



**Universidad
Europea** CANARIAS

**Efecto del uso de Inhibidores Selectivos de la
Recaptación de la Serotonina a largo plazo
sobre la cognición en personas adultas y adultas
mayores. Una revisión sistemática de la literatura**

Trabajo fin de Máster

Autor/a: Alicia López Ortega

Tutor/a: Dr. Alejandro Cano Villagrasa

6 de marzo del 2026

Resumen

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se utilizan de forma muy frecuente en la práctica clínica, especialmente en población adulta y adulta mayor. El objetivo de esta revisión sistemática fue analizar la asociación entre la exposición prolongada a ISRS y los efectos cognitivos en esta población. Se realizó una búsqueda en *PubMed*, *PsycINFO*, *MEDLINE* y *Scopus*, incluyendo estudios publicados en los últimos diez años. Tras el proceso de selección, se incluyeron nueve estudios. La síntesis de los resultados fue narrativa y se evaluaron tanto el riesgo de sesgo como la certeza de la evidencia. Los resultados mostraron una evidencia heterogénea. Algunos estudios no observaron cambios significativos en el rendimiento cognitivo, incluso uno de los desenlaces señaló mejoría, mientras que otros señalaron una asociación entre la exposición a ISRS y un mayor riesgo de deterioro cognitivo o demencia. En conjunto, se identificó una tendencia general hacia un mayor riesgo cognitivo con exposiciones más prolongadas, aunque la certeza de la evidencia fue en su mayoría baja. En conclusión, la evidencia disponible es limitada, pero los resultados refuerzan la importancia de seguir investigando la posible relación entre el uso prolongado de ISRS y la salud cognitiva.

Palabras clave: *ISRS, antidepresivos, deterioro cognitivo, demencia, largo plazo, adulto, adulto mayor, revisión sistemática.*

Abstract

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are widely used in clinical practice, particularly among adult and older populations. The aim of this systematic review was to analyze the association between long-term exposure to SSRIs and cognitive outcomes in this population. A literature search was conducted in *PubMed*, *PsycINFO*, *MEDLINE*, and *Scopus*, including studies published within the last ten years. After the selection process, nine

studies were included. Results were synthesized narratively, and both the risk of bias and the certainty of the evidence were assessed. The findings showed heterogeneous evidence. Some studies did not observe significant changes in cognitive performance, and one outcome even suggested improvement, whereas others reported an association between SSRI exposure and an increased risk of cognitive decline or dementia. Overall, a general trend toward higher cognitive risk with longer exposure was identified, although the certainty of the evidence was mostly low. In conclusion, the available evidence is limited, but the findings highlight the importance of further research on the potential relationship between long-term SSRI use and cognitive health.

Keywords: *SSRIs, antidepressants, cognitive decline, dementia, long-term use, adults, older adults, systematic review.*

1. Introducción

Depresión: Magnitud y características clínicas

La organización Mundial de la Salud, OMS, estima que alrededor del 5,7% de la población adulta mundial presenta un trastorno depresivo, que se traduce aproximadamente a 332 millones de personas, lo que evidencia la magnitud de esta condición y su relevancia en el ámbito de salud pública internacional (Consejo General de la Psicología en España [Infocop], 2025; OMS, 2025).

La depresión se caracteriza por un estado de ánimo deprimido persistente y/o una disminución marcada del interés o placer (anhedonia), que frecuentemente va acompañado de síntomas cognitivos como dificultades para concentrarse o mantener la atención (American Psychiatric Association, 2022; Herrman et al., 2022; Kennedy & Ceniti, 2018). Además, suele presentarse junto con alteraciones del sueño, fatiga o baja energía, cambios en el apetito o el peso y, en algunos casos ideación o intento suicida, configurando un cuadro clínico que deteriora el funcionamiento en la vida cotidiana, social y laboral y por tanto en la calidad de vida. (American Psychiatric Association, 2022; Herrman et al., 2022; Kennedy & Ceniti, 2018) A continuación, en la *Tabla 1* se recogen los criterios diagnósticos del DSM-5-TR para el trastorno depresivo mayor.

Tabla 1. *Criterios diagnósticos del trastorno depresivo mayor (DSM-5-TR, APA, 2022)*

Criterios	Contenido
A	Presencia de 5 síntomas o más durante un periodo de 2 semanas, manifestando un cambio respecto al funcionamiento previo. Al menos uno de los síntomas presentes debe ser el estado de ánimo deprimido o pérdida de interés y/o placer.
A (síntomas)	(1) ánimo deprimido, (2) disminución manifestada del interés y/o placer, (3) cambio significativo de peso o apetito, (4) insomnio o

hipersomnia, (5) agitación o enlentecimiento psicomotor, (6) Fatiga o pérdida de energía, (7) sentimientos de inutilidad o culpa excesiva e inapropiada, (8) Disminución de la capacidad para pensar, concentrarse o decidir, (9) pensamientos recurrentes de muerte, ideación suicida, plan o intento suicida.

- B Los síntomas causan malestar clínicamente significativo.
- C No se explica mejor por efectos fisiológicos de una sustancia u otra condición médica.
- D No se explica mejor por trastornos del espectro de la esquizofrenia u otros trastornos psicóticos.
- E No se ha producido episodios maníacos ni hipomaníacos no atribuibles a sustancias o condiciones médicas.

Nota. Adaptado de *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed., text rev.; DSM-5-TR), por American Psychiatric Association, 2022, American Psychiatric Association Publishing.

Los análisis derivados de datos oficiales señalan que los síntomas mantienen una presencia constante y elevada en la población general, lo que ha impulsado el desarrollo de diversas estrategias de intervención destinadas al abordaje clínico y preventivo (Hernández et al., 2016; Vergel Hernández & Barrera Robledo, 2021). Dentro de estas opciones, los tratamientos psicológicos, como la terapia cognitivo-conductual o las intervenciones basadas en la activación conductual, cuentan con un mayor respaldo empírico sólido y se consideran la primera línea de actuación en la mayoría de las guías clínicas (Infocop, 2025; OMS, 2025). No obstante, también se recurre con frecuencia a opciones farmacológicas, especialmente cuando los síntomas son moderados y graves y requieren un apoyo adicional para alcanzar la mejoría. Esta combinación de intervenciones responde a la complejidad del trastorno y a la necesidad de actuar sobre varios procesos implicados en su mantenimiento (Hernández et al., 2016; Vergel Hernández & Barrera Robledo, 2021).

Fundamentos neurobiológicos y farmacológicos de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina en depresión

En este contexto, el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos, NIH, señala que los antidepresivos pueden contribuir a disminuir la intensidad de los síntomas depresivos y favorecer la recuperación del funcionamiento habitual cuando estos interfieren en la vida diaria, ya que actúan sobre mecanismos relacionados con el estado de ánimo y la regulación emocional (National Institutes of Health [NIH], 2023; U.S National Library of Medicine [MedlinePlus], 2025). Una de las acciones principales de estos fármacos consiste en la modulación de los neurotransmisores, sustancias químicas clave para la comunicación neuronal, que participan en procesos relacionados con el estado emocional, el funcionamiento cognitivo y otras cuestiones esenciales como el sueño, la memoria y la conducta (MedlinePlus, 2025; NIH, 2023).

Los modelos biológicos explicativos de la depresión manifiestan la alteración de circuitos que conectan regiones como la corteza prefrontal, el hipocampo y la amígdala y otras estructuras límbicas, que se encuentran vinculada a la regulación emocional, la motivación, el placer y el procesamiento cognitivo (Álvarez, 2016; Pérez-Padilla et al., 2017; Robles Guerrero & Solorzano Bernita, 2022). Las hipótesis serotoninérgicas y dopaminérgicas plantean que los desequilibrios en estos sistemas de neurotransmisores, serotonina y dopamina afectan el funcionamiento de dichos circuitos, contribuyendo tanto a los síntomas afectivos como a las alteraciones cognitivas que se observan en el desarrollo de la depresión (Álvarez, 2016; Pérez-Padilla et al., 2017; Robles Guerrero & Solorzano Bernita, 2022).

Dentro de los diferentes grupos de antidepresivos, los *Inhibidores Selectivos de la recaptación de la Serotonina* (ISRS) han adquirido una importancia destacada ya que presentan un perfil de tolerabilidad favorable y se integran de manera estable en los planes de

intervención destinados a personas con sintomatología depresiva (Álvarez-Mon et al., 2017; MedlinePlus, 2025; NIH, 2023). Su principal mecanismo de acción consiste en inhibir la recaptación presináptica de la serotonina, lo que incrementa la disponibilidad de esta en el espacio sináptico y favorece una mayor estimulación de los receptores postsinápticos, aunque existen diferencias entre los distintos antidepresivos que componen el grupo de ISRS (David & Gardier, 2016; Shelton, 2018). Este aumento mantenido en el tiempo de serotonina producido por los ISRS no se produce con efecto inmediato, sino que conlleva adaptaciones progresivas a nivel de receptores pre y postsinápticos, procesos que explican y caracterizan el efecto a largo plazo de estos fármacos (David & Gardier, 2016; Shelton, 2018)

Consumo y patrones de preinscripción de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina en España

A partir del informe de la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria (BDCAP), 2024 del Sistema de Información del SNS, se muestra que el consumo de antidepresivos en Atención Primaria es mayor en mujeres que en hombres, a su vez aumenta conforme lo hace la edad y presenta una tendencia global creciente en los últimos años analizados. Además, los ISRS, se han consolidado como una opción habitual dentro de los tratamientos recomendados para la depresión, combinando eficacia con un riesgo relativamente bajo de efectos secundarios comparado con otros grupos de antidepresivos, lo que favorece su utilización sostenida en el tiempo (Gutiérrez-Abejón et al., 2023; Oliva et al., 2025) Su presencia continuada también se refleja en la elección frecuente de principios activos como sertralina y escitalopram, que se prefieren prescribir en población adulta debido a su tolerabilidad y la evidencia clínica acumulada sobre su uso (Álvarez-Mon et al., 2017)

La importancia de los ISRS se observa también en los patrones reales de consumo farmacológico en España, según la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS, se muestran un incremento sostenido del uso de los antidepresivos en los

últimos años, especialmente de aquellos pertenecientes a este grupo (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS], s.f.). Según los datos correspondientes al año 2024, los antidepresivos con mayor porcentaje de dosis diaria definida por 1.000 habitantes fueron la sertralina, con un 23,40%, y el escitalopram, con un 15,68%, ambos pertenecientes a los ISRS y situándose como los fármacos más utilizados dentro de su categoría (AEMPS, s.f.). Este patrón se ha podido observar en estudios anteriores donde en Castilla y León, usando el registro “CONCYLIA” en 2021 se encontró que el escitalopram y la sertralina se sitúan entre los antidepresivos más prescritos (Gutiérrez-Abejón et al., 2023). De la misma manera, en un análisis retrospectivo en las Islas Canarias que recogió datos entre el 2016 y 2021 incluyendo datos nacionales, también se encontró que siendo los ISRS los antidepresivos más recetados, dentro de este grupo también encabezan la lista sistemáticamente la sertralina y el escitalopram como principios activos más consumidos (Oliva et al., 2025).

Esta distribución confirma la posición central que ocupan los ISRS dentro de los tratamientos farmacológicos empleados en España y muestra su relevancia en la práctica clínica actual.

