140.
33. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg* 2011 Jul;128(1):305-310.
34. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet* 2002 Jan 26;359(9303):341-345.
35. Kassem AM, Ganguli M, Yaffe K, Hanlon JT, Lopez OL, Wilson JW, et al. Anxiety symptoms and risk of dementia and mild cognitive impairment in the oldest old women. *Aging Ment Health* 2017 Jan 10:1-9.
36. Acosta I, Borges G, Aguirre-Hernandez R, Sosa AL, Prince M, 10/66 Dementia Research Group. Neuropsychiatric symptoms as risk factors of dementia in a Mexican population: A 10/66 Dementia Research Group study. *Alzheimers Dement* 2017 Oct 10.
37. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg* 2010;8(5):336-341.
38. Catala-Lopez F, Stevens A, Garritty C, Hutton B. Rapid reviews for evidence synthesis. *Med Clin (Barc)* 2017 May 10;148(9):424-428.
39. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. Ottawa Hospital Research Institute. [Online].; 2011 [cited 2018 Jan 24]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
40. Greenland S, Longnecker MP. Methods for trend estimation from summarized dose-response data, with applications to meta-analysis. *Am J Epidemiol* 1992 Jun 1;135(11):1301-1309.
41. Shrier I, Steele R. Understanding the relationship between risks and odds ratios. *Clin J Sport Med* 2006;16:107-10.
42. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein HR. Introduction to Meta-Analysis. John Wiley & Sons: Chichester, 2009.
43. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002 Jun 15;21(11):1539-1558.
44. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003 Sep 6;327(7414):557-560.

45. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997 Sep 13;315(7109):629-634.
46. Campbell M, Machin D, Walters SJ. *Medical statistics: a textbook for the health sciences*. 4th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2007.
47. Daly LE. Confidence limits made easy: interval estimation using a substitution method. *Am J Epidemiol* 1998 Apr 15;147(8):783-790.
48. Kingston A, Jagger C. Review of methodologies of cohort studies of older people. *Age Ageing* 2018 Mar 1;47(2):215-219.
49. Hill AB. The Environment and Disease: Association Or Causation? *Proc R Soc Med* 1965 May;58:295-300.
50. Goh JX, Hall JA, Rosenthal R. Mini meta-analysis of your own studies: some arguments on why and a primer on how. *Soc Pers Psychol Compass*. 2016 Oct;10:535–549.
51. Valentine JC, Pigott TD, Rothstein HR. How Many Studies Do You Need?: A Primer on Statistical Power for Meta-Analysis. *Journal of Educational and Behavioral Statistics* 2010 04/01; 2018/04;35(2):215-247.
52. Thorlund K, Imberger G, Johnston BC, Walsh M, Awad T, Thabane L, et al. Evolution of heterogeneity (I^2) estimates and their 95% confidence intervals in large meta-analyses. *PLoS One* 2012;7(7):e39471.
53. von Hippel PT. The heterogeneity statistic I^2 can be biased in small meta-analyses. *BMC Med Res Methodol* 2015 Apr 14;15:35-015-0024-z.
54. Therrien Z, Hunsley J. Assessment of anxiety in older adults: a systematic review of commonly used measures. *Aging Ment Health* 2012;16(1):1-16.
55. Ritchie K, Carriere I, Ritchie CW, Berr C, Artero S, Ancelin ML. Designing prevention programmes to reduce incidence of dementia: prospective cohort study of modifiable risk factors. *BMJ* 2010 Aug 5;341:c3885.

ANEXO I: PRISMA CHECKLIST

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	3
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	15,16,17
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	17
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	19
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	19,20
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	19
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	19
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	19,20
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	21
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	19,20
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	-
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	20,21
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2 for each meta-analysis).	20,21
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	21
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	21
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	23
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	24
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	-
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	25,27
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	27
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	29
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	28
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	31
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	32
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	25
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	-

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

ANEXO II: SINTAXIS DE STATA

net from <http://www.stata-press.com/data/mais>

net install mais

ssc install metan

ssc install heterogi

ssc install metafunnel

ssc install metabias

ssc install metaninf

CALCULAMOS RR COMBINADO Y CREAMOS FOREST PLOT (GRÁFICO DE BOSQUE)

clear

input str40 Study RR LIC LSC

"Acosta et al. (2017)" 1.70 1.20 2.50

"De Bruijn et al. (2014)" 0.99 0.69 1.41

"Kassem et al. (2017)" 1.56 1.07 2.26

"Petkus et al. (2016)" 1.48 1.01 2.18

end

list

gen b=ln(RR)