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina y la cognición

De este modo, analizar cómo se relaciona la depresión con el funcionamiento cognitivo resulta especialmente importante, ya que este trastorno no solo afecta al estado emocional, sino también a procesos mentales fundamentales para el desempeño diario (Czerwińska & Pawłowski, 2020; De La Montaña Santos Carrasco et al., 2022; Pan et al., 2018). La evidencia indica que personas con depresión pueden presentar dificultades en áreas como la memoria, la atención, la velocidad de procesamiento y determinadas funciones ejecutivas, elementos que influyen en la capacidad para organizar tareas, tomar decisiones o mantener la concentración durante periodos prolongados (Bortolato et al., 2015; De La

Montaña Santos Carrasco et al., 2022; Gualtieri & Morgan, 2008). Además, estas dificultades pueden persistir incluso cuando los síntomas afectivos mejoran, lo que sugiere que forman parte del propio trastorno y no únicamente de su fase activa (Carvalho et al., 2015; De La Montaña Santos Carrasco et al., 2022)

Esta situación complica la interpretación del efecto que los tratamientos antidepresivos pueden ejercer sobre la condición, ya que no siempre es sencillo distinguir si las variaciones observadas se deben al trastorno en sí, a la evolución clínica o al uso de la medicación (Austin et al., 2001; De La Montaña Santos Carrasco et al., 2022). Como consecuencia, la literatura ha obtenido resultados heterogéneos y, en ocasiones, contradictorios en relación con la influencia de los antidepresivos sobre el rendimiento cognitivo (Ampuero et al., 2024; Bartels et al., 2018; De La Montaña Santos Carrasco et al., 2022; Leng et al., 2018)

De este modo, la evidencia científica disponible muestra un panorama especialmente heterogéneo en relación con los efectos de los antidepresivos, y en particular de los ISRS, sobre el rendimiento cognitivo (Ampuero et al., 2024; Bartels et al., 2018; Brodrick & Mathys, 2016; Butters et al., 2000; Carrière et al., 2017; Goveas et al., 2012; Lee et al., 2016; Leng et al., 2018; Moraros et al., 2017; Mossello et al., 2008; Saczynski et al., 2015; Wang et al., 2016). En población mayor, diversos estudios han observado que las mujeres de edad avanzada que utilizan antidepresivos presentan un desempeño cognitivo inferior en comparación con quienes no los consumen, sobre todo en funciones como la memoria y la atención, lo que sugiere una posible asociación entre su uso continuado y un deterioro cognitivo más acentuado en este grupo (Leng et al., 2018). No obstante, los resultados no son consistentes en todas las muestras. Algunos trabajos no encuentran asociaciones significativas entre el uso de antidepresivos y el declive cognitivo, mientras que otros incluso describen menor riesgo de deterioro o demencia en personas con depresión o enfermedad de Alzheimer

que reciben tratamiento farmacológico (Bartels et al., 2018; Brodrick & Mathys, 2016; Butters et al., 2000; Carrière et al., 2017; Leng et al., 2018; Mossello et al., 2008; Saczynski et al., 2015). De forma similar, investigaciones que analizan los efectos de la fluoxetina, antidepresivo perteneciente al grupo ISRS, han mostrado resultados muy variables: ciertos modelos informan de beneficios o efectos neutros en tareas cognitivas específicas, mientras que otros describen posibles alteraciones cuando el tratamiento es prolongado o se administra en grupos especialmente sensibles (Ampuero et al., 2024; Bartels et al., 2018; Boulle et al., 2016a; Boulle et al., 2016b; Lan et al., 2023; Laureano-Melo et al., 2020).

Justificación del trabajo

En conjunto, parece existir una variabilidad observada en los resultados de los estudios que analizan los efectos cognitivos de los ISRS mostrando una falta de consenso claro sobre cómo influye el uso prolongado de este grupo de antidepresivos en el rendimiento cognitivo de las personas adultas y adultas mayores (Ampuero et al., 2024; Bartels et al., 2018; Brodrick & Mathys, 2016; Butters et al., 2000; Carrière et al., 2017; Goveas et al., 2012; Lan et al., 2023; Lee et al., 2016; Leng et al., 2018; Moraros et al., 2017; Mossello et al., 2008; Saczynski et al., 2015; Wang et al., 2016). Esta falta de acuerdo contrasta con la elevada frecuencia con la que se prescriben estos fármacos, especialmente en países como España, donde la sertralina y escitalopram se sitúan como dos de los antidepresivos más consumidos, lo que convierte este tema en una cuestión notable de interés clínico y social (AEMPS, s.f.; Álvarez-Mon et al., 2017). Además, algunos estudios señalan asociaciones entre el uso de antidepresivos y un menor rendimiento cognitivo en ciertos grupos poblacionales, como mujeres de edad avanzada. (Goveas et al., 2012; Lee et al., 2016; Leng et al., 2018; Moraros et al., 2017; Wang et al., 2016). Por estas razones, se presenta el impulso de revisar esta evidencia de manera estructurada y en conjunto, estos elementos permiten justificar la necesidad de una revisión sistemática sobre los efectos a largo plazo

cognitivos asociados al uso de ISRS y ofrecen un marco claro para interpretar los resultados que se presentarán posteriormente.

2. Objetivos e hipótesis

Hipótesis

Se plantea la **hipótesis** de que los estudios recientes comienzan a mostrar una posible asociación entre el consumo prolongado de ISRS y un aumento del riesgo de presentar deterioro cognitivo en etapas posteriores, especialmente en determinados perfiles de la población. Esta hipótesis no pretende establecer una afirmación concluyente, sino reflejar una tendencia preliminar observada en parte de la literatura, que apunta a que el tratamiento con ISRS podría desempeñar un papel relevante en la evolución cognitiva.

Objetivo general

Es por ello, que el **objetivo general** de este trabajo fue analizar de forma sistemática la evidencia científica disponible acerca de la relación entre el uso de los ISRS y el rendimiento cognitivo en personas adultas y adultas mayores, con el propósito de clarificar el estado actual del conocimiento en este ámbito.

Objetivos específicos

Con el fin de orientar de manera clara el desarrollo de la presente revisión sistemática, este trabajo se propone los siguientes **objetivos específicos**:

OE1. Identificar la asociación existente entre la exposición a largo plazo de ISRS y resultados cognitivos en población adulta y adulta mayor

OE2. Sintetizar las alteraciones cognitivas, el proceso de evaluación y el tiempo de seguimiento y medición reportado.

OE3. Analizar la mejoría o empeoramiento de los desenlaces cognitivos asociados al uso prolongado de ISRS según el comparador empleado.

3. Metodología

A través de esta diversidad de resultados, se formuló la siguiente **pregunta de investigación**: *¿Qué efecto tiene el uso de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina sobre la cognición en personas adultas y adultas mayores en comparación de no consumirlos o consumir otro tipo de antidepresivo?*

En este sentido, se estableció la siguiente pregunta PECO:

P (Población): Personas adultas y adultas mayores.

E (Exposición): Uso a largo plazo de ISRS.

C (Comparador): No uso de ISRS y/o uso de otros antidepresivos no ISRS.

O (Resultados): Cognición.

Criterios de elegibilidad

A través del objetivo y la pregunta de investigación del presente trabajo, se establecieron los criterios de inclusión y exclusión.

Se incluyeron todos los estudios que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- Tipo de documento o estudio: Se incluyeron aquellos artículos que cuentan con una muestra, por ejemplo: ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios de cohorte, caso-control y otros diseños observacionales.
- Edad población: Se incluyeron estudios realizados en personas adultas (≥ 18 años) para evitar el silencio documental y personas adultas mayores (≥ 50 años), debido a que el objetivo del estudio se centra en efectos cognitivos del uso prolongado de los ISRS en etapas más tardías de la vida adulta y el envejecimiento.
- Estudios con rango de edad mixtos: Se incluyeron exclusivamente cuando el artículo reportó resultados estratificados por edad, priorizando aquellos grupos por encima de los 50 años y descartando por completo grupos de menores de edad.

- Exposición a los ISRS: Aquellos documentos que incluyen el uso o la administración de ISRS ya sea como clase o como fármaco específico.
- Desenlace: Se añadieron estudios que reportaron resultados cognitivos (áreas cognitivas evaluadas) y resultados clínicos como deterioro cognitivo leve (DCL) o demencia (incluyendo Alzheimer).
- Marco temporal largo plazo: Se consideró largo plazo un mínimo de 6 meses, tanto la exposición a los ISRS como el seguimiento del desenlace cognitivo.
- Estudios publicados en los últimos 10 años con el fin de obtener fuentes actualizadas.

Cabe destacar, que la selección de esta muestra respondió al objetivo de analizar la relación entre la exposición prolongada a ISRS y la cognición en etapas adultas y de envejecimiento. Por ello, se incluyeron personas adultas desde los 18 años para evitar el silencio documental, aunque se priorizaron los grupos de mayor edad y, especialmente, la población de 50 años o más, por tratarse del tramo en el que los desenlaces cognitivos de interés, como el deterioro cognitivo leve o la demencia, adquieren mayor relevancia clínica. Asimismo, no se restringió la inclusión a un único motivo de prescripción de los ISRS, ya que el interés de esta revisión se centró en su exposición a largo plazo y su posible relación con la cognición. En consecuencia, se aceptaron estudios en los que los ISRS se utilizaran en contextos clínicos diversos, principalmente depresión o antecedentes depresivos, aunque también en otras condiciones en las que estos fármacos estaban prescritos y el estudio permitía evaluar desenlaces cognitivos.

Se excluyeron los estudios que cumplieron los siguientes criterios de exclusión

- Todos aquellos documentos que se traten de libros o capítulos de libro.
- Todos aquellos estudios que no incluyan una muestra.
- Revisiones sistemáticas.

- Estudios sin acceso al texto completo cuando este no fue posible obtenerlo, se clasificaron como “informes no recuperados”.
- Estudios en población infantil u adolescente, es decir, menores 18 años, así como estudios con muestras mixtas que no presentaran resultados estratificados por edad cuando incluían población adulta mayor.

Los estudios se agruparon para su síntesis en cuatro grupos. El primero hace referencia al diseño del estudio; el segundo grupo trata del tipo de desenlace cognitivo, diferenciando entre la evaluación de dominios cognitivos y los desenlaces clínicos, como el DCL o las demencias; el tercero hace referencia al tipo de población, adulta y adulta mayor; y el último al marco temporal a largo plazo, considerando el tiempo de exposición y el tiempo de seguimiento, con un mínimo de 6 meses.

Fuentes de información

La obtención de los estudios se llevó a cabo mediante diferentes búsquedas electrónicas en bases de datos generales y específicas del área de la salud y la psicología. Además, se ha complementado con búsquedas manuales en listas de referencias de trabajos relevantes.

Las fuentes consultadas fueron las siguientes. Primero se realizó una búsqueda en *PubMed* el 2 de enero del 2026 y una segunda indagación el 8 de enero del 2026. A continuación, se llevó a cabo una búsqueda en *PshycInfo* (plataforma EBSCO) el 14 de enero de 2026. Seguidamente se consultó *MEDLINE* (plataforma EBSCO) el 19 de enero de 2026. El último registro se ejecutó en *Scopus* el 20 de enero de 2026.

Además, se llevó a cabo una búsqueda complementaria en *MEDLINE* y *PshycInfo* donde se revisaron referencias de artículos recuperados, seleccionados específicamente. Además, en esta misma plataforma se detectó una revisión sistemática no elegible que se

utilizó exclusivamente para el rastreo de bibliografía, seleccionándose de esta manera un artículo adicional.

Estrategia de búsqueda

A continuación, se expondrán las estrategias de búsqueda que se llevaron a cabo adaptando la sintaxis a cada base de datos, combinando términos libres con términos oficiales cuando procedía, utilizando operadores booleanos como “AND” y “OR” y aplicando los filtros pertinentes, también recogido en la *Tabla 2*. Cabe destacar que en todas las búsquedas se limitaron los resultados a los estudios realizados en los últimos 10 años, así como no hubo limitación a documentos de acceso al texto completo, con el fin de evitar el silencio documental, resolviendo esta cuestión mediante el cribado y la evaluación manual a texto completo.

La primera búsqueda en *Pubmed* se hizo siguiendo esta ecuación “(“Selective Serotonin Reuptake Inhibitors”[Mesh] AND “Cognitive Dysfunction”[Mesh]) AND “Aged”[Mesh]”. En este caso no se aplicaron filtros exceptuando el límite temporal en los últimos 10 años.

Siguiendo con la segunda búsqueda, también realizada en *Pubmed*, se logró mediante la siguiente ecuación “(“Selective Serotonin Reuptake Inhibitors”[Mesh] OR “Escitalopram”[Mesh] OR “Sertraline”[Mesh] OR “Fluoxetine”[Mesh]) AND (“Cognitive Dysfunction”[Mesh] OR “Alzheimer Disease”[Mesh] OR “Dementia”[Mesh]) AND (“Adult”[Mesh] OR “Aged”[Mesh])”. En este caso sí que se aplicaron filtros, con el fin de reducir el ruido documental, que incluye los tipos de documentos elegibles según los criterios de inclusión y exclusión establecidos, recogidos en la *Tabla 2*. Cabe señalar que algún tipo de estudio se incluyó por evitar movernos en el otro extremo del ruido documental.

En cuanto a la tercera búsqueda en *PshycInfo* se utilizó la siguiente ecuación “XB (selective serotonin reuptake inhibitors or ssri or ssri’s) AND XB (cognition or cognitive

function or cognitive performance or cognitive abilities or cognitive ability) AND XB (adults or adult or aged or elderly)”. En esta plataforma también se aplicaron filtros, con el objetivo de reducir el ruido documental, referidos al tipo de documento y filtros respecto a la metodología expuestos en la *Tabla 2*. De nuevo, algún tipo de estudio se incluyó por evitar el otro extremo del ruido documental.

A continuación, se llevó a cabo la cuarta búsqueda en *MEDLINE* siguiendo la ecuación “XB (serotonin reuptake inhibitors or ssri) AND XB (cognitive function) AND (adults or adult or aged or elderly)”. Igual que en la primera búsqueda en la plataforma “Pubmed”, no se aplicaron otros filtros que no fuese la ventana temporal de los últimos 10 años, el cual se usa en todas las búsquedas.

Por último, la búsqueda realizada en *Scopus* se hizo mediante la siguiente ecuación “(TITLE (ssri) AND TITLE-ABS-KEY (cognitive) AND ALL (older adults)) AND PUBYEAR >2015 AND PUBYEAR <2026 AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, “ar”))” donde se pueden observar los filtros aplicados en tipo de documento “article” además de la ventana temporal de los últimos 10 años, siguiendo los mismos criterios que en las búsquedas anteriores.

Además, también se realizó una revisión de las referencias manual en un artículo que cumple todos los criterios de elegibilidad con exactitud obtenido en la búsqueda de *PshycInfo*. Se preseleccionaron 3 artículos a través de un primer cribado según título y resumen. Así mismo, en la base de datos *Medline* se obtuvo una revisión sistemática no elegible, donde también se llevó a cabo otra revisión de referencias manual, preseleccionando 1 estudio siguiendo el mismo método anterior.

Tabla 2. *Estrategias de búsqueda por base de datos.*

Base de Datos	Estrategia de Búsqueda	Filtros aplicados
<i>PubMed</i> 2 de enero del 2026	("Selective Serotonin Reuptake Inhibitors"[Mesh] AND "Cognitive Dysfunction"[Mesh]) AND "Aged"[Mesh]	Límite temporal en los últimos 10 años
<i>PubMed</i> 8 de enero del 2026	("Selective Serotonin Reuptake Inhibitors"[Mesh] OR "Escitalopram"[Mesh] OR "Sertraline"[Mesh] OR "Fluoxetine"[Mesh]) AND ("Cognitive Dysfunction"[Mesh] OR "Alzheimer Disease"[Mesh] OR "Dementia"[Mesh]) AND ("Adult"[Mesh] OR "Aged"[Mesh])	Límite temporal en los últimos 10 años Tipo de documento: "Adaptive Clinical Trial, Classical Article, Clinical Study, Clinical Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Corrected and Republished Article, Equivalence Trial, Observational Study, Pragmatic Clinical Trial, Randomized Controlled Trial, Twin Study."
<i>PshycInfo</i> 14 de enero de 2026.	XB (selective serotonin reuptake inhibitors or ssri or ssri's) AND XB (cognition or cognitive function or cognitive performance or cognitive abilities or cognitive ability) AND XB (adults or adult or aged or elderly)	Límite temporal en los últimos 10 años Tipo de documento: "Journal Article, Abstract collection" Tipo de metodología: "CLINICAL CASE STUDY, CLINICAL TRIAL EMPIRICAL STUDY, Experimental Replication, Followup Study, Longitudinal Study, Prospective study, Retrospective Study, FIELD STUY, Focus Group, QUALITATIVE STUDY,

		QUANTITATIVE STUDY, SCIENTIFIC SIMULATION, TREATMENT OUTCOME”.
<i>MEDLINE</i> 19 de enero de 2026.	XB (serotonin reuptake inhibitors or ssri) AND XB (cognitive function) AND (adults or adult or aged or elderly)	Límite temporal en los últimos 10 años
<i>Scopus</i> 20 de enero de 2026.	(TITLE (ssri) AND TITLE- ABS-KEY (cognitive) AND ALL (older adults)) AND PUBYEAR >2015 AND PUBYEAR <2026 AND (LIMIT-TO (DOCTYPE, “ar”))	Límite temporal en los últimos 10 años Tipo de documento: “article”
<i>MEDLINE</i> y <i>PshycInfo</i> 20 de enero de 2026.	Búsqueda de citas. primer cribado según título y resumen	Límite temporal en los últimos 10 años

Nota. Elaboración propia

Proceso de selección de estudios

La selección de estudios se conformó en dos fases, la primera que recoge un cribado por título y resumen y la segunda que trata de la evaluación del texto completo.

En primer lugar, una vez ejecutada la búsqueda en las bases de datos especificadas, se realizó un cribado inicial por título y resumen, descartando e identificando estudios con posible relevancia respecto a los criterios de inclusión y exclusión establecidos previamente.

En esta primera fase, se detectaron y eliminaron los artículos duplicados y se mantuvieron informes dudosos para una futura evaluación del texto completo.

En la segunda fase, se procedió a la lectura del texto completo de los estudios preseleccionados, con el objetivo de confirmar su inclusión en el presente trabajo. Los motivos de exclusión se dividieron en cinco: no se cumple los criterios sobre el tipo de estudio; el rango de edad de la muestra, que incluya población de ≥ 50 y en estudios con rangos mixtos que se pueda identificar el subgrupo de adultos mayores; el seguimiento longitudinal; la administración y el uso de ISRS y el desenlace cognitivo. También se reportó cuando no fue posible recuperar el texto completo de algún artículo preseleccionado con los recursos disponibles, por lo que se clasificó como “informe no recuperado” y no se siguió con la evaluación para su elegibilidad.

Proceso de extracción de datos

La extracción de datos se realizó mediante una hoja de extracción de datos elaborada ad hoc tomando como referencia las recomendaciones sobre la recogida y extracción de datos y una plantilla de extracción propuesta por Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC, 2017), adaptada a la pregunta de investigación (Li et al., 2019).

El procedimiento de extracción de datos se realizó en dos fases.

La primera coincide con la última fase comentada anteriormente, en la que se comprueba la elegibilidad y los criterios de inclusión y exclusión durante la lectura del texto completo. En esta etapa, se registró únicamente la información necesaria para decidir la inclusión o exclusión del artículo basados en los cinco motivos mencionados anteriormente: el tipo de estudio, la edad de la población, el uso de los ISRS, el desenlace cognitivo y el cumplimiento del criterio de largo plazo establecido.

La segunda fase consistió en la extracción de datos completa de los estudios incluidos.

Una vez confirmada la inclusión de los artículos finalmente seleccionados, se completó la

hoja de extracción con todas las variables establecidas. La extracción de datos fue realizada de forma manual y sin herramientas de automatización. Si algún dato no se encontró disponible en el texto se registró como “no reportado”.

Lista de datos

La información recogida para cada artículo incluido se resume en dos tablas, Tabla A1 y Tabla A2 presentadas en el Apéndice. Estas tablas recogen las variables clave del estudio (diseño, objetivo, muestra, exposición y comparador), así como los elementos necesarios para interpretar los hallazgos (seguimiento, desenlaces, principales estadísticos, riesgo de sesgo y aspectos de transparencia).

Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios individuales

También se ha evaluado el riesgo de sesgo de los artículos incluidos en el proceso de selección (véase *Tabla 4*). Dado que se incluyen diferentes tipos de estudios, esta evaluación se ha adaptado a cada uno. Para ello se ha tomado como referencia metodológica las herramientas “RoB 2” para ensayos aleatorizados y “ROBINS-I” para estudios no aleatorizados (Sterne et al., 2016; Sterne et al., 2019).

Por un lado, para evaluar Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), se han utilizado las bases de la herramienta “RoB 2” que incluye una revisión de cinco posibles sesgos, los cuales hacen referencia a desvíos de la intervención previamente prevista, debido a una falta de datos en los resultados, sesgos en la medición de los resultados y en la selección de la información que se describe en los resultados (Sterne et al., 2019).

Por otro lado, para evaluar estudios observacionales, se han empleado las bases de la herramienta “ROBINS-I”, que además de incluir los mismos sesgos que la herramienta anterior para ensayos aleatorizados como los ECA, también añade tres específicos para este tipo de informes: sesgos debido a la confusión, debido a cómo se seleccionan los

participantes en el estudio y debidos a cómo se clasifican estos participantes en las intervenciones (Sterne et al., 2016).

Medidas del efecto

En cuanto a las medidas del efecto, se han recogido las utilizadas por los autores de los diferentes documentos, incluyendo el intervalo de confianza del 95% (IC95%) y el valor de p si se reporta (Page et al., 2021).

Además, dependiendo del desenlace cognitivo se han usado las medidas correspondientes. En el caso de desenlace continuo, es decir, puntuaciones en pruebas o escalas cognitivas, se ha recogido la diferencia de medias cuando se trata de la misma escala o medidas equivalentes que se hayan reportado en el estudio (Higgins et al., 2023). En el caso de desenlace dicotómico, por ejemplo, si se desarrolla demencia tipo Alzheimer o no, se han recogido medidas como “odds ratio” (OR) o riesgo relativo (RR) si se reportan (Higgins et al., 2023). Por último, si el desenlace ha sido el tiempo transcurrido hasta el desarrollo de un suceso, por ejemplo, el tiempo que ha pasado hasta el desarrollo de una demencia tipo Alzheimer, se ha recogido “Hazard ratio” (HR) cuando se reporte por los autores (Higgins et al., 2023).

Si un estudio reporta varios efectos, se ha indicado la medida principal definida por los autores si se informa.