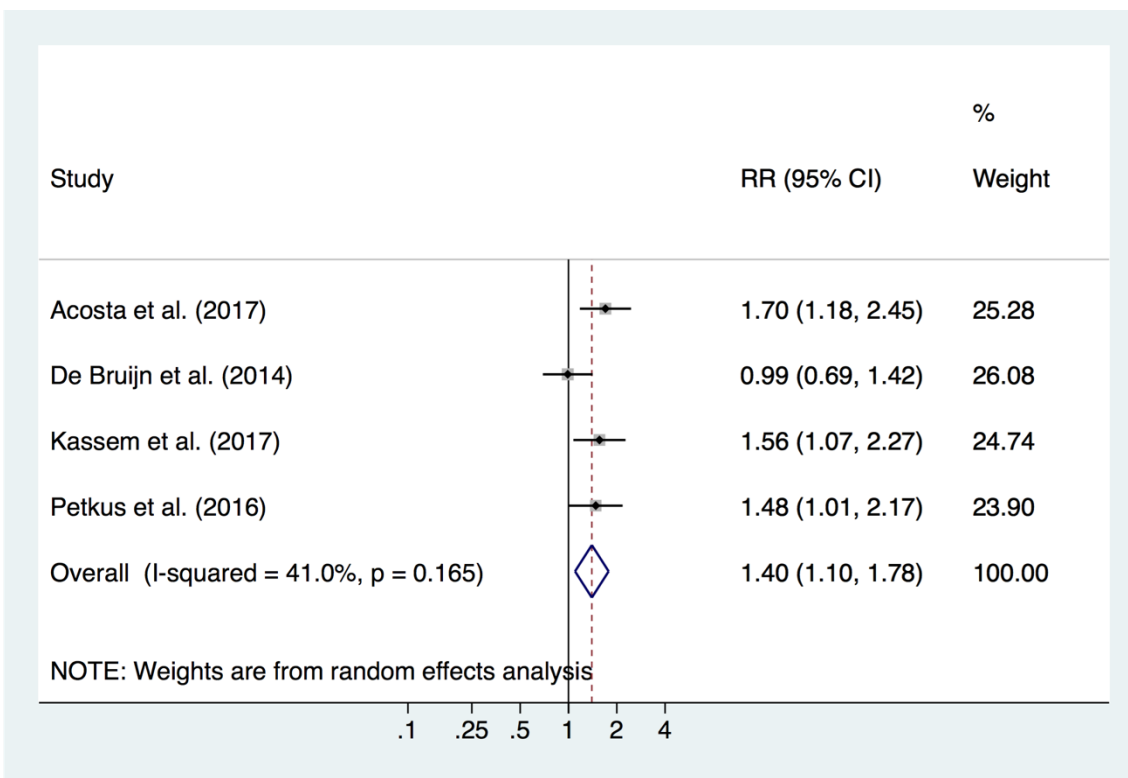
gen EE=ln(LSC/LIC)/3.92

metan b EE, eform random effect(RR) lcols(Study) textsize(170) astext(70) boxsca(120)
xlabel(0.1, 0.25, 0.50, 1, 2, 4)

Study	ES	[95% Conf. Interval]		% Weight
Acosta et al. (2017)	1.700	1.178	2.454	25.28
De Bruijn et al. (2014)	0.990	0.693	1.415	26.08
Kassem et al. (2017)	1.560	1.073	2.267	24.74
Petkus et al. (2016)	1.480	1.007	2.174	23.90
D+L pooled ES	1.398	1.099	1.780	100.00

Heterogeneity chi-squared = 5.09 (d.f. = 3) p = 0.165
I-squared (variation in ES attributable to heterogeneity) = 41.0%
Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0249