Método de síntesis

En el presente estudio se ha llevado a cabo una síntesis narrativa de los resultados hallados en los estudios incluidos durante el proceso de selección. Esta síntesis se ha realizado describiendo y comparando de forma estructurada, organizada y apoyada en tablas resumen que recogen los diferentes datos recabados de los informes. Por un lado, la información recogida de cada documento incluye: diseño del estudio, características de la muestra relevantes (principalmente la edad o los grupos de edad), la exposición al ISRS o

ISRSs y comparadores, marco temporal largo plazo y el tipo de desenlace cognitivo o clínico. Por otro lado, se han recopilado los resultados de los desenlaces (medidas del efecto), la magnitud de estos resultados si procede y la dirección de los resultados (mejora, empeora o ausencia de cambios). Por último, también se ha incluido en la síntesis narrativa la evaluación del riesgo de sesgo de cada uno de los estudios recopilados.

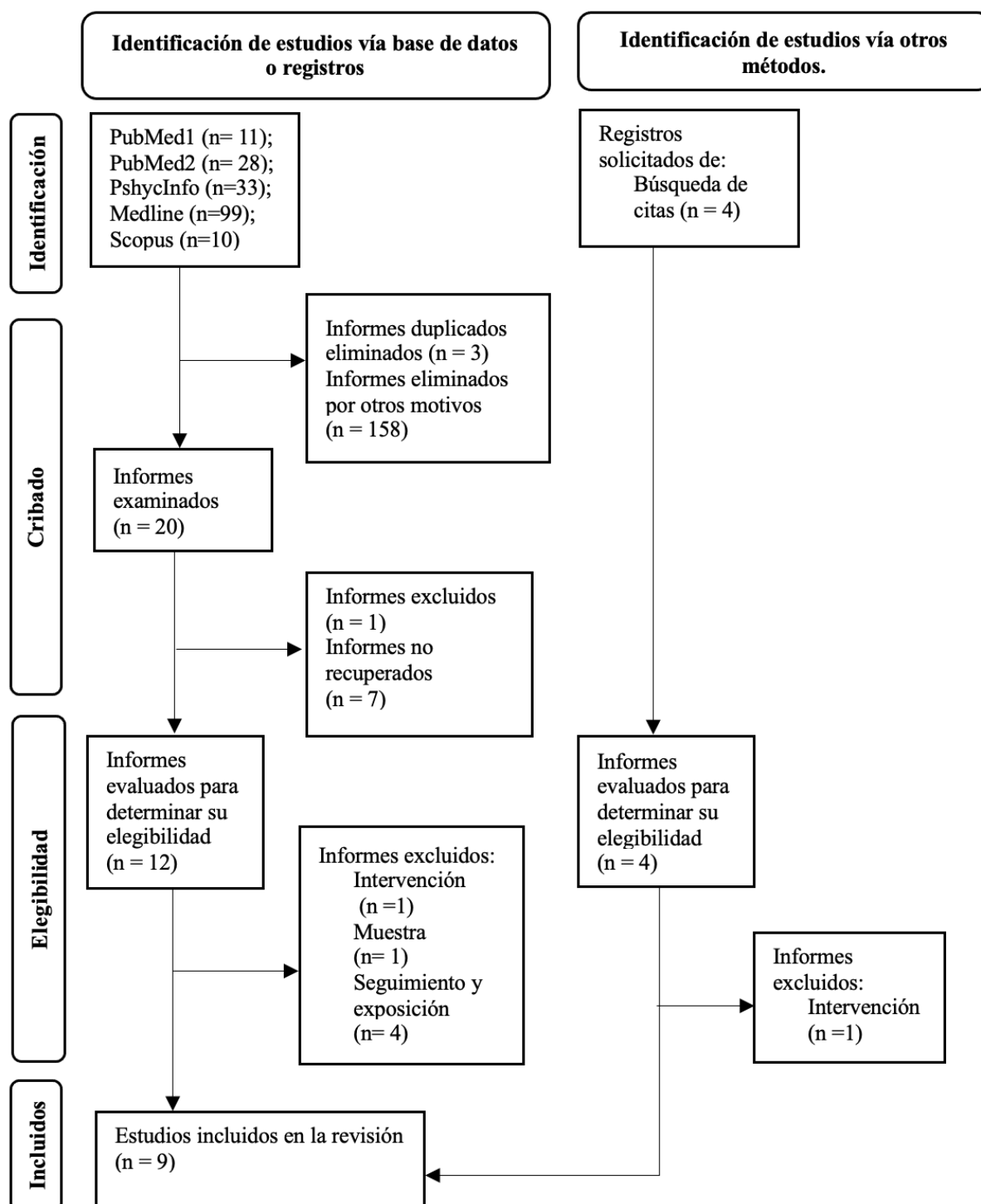
4. Resultados

Selección de los estudios

El proceso de selección de identificación, cribado y selección de estudios se muestra en la Figura 1, diagrama de flujo según PRISMA 2020 (Page, McKenzie, et al., 2021). En total, se identificaron 185 registros, de los cuales 181 se recogieron en las diferentes bases de datos, y los otros 4 de otra fuente, concretamente búsqueda de citas. Una vez eliminadas 3 citas duplicadas y excluidos 158, recuperados de las bases de datos, tras un primer cribado de texto y resumen, se obtuvieron 20 estudios. Posteriormente, de estos 20 documentos 7 de ellos no pudieron recuperarse a texto completo, y se clasificaron como “informes no recuperados”, mientras que 1 resultó ser una revisión sistemática que también se excluyó del proceso de selección.

Figura 1

Diagrama de Flujo PRISMA 2020



Nota: Adaptado de Page et al. (2021).

De los 16 informes evaluados a texto completo, 12 extraídos de bases de datos y 4 de búsquedas de citas, se descartaron 7 por no cumplir los criterios de elegibilidad. En concreto se excluyó el artículo obtenido de búsqueda de citas de Brodrick y Mathys (2016) por el tipo de intervención llevada a cabo, ya que no se administró ISRS únicamente si no antidepresivos en general, sin aislar el grupo de interés de este trabajo. Asimismo, se descartó el estudio de Carrasco et al. (2016), también por el tipo de intervención, debido a que trataba sobre la desvenlafaxina, que no pertenece al grupo de los ISRS. Los estudios de Shilyansky et al. (2016), Liu et al. (2025), Wang et al. (2024) y Takemoto et al. (2020) se excluyeron por no cumplir el seguimiento longitudinal establecido en los criterios de elegibilidad, dado que evaluaban periodos inferiores a 6 meses, los dos primeros durante 8 semanas, 12 semanas el siguiente y 3 meses el último. Finalmente, el estudio de Li et al. (2025) se descartó por características de la población de la muestra, al no ajustarse al criterio poblacional definido en esta revisión.

Características de los estudios

A continuación, se recogen en la *Tabla 3* las características principales como el diseño del estudio, la muestra, la exposición a los ISRS y su comparador y el desenlace cognitivo de los nueve estudios incluidos.

Tabla 3. *Características de los estudios incluidos*

Autores y Año	Diseño y Marco		Exposición y comparador	
	Temporal	Muestra		Desenlace cognitivo
Bali et al. (2016)	Cohorte retrospectiva en residencias;	N final = 1081 Edad ≥ 65 Residentes con depresión.	Paroxetina vs. otros ISRS	Cambio en el rendimiento cognitivo medida

	Seguimiento 1 año	EE. UU..		con MDS “Cognition Scale”
Bartels et al. (2018)	Cohorte prospectiva; seguimiento hasta el desarrollo del evento promedio 691 días.	N final = 438 Edad 55-90 Datos ADNI, parte de la muestra DCL EE. UU y Canadá	No depresión no uso de antidepresivos vs. depresión usando ISRS vs. no usando vs. otros antidepresivos.	Conversión de DCL a demencia tipo Alzheimer
Carrière et al. (2017)	Cohorte prospectiva comunitaria; Seguimiento hasta 10 años	N final = 7381 Edad ≥ 65 Adultos mayores comunitarios. Francia	Uso de ISRS vs. otras clases de antidepresivos vs. no uso	Cambio longitudinal en rendimiento cognitivo (cognición global, fluidez verbal, velocidad psicomotora, FFEE y habilidades visuoespaciales)
Choe et al. (2016)	ECA; Intervención y seguimiento 52 semanas	N final = 74 Edad 40-95 Pacientes con EA leve- moderada de clínicas. Corea del Sur	Escitalopram (hasta 20mg/día) vs. placebo	Progresión EA: marcadores y pruebas de atrofia cerebral por RM y medidas cognitivas mediante ADAS-cog y MMSE.

Heath et al. (2018)	Cohorte prospectiva; Exposición 10 años y seguimiento 7,7 años	N final = 3059 Edad ≥ 65 Adultos mayores sin demencia. EE. UU.	Exposición a antidepresivos, (separa ISRS) vs. menor/no exposición	Incidencia de demencia EA Según diagnóstico clínico
Leng et al. (2018)	Cohorte perspectiva; seguimiento 5 años	N final = 1798 Edad ≥ 65 Mujeres mayores que viven en comunidad.	Uso de ISRS vs. otras clases de antidepresivos vs. no uso	Cambio en el rendimiento cognitivo medido por MMSE y TMT-B y aparición de DCL y demencia mediante diagnóstico clínico.
Mo et al. (2025)	Cohorte retrospectiva; seguimiento evolución registros 2007-2018	N final = 18740 N por estrato NR Edad estrato ≥ 78 Pacientes con demencia en registro nacional. Suecia	Uso de ISRS vs. otras clases de antidepresivos vs. no uso	Cambio en el rendimiento cognitivo medido por MMSE
Then et al. (2017)	Cohorte retrospectiva; seguimiento 9 años	N final = 29095 N por estrato NR	Uso de ISRS vs. otras clases de	Incidencia de demencia según registros y diagnósticos clínicos

		Edad estrato 45-64 y ≥ 65 Bases de datos nacional Taiwan	antidepresivos vs. no uso	
Wang et al. (2016)	Cohorte retrospectiva; Seguimiento de 5, 9 y 18 años.	N final = 3688 Edad ≥ 60 Adultos mayores ámbito comunitario y atención primaria EE. UU.	Uso de ISRS vs. otras clases de antidepresivos vs. no uso	Incidencia de demencia según diagnóstico clínico

Nota. Elaboración propia. DCL (Deterioro Cognitivo Leve), EA (Enfermedad de Alzheimer), ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale), MMSE (Mini-Mental State Examination), RM (Resonancia magnética), TMT-B (Trail Making Test B), ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative), NR (No Reportado).

Riesgo de sesgos de los estudios

Dado que los estudios incluidos presentan diseños diferentes, la valoración del riesgo de sesgo se realizó adaptando el procedimiento a cada tipo de estudio, empleando RoB 2 para los ensayos aleatorizados y ROBINS-I para los estudios no aleatorizados (Sterne et al., 2016; Sterne et al., 2019). En la *Tabla 4* se recoge, para cada artículo, la herramienta utilizada para la evaluación de los sesgos, el riesgo global de sesgo y los dominios principales en los que se identificaron posibles sesgos y en consecuencia limitaciones metodológicas.

Tabla 4. *Evaluación de sesgos de los estudios individuales.*

Autores	Herramienta	Riesgo de sesgo	Sesgos que aparecen
Bali et al. (2016)	ROBINS-I	Medio	Sesgos de confusión, selección de participantes y clasificación de participantes en las intervenciones.
Bartels et al. (2018)	ROBINS-I	Medio	Sesgos de confusión, selección de participantes y clasificación de participantes en las intervenciones
Carrière et al. (2017)	ROBINS-I	Bajo	Sesgos de confusión y clasificación de participantes en las intervenciones
Choe et al. (2016)	RoB 2	Medio	Falta de datos en los resultados
Heath et al. (2018)	ROBINS-I	Bajo	Sesgos de confusión y clasificación de participantes en las intervenciones
Leng et al. (2018)	ROBINS-I	Medio	Sesgos de confusión, selección de participantes y clasificación de participantes en las intervenciones
Mo et al. (2025)	ROBINS-I	Alto	Sesgos de confusión, clasificación de participantes en las intervenciones, falta de datos en los resultados y sesgos de medición de resultados
Then et al. (2017)	ROBINS-I	Medio	Sesgos de confusión y sesgos de medición de resultados

Wang et al. (2016)	ROBINS-I	Alto	Sesgos de confusión, clasificación de participantes en las intervenciones y sesgos de medición de resultados
--------------------	----------	------	--

Nota. Elaboración propia

Resultados de los estudios individuales

Los resultados de los estudios individuales se presentan en la *Tabla 5*, incluyendo para cada estudio el comparador, el desenlace cognitivo evaluado y la medida del efecto reportada), junto con su valor, el IC95% y el valor de p cuando está disponible. Además, se indica la dirección del efecto (mejoría, empeoramiento o ausencia de cambios).

Tabla 5. *Medidas del efecto de los artículos seleccionados.*

Autores	Comparador	Desenlace cognitivo	Medidas del efecto	Valor del efecto	Dirección
Bali et al. (2016)	Paroxetina vs. otros ISRS	Cambios cognitivos MDS Cognition Scale	Desenlace continuo, valor b (coeficiente de regresión, diferencia entre grupos)	b = 0.02; IC95% = -0.16 a 0.21 p = 0.808	Sin cambios (no significativo)
Bartels et al. (2018)	Uso ISRS vs. no uso vs. otros ISRS	Tiempo hasta conversión DCL a demencia Alzheimer	Desenlace tiempo hasta evento, Log-rank χ^2 (comparaciones curvas)	$\chi^2 = 14.34$ p = 0.0025 Tiempo medio: 1410 días (ISRS largo) vs. 496	Mejora (el uso ISRS retrasa la conversión)

				días (sin ISRS)	
Carrière et al. (2017)	Uso ISRS vs. no ISRS u otros	Cambio longitudinal en rendimiento cognitivo	Desenlace continuo, β coeficiente de regresión, interacción con el tiempo (ISRS $\times$ tiempo)	EE p = 0.31 IC95%: NR	Sin cambios (no significativo)
				Hipocampo (%): F = 0.51; p = 0.48; d = 0.20.	
		Progresión EA: atrofia con RM (primario) y medidas cognitivas (secundario)	Desenlace continuo, ANCOVA (F)	Cerebro total (%): F = 2.04; p = 0.16; d = 0.39.	Sin cambios (no significativo)
				Efectos numéricos en pruebas cognitivas NR solo “no significativo”	
Heath et al. (2018)	Alta exposición ISRS vs. baja	Incidencia de demencia EA	Desenlace tiempo hasta evento, HR	HR = 1.69;	Empeora (más riesgo)

	o no exposición			IC95% = 1.18 a 2.42; p: NR	
				MMSE (β): -1.09; IC95% NR	
Leng et al. (2018)	Uso ISRS vs. no uso	Cambio en MMSE y TM T-B; Aparición de DCL o demencia	Desenlace continuo, β (cambios en las pruebas); Desenlace dicotómico, OR (riesgo de DCL o demencia)	p = .007 TMT- B (β): 42.59; IC95% NR; p < .001. DCL/demenc ia (OR): 2.69; IC95% 1.64– 4.41 p = NR	Empeora (más declive en pruebas y mayor riesgo de DCL o demencia)
Mo et al. (2025)	ISRS vs. no uso	Cambio en el rendimiento cognitivo medido por MMSE (primario) y desarrollo demencia severa (Secundario)	Desenlace continuo, β (pruebas cognitivas) Desenlace tiempo hasta el evento, HR	β = -0.39 p < .001; HR = 1.35 p = NR	Empeora (más riesgo)
Then et al. (2017)	ISRS vs. No uso	Incidencia de demencia	Desenlace tiempo hasta el evento, HR	HR = 1.828; IC95% =	Empeora (más riesgo)

				1.225 a	
				2.728;	
				p = 0.003	
Wang et al. (2016)	ISRS vs. No uso	Incidencia de demencia.	Desenlace tiempo hasta el evento, HR	HR = 3.66; IC95% = 2.62 a 5.09; p: NR	Empeora (más riesgo)

Nota. Elaboración propia. DCL (Deterioro Cognitivo Leve), EA (Enfermedad de Alzheimer), ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale), MMSE (Mini-Mental State Examination), RM (Resonancia magnética), TMT-B (Trail Making Test B), HR (Hazard Ratio), OR (odds ratio), IC (Intervalo de Confianza), β (coeficiente beta), EE (error estandar), NR (No Reportado).

Resultados de la síntesis

La integración de los resultados se realizó mediante síntesis narrativa, sin metaanálisis, debido a la heterogeneidad clínica y metodológica entre estudios (poblaciones, comparadores, duración del seguimiento y desenlaces cognitivos empleados).

En total, se incluyeron nueve estudios con diseños heterogéneos, predominando los estudios de cohorte, prospectivos y retrospectivos, y un ensayo clínico aleatorizado (ECA). Tal como se recoge en la *Tabla 3*, las poblaciones analizadas abarcaron desde adultos mayores comunitarios sin demencia, hasta personas con DCL y pacientes con demencia/enfermedad de Alzheimer, con rangos de edad y tamaños muestrales variables según el estudio. Asimismo, la exposición evaluada incluyó tanto ISRS como clase e ISRS específicos, por ejemplo, paroxetina o escitalopram, comparándose frente a no uso, baja o no exposición u otros antidepresivos según el diseño.

En cuanto al riesgo de sesgo estuvo entre bajo y alto, predominando riesgo de sesgo medio, ya que dos estudios se clasificaron como bajo, cinco como medio y dos como alto, (véase *Tabla 4*). En general, en los estudios no aleatorizados se identificaron principalmente sesgos de confusión y de clasificación de participantes en las intervenciones, además de

sesgos de medición de resultados en algunos casos, mientras que en el ECA se señaló falta de datos en los resultados.

En cuanto a los resultados obtenidos en los diferentes estudios, se reportan resultados variados.

Respecto a los cambios en pruebas o escalas cognitivas (desenlaces continuos), los resultados fueron heterogéneos. En Bali et al. (2016), al comparar paroxetina frente a otros ISRS en residentes con depresión, no se observaron cambios significativos en la *Cognition Scale* (MDS) ($b = 0.02$; $p = 0.808$). En Carrière et al. (2017), en una cohorte comunitaria a largo plazo, tampoco se encontraron cambios significativos en el rendimiento cognitivo ($\beta = 0.011$; $p = 0.31$). En el ECA de Choe et al. (2016), el escitalopram frente a placebo en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) de leve a moderada no mostró cambios significativos en marcadores de atrofia (hipocampo: $p = 0.48$; cerebro total: $p = 0.16$) y los efectos numéricos en pruebas cognitivas no se reportaron, indicando únicamente ausencia de significación. Por el contrario, Leng et al. (2018) sí informó una dirección de empeoramiento: el uso de ISRS se asoció con peor evolución en la prueba *Mini-Mental State Examination* (MMSE) ($\beta = -1.09$; $p = .007$) y en *Trail Making Test B* (TMT-B) ($\beta = 42.59$; $p < .001$). De forma similar, Mo et al. (2025), en una cohorte nacional de pacientes con demencia, observó empeoramiento del rendimiento cognitivo medido por esta misma prueba MMSE ($\beta = -0.39$; $p < .001$).

Para la aparición de DCL o demencia (desenlace dicotómico), únicamente Leng et al. (2018) aportó este resultado, encontrando mayor riesgo en el grupo expuesto a ISRS (OR = 2.69), con dirección de empeoramiento.

En cuanto al tiempo hasta conversión de DCL a demencia tipo Alzheimer (tiempo hasta evento), Bartels et al. (2018) reportó diferencias significativas entre grupos (log-rank $\chi^2 = 14.34$; $p = 0.0025$), con un mayor tiempo medio hasta conversión en el grupo con uso

prolongado de ISRS (1410 días) frente al grupo sin ISRS (496 días), interpretándose como una dirección de mejoría al retrasar la conversión.

Respecto a la incidencia de demencia (tiempo hasta evento), tres estudios observacionales mostraron una dirección consistente hacia mayor riesgo asociado a exposición y uso de ISRS. Heath et al. (2018) encontró mayor riesgo de incidencia de demencia tipo EA (HR = 1.69). Then et al. (2017) también observó mayor riesgo de incidencia de demencia (HR = 1.828; $p = 0.003$). Por último, Wang et al. (2016) reportó también un aumento del riesgo (HR = 3.66). Así mismo, en el estudio Mo et al. (2025) se reportó un desenlace secundario de progresión del desarrollo de demencia severa mostrando una dirección de empeoramiento (HR = 1.35).

Como resumen de la presente síntesis, se observó que en cambios en pruebas o escalas cognitivas hubo 3 estudios con ausencia de cambios significativos y 2 estudios que reportaban empeoramiento. Además, en aparición de DCL y demencia, 1 estudio informó empeoramiento. Por último, en tiempo hasta conversión de DCL a demencia tipo Alzheimer, 1 estudio informó mejora; y en incidencia de demencia, 3 estudios informaron empeoramiento.

Sesgos de publicación

En el siguiente apartado se recoge en la *Tabla 6* el riesgo de sesgo debido a resultados faltantes (sesgo de publicación) donde se evaluó a nivel de síntesis, es decir por desenlace, tomando como referencia metodológica los principios de RoB 2 relacionados con “falta de datos en los resultados” y la selección de la información reportada (Sterne et al., 2019). La presente valoración se basó en el acceso de los resultados disponibles cuando algún dato no se encontró accesible en el texto se registró como “no reportado (NR)”, lo cual se consideró en este apartado.

Tabla 6 Evaluación del riesgo de sesgo por resultados faltantes por síntesis, sesgo de publicación.

Desenlace (síntesis)	Autores	Riesgo de sesgo debido a resultados faltantes	Justificación
Cambios en pruebas o escalas cognitivas (desenlace continuo: b/β/F)	Bali et al. (2016) Carrière et al. (2017) Choe et al. (2016) Leng et al. (2018) Mo et al. (2025).	Medio	En varios estudios constan datos como NR en información relevante del resultado como por ejemplo: IC95% NR en algunos β y efectos numéricos en pruebas cognitivas NR en un estudio, indicándose solo “no significativo”, lo que limita comprobar la totalidad de resultados reportados.
Aparición de DCL y/o demencia (desenlace dicotómico: OR)	Leng et al. (2018)	Bajo	El estimador principal (OR) y su IC95% están reportados, la p consta como NR, pero los resultados principales no dependen de información ausente crítica.
Tiempo hasta conversión DCL a demencia tipo Alzheimer (desenlace tiempo hasta	Bartels et al. (2018)	Bajo	El estudio reporta los estadísticos (χ^2 y p) y el tiempo medio.

evento: log-rank

χ^2)

Incidencia de demencia (desenlace tiempo hasta evento: HR).	Heath et al. (2018) Then et al. (2017) Wang et al. (2016).	Bajo	En los tres estudios se reporta HR e IC95%. En dos de ellos la p consta como NR, pero el efecto y su precisión están disponibles, por lo que los resultados principales no dependen de información ausente crítica.
Desarrollo de demencia severa (desenlace tiempo hasta evento: HR)	Mo et al. (2025).	Medio	El estimador principal (HR) está reportado, pero no consta IC95% y el valor de p figura como NR, lo que limita la comprobación completa del reporte del desenlace.