Test of ES=1 : z = 2.72 p = 0.006



INTERVALO DE CONFIANZA PARA I^2 DE HIGGINS

heterogi 5.09 3

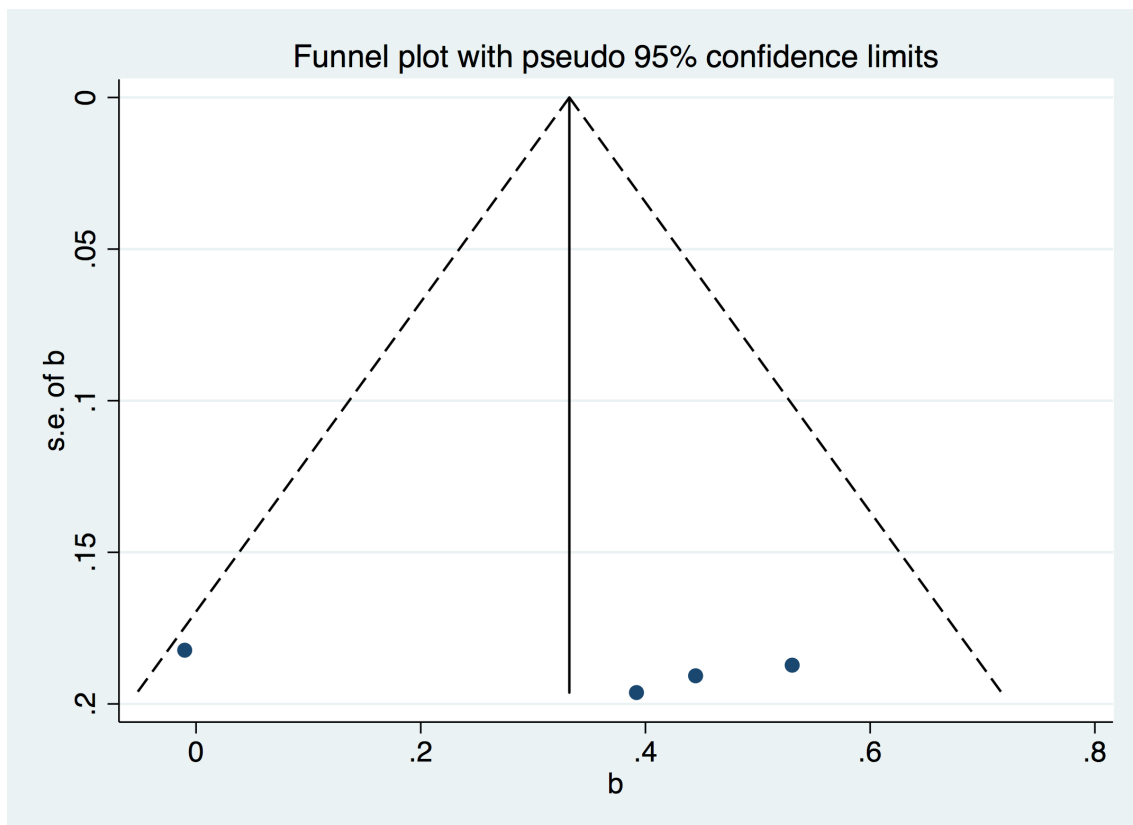
```
. heterogi 5.09 3
```

Statistic	Estimate	[95% Conf. Interval]	
H	1.3	1.0	2.2
I^2	41	0	80

Q-test = 5.09 d.f. = 3 p-value = 0.1653

CREAMOS FUNNEL PLOT (GRÁFICO DE EMBUDO)

metafunnel b EE



TEST DE EGGER

metabias b EE, egger

Note: data input format **theta se_theta** assumed.

Egger's test for small-study effects:
 Regress standard normal deviate of intervention
 effect estimate against its standard error

Number of studies = 4 Root MSE = 1.247

Std_Eff	Coef.	Std. Err.	t	P> t	[95% Conf. Interval]	
slope	-4.610513	4.383603	-1.05	0.403	-23.47163	14.25061
bias	26.17086	23.20175	1.13	0.376	-73.6582	125.9999

Test of H0: no small-study effects P = 0.376

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

metaninf b EE, reffect graph eform print format(%4.2f) label(namevar=Study)

. metaninf b EE, reffect graph eform print format(%4.2f) label(namevar=Study)

Study omitted	Estimate	[95% Conf. Interval]	
Acosta et al. (2017)	1.3028272	1.0513653	1.6144329
De Bruijn et al. (2014) (sample I)	1.5807835	1.2730798	1.9628593
Kassem et al. (2017)	1.3441149	1.0861175	1.6633973
Petkus et al. (2016)	1.3692309	1.1085142	1.6912669
Combined	1.3941306	1.1584917	1.6776987