Nota. Elaboración propia. DCL (Deterioro Cognitivo Leve), EA (Enfermedad de Alzheimer), HR (Hazard Ratio), OR (odds ratio), IC (Intervalo de Confianza), β (coeficiente beta), NR (No Reportado).

Certeza de la evidencia

La certeza (o confianza) de la evidencia para cada desenlace se evaluó mediante el enfoque GRADE y queda recogida en la *Tabla 7* (Aguayo-Albasini et al., 2014; Kirmayr et al., 2021). Para cada desenlace se asignó una certeza inicial según el diseño del estudio (ECA: alta y estudios observacionales: baja) y se ajustó considerando principalmente el riesgo de sesgo identificado previamente recogido en la *Tabla 4* y, cuando procedía, factores que pueden aumentar la certeza como la presencia de un gradiente dosis–respuesta, que significa a mayor exposición acumulada al ISRS mayor riesgo del desenlace.

Tabla 7. *Certeza de la evidencia evaluada con GRADE (Aguayo-Albasini et al., 2014).*

Desenlace	Estudios	Certeza inicial	Ajuste principal aplicado	Certeza final
Cambios cognitivos medidos por escala (MDS)	Bali et al. (2016)	Baja (Estudio de cohorte)	Se mantiene (riesgo global de sesgo medio)	Baja
Tiempo hasta conversión de DCL a demencia Alzheimer	Bartels et al. (2018)	Baja (Estudio de cohorte)	Se mantiene (riesgo global de sesgo medio)	Baja
Cambio longitudinal en rendimiento cognitivo	Carrière et al. (2017)	Baja (Estudio de cohorte)	Se mantiene (riesgo global de sesgo bajo)	Baja
Progresión de EA medido por RM y medidas cognitivas	Choe et al. (2016)	Alta (ECA)	Baja nivel por riesgo de sesgos de publicación	Moderado
Incidencia de demencia (síntesis principal)	Heath et al. (2018) Then et al. (2017)	Baja (Estudio de cohorte)	Sube nivel por gradiente dosis respuesta:	Moderado
Incidencia de demencia	Wang et al. (2016)	Baja (Estudio de cohorte)	Baja de nivel por riesgo global de sesgo alto	Muy baja

Cambio en MMSE y TMT-B	Leng et al. (2018)	Baja (Estudio de cohorte)	Se mantiene (riesgo global de sesgo bajo)	Baja
Aparición de DCL o demencia (OR)	Leng et al. (2018)	Baja (Estudio de cohorte)	Se mantiene (riesgo global de sesgo bajo)	Baja
Cambio en MMSE y demencia severa	Mo et al. (2025)	Baja (Estudio de cohorte)	Baja de nivel por riesgo global de sesgo alto	Muy baja

Nota. Elaboración propia. DCL (Deterioro Cognitivo Leve), EA (Enfermedad de Alzheimer), ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale), MMSE (Mini-Mental State Examination), RM (Resonancia magnética), TMT-B (Trail Making Test B), ECA (Ensayo Clínico Aleatorizado), NR (No Reportado).

5. Discusión

Tal y como se ha descrito anteriormente, la presente revisión sistemática tuvo como objetivo analizar la evidencia científica disponible sobre la relación entre el uso prolongado de ISRS y el rendimiento cognitivo, con el fin de clarificar el estado actual de esta cuestión en este ámbito. En concreto, se buscó identificar la asociación entre la exposición a largo plazo a estos fármacos y los resultados cognitivos en población adulta y adulta mayor, sintetizar las alteraciones cognitivas descritas, el proceso de evaluación y los tiempos de seguimiento y medición reportados, así como analizar la mejoría o el empeoramiento de los desenlaces cognitivos según el comparador empleado.

En esta revisión se incluyeron nueve estudios que evaluaron esta asociación, mostrando una evidencia heterogénea según el desenlace analizado, la población estudiada y el comparador utilizado. Estas discrepancias deben interpretarse teniendo en cuenta el riesgo de sesgo observado en los estudios incluidos.

Asociación entre los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina y cognición

El primer objetivo de esta revisión fue identificar la asociación existente entre la exposición prolongada a ISRS y los resultados cognitivos y clínicos en población adulta y adulta mayor. Estos resultados muestran que la evidencia disponible es relativamente limitada y está compuesta principalmente por estudios observacionales, con solo un ensayo clínico aleatorizado incluido. A raíz de ello, se puede observar una tendencia en este campo de investigación, donde la mayoría de los datos proceden de cohortes longitudinales o análisis retrospectivos basados en registros sanitarios.

La predominancia de estudios observacionales tiene implicaciones importantes para la interpretación de los resultados y el análisis de la asociación existente entre la exposición a largo plazo de ISRS y los desenlaces cognitivos. Aunque este tipo de diseño permite analizar grandes muestras y periodos de seguimiento prolongados, también introduce limitaciones relacionadas con el análisis de causa y efecto (Quispe-Gutiérrez et al., 2020; Salazar et al., 2019). En este caso, la asociación entre uso de ISRS y resultados cognitivos puede estar influida por otros factores, como la presencia de depresión, comorbilidades médicas o características sociodemográficas que no siempre se pueden controlar completamente en los análisis estadísticos.

En conclusión, se puede observar un interés científico creciente en la posible relación entre tratamiento antidepresivo y la evolución cognitiva en los últimos años. Sin embargo, todavía existe una cantidad relativamente reducida de estudios que estén diseñados para evaluar y medir los efectos a largo plazo de los ISRS sobre la cognición en población adulta y adulta mayor.

Alteraciones cognitivas, proceso de evaluación y seguimiento

El segundo objetivo consistió en la síntesis de los desenlaces recogidos, el proceso de evaluación e instrumentos utilizados y el tiempo de medición reportado. A través de los resultados, se constató que los estudios incluidos evaluaron la cognición con desenlaces y medidas distintas, lo que dificultó la comparación entre trabajos. En la presente revisión, se recogen tanto medidas de cambio cognitivo mediante escalas específicas como evaluaciones longitudinales con pruebas de cognición global y funciones ejecutivas, además de desenlaces clínicos como incidencia de demencia, aparición de DCL y/o demencia y conversión de DCL a enfermedad de Alzheimer (véase la *Tabla 5*).

Asimismo, el tiempo de seguimiento y los momentos de medición fueron muy variables, desde 52 semanas y un año hasta seguimientos de varios años (5, 7, 7, 9, 10 y más), incluyendo un estudio donde se trabajó con tiempo hasta evento con un seguimiento medio aproximado de 691 días.

En conclusión, existe una diversidad en las alteraciones cognitivas medidas por los estudios incluidos, el proceso de evaluación y los instrumentos utilizados y los tiempos de seguimiento, que refleja la heterogeneidad metodológica existente en la literatura sobre ISRS y cognición. En consecuencia, estos resultados se deben interpretar teniendo en cuenta esta heterogeneidad, ya que pueden influir tanto en la dirección como en la comparación de los resultados entre los estudios incluidos.

Mejoría o empeoramiento de las alteraciones cognitivas según el comparador

El tercer objetivo específico consistió en analizar la mejoría o empeoramiento de los desenlaces cognitivos asociados al uso prolongado de ISRS según el comparador empleado. En este sentido, los resultados volvieron a mostrarse heterogéneos, aunque con una tendencia predominante. En los desenlaces de incidencia de demencia, la mayoría de los estudios incluidos apuntan a una asociación en dirección de empeoramiento, observándose un mayor

riesgo en personas expuestas a ISRS frente a sus comparadores. En cambio, cuando el desenlace fue el rendimiento en pruebas cognitivas, los resultados se distribuyeron entre una dirección de ausencia de cambios y empeoramiento, sin un patrón consistente. Además, en contraposición un estudio centrado en conversión de DCL a Alzheimer describió una dirección de mejora de la evolución, asociando el uso prolongado de ISRS con un retraso en la conversión a EA frente al comparador.

En cuanto al tipo de comparador, los estudios contrastaron la exposición a ISRS o una clase de ISRS principalmente con personas no expuestas, con otras clases de antidepresivos o, en un caso, compararon un ISRS concreto frente a otros ISRS. Esta variabilidad en el comparador se debe tener en cuenta debido a que puede influir en la dirección observada del desenlace cognitivo medido. Es por ello por lo que, la concentración principal de resultados se sitúa en la asociación con mayor riesgo de demencia, mientras que los resultados en pruebas cognitivas son más inconsistentes. Sin embargo, también se deben tener en cuenta para la valoración de la dirección de los resultados el riesgo de sesgo que presenta cada estudio incluido.

Vinculación con los Objetivos de Desarrollo Sostenible

Esta revisión puede situarse de forma general en el marco de la Agenda 2030, ya que aborda una cuestión relacionada con la salud mental, el tratamiento farmacológico y la evolución cognitiva en población adulta y adulta mayor (United Nations, 2015). Además, se trata de un tema con relevancia sanitaria por el amplio uso de los ISRS y por la necesidad de comprender mejor sus posibles efectos a largo plazo.

Es por ello por lo que se vincula, especialmente con el Objetivo de Desarrollo Sostenible (ODS) 3: Salud y bienestar, cuyo objetivo es garantizar una vida sana y promover el bienestar para todas las personas en todas las edades (United Nations, 2015). En este sentido, que esta revisión analiza el uso prolongado de inhibidores selectivos de la

recaptación de la serotonina y su posible asociación con la cognición en población adulta y adulta mayor, una cuestión estrechamente ligada a la salud mental, el envejecimiento y la calidad de vida.

Además, también puede vincularse de forma complementaria con el ODS 10: Reducción de las desigualdades, ya que disponer de evidencia sobre este tipo de tratamientos puede favorecer una atención más equitativa y sensible a las diferencias clínicas y contextuales de las personas que los reciben (United Nations, 2015).

Implicaciones prácticas

Las implicaciones prácticas de esta revisión deben interpretarse con prudencia, teniendo en cuenta tanto la relevancia clínica del uso de ISRS como las limitaciones de la evidencia disponible. En este sentido, los resultados permiten identificar algunas tendencias generales, aunque no establecer conclusiones definitivas sobre su efecto cognitivo a largo plazo.

En los estudios observacionales, los aspectos que más pueden influir en los resultados fueron, sobre todo, la confusión y la clasificación de los participantes. Esto significa que parte de las asociaciones observadas podrían estar afectadas por características de los participantes que influyen tanto en la probabilidad de recibir ISRS como en el riesgo cognitivo, o por cómo se define y registra el uso de los ISRS (Sterne et al., 2016). Aun así, el hecho de que la mayoría de los estudios no se clasifique como riesgo alto sugiere que, dentro de sus limitaciones, el conjunto de la evidencia puede aportar información útil para identificar tendencias generales, especialmente en contextos como este, donde los estudios que presentan más robustez metodológica como el ECA son escasos y es necesario considerar evidencia no aleatorizada (Boyko, 2013; Cuello-Garcia et al., 2022; Schünemann et al., 2023). El único ensayo clínico aleatorizado se valoró con riesgo medio por la falta de datos

en los resultados, lo que reduce su capacidad para asegurar la dirección de sus resultados.(Aguayo-Albasini et al., 2014; Sterne et al., 2019).

A partir de los resultados de esta revisión, se observa que todavía existen importantes preguntas sobre la relación entre el uso prolongado de ISRS y la evolución cognitiva. Por un lado, la evidencia disponible procede mayoritariamente de estudios observacionales, que puede aportar información para observar tendencias generales, pero dificulta establecer con claridad si las asociaciones observadas reflejan un posible efecto del tratamiento o si están influidas por factores relacionados. (Boyko, 2013; Cuello-Garcia et al., 2022; Quispe-Gutiérrez et al., 2020; Salazar F. et al., 2019; Schünemann et al., 2023). Por otro lado, en la presente revisión, también se muestra la heterogeneidad en los desenlaces evaluados, los instrumentos utilizados y los tiempos de seguimiento y el grupo amplio de edad recogido lo que puede limitar la comparación entre estudios y dificulta extraer conclusiones más firmes del uso de los ISRS y la evolución cognitiva a largo plazo.

Esta variabilidad en los resultados también puede entenderse por las diferencias entre los propios estudios incluidos. No todos evaluaron el mismo tipo de desenlace, ya que algunos se centraron en pruebas cognitivas y otros en desenlaces clínicos como DCL o demencia (véase *Tabla 5*). Del mismo modo, tampoco fue igual comparar personas expuestas frente a no expuestas que comparar ISRS con otros antidepresivos o con otros ISRS, incluyendo que la población que se ha recogido es amplia y que el motivo de prescripción de los ISRS no siempre fue homogéneo ni estuvo claramente especificado en todos los estudios (véase Apéndice). En conjunto, estos elementos ayudan a explicar por qué los resultados no muestran una dirección única y por qué su interpretación debe hacerse con cautela.

En términos prácticos la evidencia disponible resulta de más utilidad para señalar tendencias generales y para justificar una lectura prudente de los resultados que para establecer afirmaciones certeras sobre un efecto común en todos los pacientes. Esto cobra

especial importancia en población adulta y adulta mayor, donde la evolución cognitiva puede estar influida por múltiples factores y donde las diferencias entre estudios adquieren un peso relevante (Boyko, 2013; Cuello-Garcia et al., 2022; Quispe-Gutiérrez et al., 2020; Salazar et al., 2019; Schünemann et al., 2023).

Además, desde el punto de vista neurobiológico, esta interpretación también resulta coherente con lo expuesto en la introducción del trabajo. La serotonina participa en circuitos cerebrales relacionados no solo con el estado de ánimo, sino también con procesos como la atención, la memoria y otros aspectos del funcionamiento cognitivo (Álvarez, 2016; Pérez-Padilla et al., 2017; Robles Guerrero & Solorzano Bernita, 2022; David & Gardier, 2016; Shelton, 2018). A su vez, los ISRS producen cambios progresivos a nivel pre y postsináptico, por lo que sus efectos a largo plazo no tienen por qué expresarse de la misma manera en todos los casos (David & Gardier, 2016; Shelton, 2018). Esto puede ayudar a entender por qué en la literatura revisada aparecen resultados heterogéneos según la población estudiada, el desenlace evaluado o el tiempo de exposición, sin que ello permita establecer una dirección única de efecto.

En resumen, los resultados sugieren que se necesitan más investigaciones con diseños metodológicos sólidos, evaluaciones cognitivas comparables y seguimientos prolongados, que permitan clarificar la relación entre el uso de ISRS y los desenlaces cognitivos en población adulta y adulta mayor.

Limitaciones

Esta revisión presenta ciertas limitaciones que deben considerarse al interpretar los resultados.

En primer lugar, el número de estudios incluidos fue reducido, con un total de nueve artículos, lo que limita un análisis más amplio y una base robusta de evidencia.

Además, predominan los estudios observacionales, principalmente de cohorte, lo que reduce la capacidad para establecer relaciones causales claras entre la exposición a ISRS y los desenlaces cognitivos (Sterne et al., 2016). Por este motivo, la evaluación de la certeza mediante GRADE mostró, en la mayoría de los desenlaces, niveles bajos de evidencia, lo que obliga a interpretar estos resultados con cautela (Aguayo-Albasini et al., 2014; Cuello-García et al., 2022; Kirmayr et al., 2021).

Otra limitación relevante es la amplitud del criterio de edad utilizado. Aunque se priorizó la población adulta mayor, también se incluyeron estudios con personas adultas con el fin de no reducir todavía más la evidencia disponible, ya de por sí escasa sobre este tema. No obstante, esta amplitud puede introducir una mayor heterogeneidad en la muestra global de la revisión, ya que las características clínicas y el riesgo cognitivo no son equivalentes entre la población adulta más joven y la adulta mayor.

Del mismo modo, tampoco se restringió la inclusión a un único motivo de prescripción de los ISRS. Esta decisión se adoptó porque algunos estudios no especificaban claramente la causa de su uso y, en otros, dicha indicación era variable. Sin embargo, esta falta de uniformidad también supone una limitación, ya que el contexto clínico en el que se prescriben los ISRS puede influir en la interpretación de los resultados cognitivos observados.

Por último, la heterogeneidad entre los estudios incluidos en cuanto a desenlaces, instrumentos y tiempos de seguimiento dificultó la comparación directa entre trabajos e impidió extraer conclusiones más sólidas y homogéneas.

Prospectivas de futuro

Debido a la alta importancia clínica y sanitaria del uso de ISRS, especialmente por su amplio consumo, resulta fundamental seguir investigando este tema (AEMPS, s.f.; Ministerio de Sanidad, 2024). Los resultados de esta revisión sugieren, en términos generales, una

tendencia hacia un mayor riesgo cognitivo a medida que aumenta la exposición a estos fármacos, por lo que resulta necesario disponer de evidencia más sólida y robusta que permita aclarar con mayor precisión el posible impacto del consumo de ISRS prolongado sobre la salud en personas adultas y adultas mayores (Heath et al., 2018; Leng et al., 2018; Mo et al., 2025; Then et al., 2017; Wang et al., 2016). En este sentido, futuras investigaciones deberían priorizar diseños metodológicos más homogéneos, con un mejor control de factores de confusión y con criterios más claros en relación con la edad de las muestras, el motivo de prescripción y el tipo de comparador empleado, ya que estos aspectos pueden influir en la interpretación de los resultados y del mismo modo, sería conveniente utilizar evaluaciones cognitivas más comparables y seguimientos prolongados que permitan diferenciar mejor entre cambios en el rendimiento cognitivo y desenlaces clínicos como el deterioro cognitivo leve o la demencia (Boyko, 2013; Cuello-Garcia et al., 2022; Quispe-Gutiérrez et al., 2020; Salazar et al., 2019; Schünemann et al., 2023). Así, avanzar en esta línea permitiría comprender con mayor claridad la relación entre el uso prolongado de ISRS y los desenlaces cognitivos en población adulta y adulta mayor.

6. Conclusiones

En conclusión, esta revisión sistemática muestra que la evidencia disponible sobre la exposición prolongada a ISRS y los desenlaces cognitivos en población adulta y adulta mayor es todavía limitada y heterogénea. Aunque los resultados no fueron completamente uniformes, en términos generales se observó una tendencia hacia un mayor riesgo cognitivo y de demencia en varios de los estudios incluidos, especialmente en relación con exposiciones más prolongadas (Heath et al., 2018; Leng et al., 2018; Mo et al., 2025; Then et al., 2017; Wang et al., 2016). No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela debido al reducido número de estudios, al predominio de diseños observacionales y a la baja certeza de

la evidencia GRADE en la mayoría de los desenlaces (Aguayo-Albasini et al., 2014; Cuello-García et al., 2022; Sterne et al., 2016; Sterne et al., 2019). Aun así, dado que los ISRS son los antidepresivos más utilizados y su consumo es elevado, estos resultados refuerzan la relevancia clínica y científica de seguir investigando su posible impacto sobre la salud cognitiva.

7. Referencias

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (s.f.). *Panel de consumo de antidepresivos en España (visualización PowerBi)*. Recuperado el 1 de diciembre de 2025 de <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojNWRkYjFmY2MtYjZjNy00N2Y3LWI0MzItODk0NGM4NTQ5NmMwIiwidCI6IjJkM2I1MGUwLTZlZjQtNGViYy05MjQ2LTdkMW-NiYjc3MDg5YyIsImMiOjh9>
- Aguayo-Albasini, J. L., Flores-Pastor, B., & Soria-Aledo, V. (2014). Sistema GRADE: Clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cirugia Espanola*, 92(2), 82-88. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.08.002>
- Álvarez, E. (2016). Bases neuroquímicas de la depresión. Un modelo médico de la enfermedad depresiva. *Psiquiatría Biológica*, 23, 9-15. [https://doi.org/10.1016/S1134-5934\(17\)30048-9](https://doi.org/10.1016/S1134-5934(17)30048-9)
- Álvarez-Mon, M. A., Pereira, V., & Ortuño, F. (2017). Tratamiento de la depresión. *Medicine (Spain)*, 12(46), 2731-2742. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.12.001>
- American Psychiatric Association. (2022). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, text revision : DSM-5-TRTM*. American Psychiatric Association Publishing.
- Ampuero, E., Luarte, A., Flores, F. S., Soto, A. I., Pino, C., Silva, V., Erlandsen, M., Concha, T., & Wyneken, U. (2024). The multifaceted effects of fluoxetine treatment on cognitive functions. En *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 15). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1412420>

- Austin, M.-P., Mitchell, P., & Goodwin, G. M. (2001). Cognitive deficits in depression: Possible implications for functional neuropathology. *British Journal of Psychiatry*, 178(3), 200-206. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.3.200>
- Bartels, C., Wagner, M., Wolfsgruber, S., Ehrenreich, H., & Schneider, A. (2018). Impact of SSRI therapy on risk of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia in individuals with previous depression. *American Journal of Psychiatry*, 175(3), 232-241. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040404>
- Bortolato, B., Carvalho, A., & McIntyre, R. (2015). Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder: A State-of-the-Art Clinical Review. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 13(10), 1804-1818. <https://doi.org/10.2174/1871527313666141130203823>
- Boyko, E. J. (2013). Observational research--opportunities and limitations. *Journal of diabetes and its complications*, 27(6), 642-648. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2013.07.007>
- Brodrick, J. E., & Mathys, M. L. (2016). Antidepressant Exposure and Risk of Dementia in Older Adults with Major Depressive Disorder. *Journal of the American Geriatrics Society*, 64(12), 2517-2521. <https://doi.org/10.1111/jgs.14378>
- Butters, M. A., Becker, J. T., Nebes, R. D., Zmuda, M. D., Mulsant, B. H., Pollock, B. G., & Reynolds, C. F. (2000). Changes in Cognitive Functioning Following Treatment of Late-Life Depression. *American Journal of Psychiatry*, 157(12), 1949-1954. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.12.1949>
- Carrière, I., Norton, J., Farré, A., Wyart, M., Tzourio, C., Noize, P., Pérès, K., Fourrier-Réglat, A., Ritchie, K., & Ancelin, M. L. (2017). Antidepressant use and cognitive decline in community-dwelling elderly people – The Three-City Cohort. *BMC Medicine*, 15(1), 81. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0847-z>

Carvalho, A., Miskowiak, K., Hyphantis, T., Kohler, C., Alves, G., Bortolato, B., G. Sales, P., Machado-Vieira, R., Berk, M., & McIntyre, R. (2015). Cognitive Dysfunction in Depression – Pathophysiology and Novel Targets. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 13(10), 1819-1835.

<https://doi.org/10.2174/1871527313666141130203627>

Cochrane Effective Practice and Organisation of Care (EPOC). (2017). *Good practice data extraction from* [Plantilla en formato Word]. Cochrane. Recuperado el 24 de enero de 2026, de https://epoc.cochrane.org/sites/epoc.cochrane.org/files/uploads/Resources-for-authors2017/good_practice_data_extraction_form.doc

Consejo General de la Psicología de España (2025, agosto 29). *La OMS actualiza sus datos sobre trastornos de ansiedad y depresión*. <https://www.infocop.es/la-oms-actualiza-sus-datos-sobre-trastornos-de-ansiedad-y-depresion/>

Cuello-Garcia, C. A., Santesso, N., Morgan, R. L., Verbeek, J., Thayer, K., Ansari, M. T., Meerpohl, J., Schwingshackl, L., Katikireddi, S. V., Brozek, J. L., Reeves, B., Murad, M. H., Falavigna, M., Mustafa, R., Regidor, D. L., Alexander, P. E., Garner, P., Akl, E. A., Guyatt, G., & Schünemann, H. J. (2022). GRADE guidance 24 optimizing the integration of randomized and non-randomized studies of interventions in evidence syntheses and health guidelines. *Journal of clinical epidemiology*, 142, 200-208.

<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2021.11.026>

Czerwińska, A., & Pawłowski, T. (2020). Cognitive dysfunctions in depression – significance, description and treatment prospects. *Psychiatria Polska*, 54(3), 453-466.

<https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/105415>

David, D. J., & Gardier, A. M. (2016). Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive. *L'Encéphale*, 42(3), 255-263.

<https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.03.012>

De La Montaña Santos Carrasco, I., Carrasco, S., Santiago, O. M., Gonçalves Cerejeira, J. I., & Ruiz, C. A. (2022). *ANTIDEPRESIVOS Y COGNICIÓN EFFECT OF ANTIDEPRESSANTS ON COGNITION*. www.interpsiquis.com

Goveas, J. S., Hogan, P. E., Kotchen, J. M., Smoller, J. W., Denburg, N. L., Manson, J. E., Tummala, A., Mysiw, W. J., Ockene, J. K., Woods, N. F., Espeland, M. A., & Wassertheil-Smoller, S. (2012). Depressive symptoms, antidepressant use, and future cognitive health in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study. *International Psychogeriatrics*, 24(8), 1252-1264.
<https://doi.org/10.1017/S1041610211002778>

Gualtieri, C. T., & Morgan, D. W. (2008). The Frequency of Cognitive Impairment in Patients With Anxiety, Depression, and Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(7), 1122-1130. <https://doi.org/10.4088/JCP.v69n0712>

Gutiérrez-Abejón, E., Pedrosa-Naudín, M. A., Fernández-Lázaro, D., & Alvarez, F. J. (2023). Medication economic burden of antidepressant non-adherence in Spain. *Frontiers in Pharmacology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1266034>

Heath, L., Gray, S. L., Boudreau, D. M., Thummel, K., Edwards, K. L., Fullerton, S. M., Crane, P. K., & Larson, E. B. (2018). Cumulative Antidepressant Use and Risk of Dementia in a Prospective Cohort Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(10), 1948-1955. <https://doi.org/10.1111/jgs.15508>

Hernández, H. C., Coronel, P. L., Aguilar, J. C., & Rodríguez, E. C. (2016). Neurobiology of major depression and its pharmacological treatment. *Salud Mental*, 39(1), 47-58.
<https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2015.067>

Herrman, H., Patel, V., Kieling, C., Berk, M., Buchweitz, C., Cuijpers, P., Furukawa, T. A., Kessler, R. C., Kohrt, B. A., Maj, M., McGorry, P., Reynolds, C. F., Weissman, M. M., Chibanda, D., Dowrick, C., Howard, L. M., Hoven, C. W., Knapp, M., Mayberg, H. S.,

- ... Wolpert, M. (2022). Time for united action on depression: a Lancet–World Psychiatric Association Commission. En *The Lancet* (Vol. 399, Número 10328, pp. 957-1022). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02141-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02141-3)
- Higgins, J. P. T., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., & Sterne, J. A. C. (2019). Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial [Última actualización: octubre de 2019]. En J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, & V. A. Welch (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Versión 6.5). Cochrane. Recuperado el 26 de enero de 2026, de <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-08>
- Higgins, J. P. T., Li, T., & Deeks, J. J. (2023). Chapter 6: Choosing effect measures and computing estimates of effect [Última actualización: agosto de 2023]. En J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, & V. A. Welch (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Versión 6.5). Cochrane. Recuperado el 25 de enero de 2026, de <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-06>
- Kennedy, S. H., & Ceniti, A. K. (2018). Unpacking Major Depressive Disorder: From Classification to Treatment Selection. *Canadian Journal of Psychiatry*, 63(5), 308-313. <https://doi.org/10.1177/0706743717748883>
- Kirmayr, M., Quilodrán, C., Valente, B., Loezar, C., Garegnani, L., & Franco, J. V. A. (2021). The GRADE approach, Part 1: how to assess the certainty of the evidence. *Medwave*, 21(2). <https://doi.org/10.5867/medwave.2021.02.8109>
- Lan, Z., Tachibana, R. O., & Kanno, K. (2023). Chronic exposure of female mice to selective serotonin reuptake inhibitors during lactation induces vocal behavior deficits in pre-weaned offspring. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 230, 173606. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2023.173606>

- Lee, C. W.-S., Lin, C.-L., Sung, F.-C., Liang, J.-A., & Kao, C.-H. (2016). Antidepressant Treatment and Risk of Dementia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 77(01), 117-122. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m09580>
- Leng, Y., Diem, S. J., Stone, K. L., & Yaffe, K. (2018). Antidepressant Use and Cognitive Outcomes in Very Old Women. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 73(10), 1390-1395. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx226>
- Li, T., Higgins, J. P. T., & Deeks, J. J. (2019). Chapter 5: Collecting data. En J. P. T. Higgins, J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. J. Page, & V. A. Welch (Eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Versión 6.5). Cochrane. Recuperado el 25 de enero de 2026, de <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-05>
- Ministerio de Sanidad. (2024, marzo). *Consumo de antidepresivos, ansiolíticos e hipnóticos y sedantes* (Info BDCAP, nº 12). Base de Datos Clínicos de Atención Primaria (BDCAP), Sistema de Información del SNS <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/home.htm>
- Mo, M., Abzhandadze, T., Hoang, M. T., Sacuiu, S., Jurado, P. G., Pereira, J. B., Naia, L., Kele, J., Maioli, S., Xu, H., Eriksdotter, M., & Garcia-Ptacek, S. (2025). Antidepressant use and cognitive decline in patients with dementia: a national cohort study. *BMC Medicine*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-025-03851-3>
- Moraros, J., Nwankwo, C., Patten, S. B., & Mousseau, D. D. (2017). The association of antidepressant drug usage with cognitive impairment or dementia, including Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Depression and Anxiety*, 34(3), 217-226. <https://doi.org/10.1002/da.22584>

Mossello, E., Boncinelli, M., Caleri, V., Cavallini, M. C., Palermo, E., Di Bari, M., Tilli, S., Sarcone, E., Simoni, D., Biagini, C. A., Masotti, G., & Marchionni, N. (2008). Is Antidepressant Treatment Associated with Reduced Cognitive Decline in Alzheimer's Disease? *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25(4), 372-379.
<https://doi.org/10.1159/000121334>

National Institutes of Health. (2023, septiembre 21). *Antidepresivos comúnmente recetados y cómo obran*. MedlinePlus Magazine
<https://magazine.medlineplus.gov/es/artículo/antidepresivos-comunmente-recetados-y-como-obran>

Oliva, A., Moreno, V., Sapino, M., Dévora, S., & Abdala-Kuri, S. (2025). Antidepressant use in the Canary Islands (Spain): a retrospective study of provincial, island and municipal trends and associated factors. *Frontiers in Pharmacology*, 16.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1511936>

Organización Mundial de la Salud. (2025, agosto 29). *Depresión*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. En *BMJ* (Vol. 372). BMJ Publishing Group.
<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... McKenzie, J. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration:

- Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. En *The BMJ* (Vol. 372). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
- Pan, Z., Grovu, R. C., Cha, D. S., Carmona, N. E., Subramaniapillai, M., Shekotikhina, M., Rong, C., Lee, Y., & McIntyre, R. S. (2018). Pharmacological Treatment of Cognitive Symptoms in Major Depressive Disorder. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 16(8). <https://doi.org/10.2174/1871527316666170919115100>
- Pérez-Padilla, E. A., Cervantes-Ramírez, V. M., Hijuelos-García, N. A., Pineda-Cortes, J. C., & Salgado-Burgos, H. (2017). Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión mayor. *REVISTA BIOMÉDICA*, 28(2). <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v28i2.557>
- Quispe-Gutiérrez, A. M., Porta-Quinto, T., Maita, Y. A., & Sedano, C. A. (2020). Serie de Redacción Científica: Estudio de Cohortes. *Revista del Cuerpo Médico del HNAAA*, 13(3), 333-338. <https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2020.133.751>
- Robles Guerrero, K. J., & Solorzano Bernita, R. E. (2022). Neurobiología del trastorno depresivo mayor. *Revista Vive*, 5(15), 819-827. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v5i15.190>
- Saczynski, J. S., Rosen, A. B., McCammon, R. J., Zivin, K., Andrade, S. E., Langa, K. M., Vijan, S., Pirraglia, P. A., & Briesacher, B. A. (2015). Antidepressant Use and Cognitive Decline: The Health and Retirement Study. *The American Journal of Medicine*, 128(7), 739-746. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.01.007>
- Salazar F., P., Manterola, C., Quiroz S., G., García M., N., Otzen H., T., Mora V., M., & Duque P., G. (2019). Estudios de cohortes. 1ª parte. Descripción, metodología y aplicaciones. *Revista de Cirugía*, 71(5). <https://doi.org/10.35687/s2452-45492019005431>
- Schünemann, H. J., Brennan, S., Akl, E. A., Hultcrantz, M., Alonso-Coello, P., Xia, J., Davoli, M., Rojas, M. X., Meerpohl, J. J., Flottorp, S., Guyatt, G., Mustafa, R. A.,

- Langendam, M., & Dahm, P. (2023). The development methods of official GRADE articles and requirements for claiming the use of GRADE – A statement by the GRADE guidance group. *Journal of Clinical Epidemiology*, 159, 79-84.
<https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.05.010>
- Shelton, R. C. (2018). Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. En M. Macaluso & S. Preskorn (Eds.), *Antidepressants. Handbook of Experimental Pharmacology: Vol 250* (pp. 145-180). Springer, Cham. . https://doi.org/10.1007/164_2018_164
- Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H. Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., ... Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*, 366. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>
- Sterne, J. A., Hernán, M. A., Reeves, B. C., Savović, J., Berkman, N. D., Viswanathan, M., Henry, D., Altman, D. G., Ansari, M. T., Boutron, I., Carpenter, J. R., Chan, A. W., Churchill, R., Deeks, J. J., Hróbjartsson, A., Kirkham, J., Jüni, P., Loke, Y. K., Pigott, T. D., ... Higgins, J. P. (2016). ROBINS-I: A tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Online)*, 355.
<https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>
- Then, C. K., Chi, N. F., Chung, K. H., Kuo, L., Liu, K. H., Hu, C. J., Shen, S. C., & Lin, Y. K. (2017). Risk analysis of use of different classes of antidepressants on subsequent dementia: A nationwide cohort study in Taiwan. *PLoS ONE*, 12(4).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175187>
- United Nations. (2015). *Transforming our world: The 2030 Agenda for Sustainable Development* (A/RES/70/1).

U.S National Library of Medicine. (2025, marzo 26). *Antidepresivos*. MedlinePlus.

<https://medlineplus.gov/spanish/antidepressants.html>

Vergel Hernández, J., & Barrera Robledo, M. E. (2021). Manejo del trastorno depresivo ¿Qué tratamiento elegir? *Revista Médica de Risaralda*, 27(1).

<https://doi.org/10.22517/25395203.24637>

Wang, C., Gao, S., Hendrie, H. C., Kesterson, J., Campbell, N. L., Shekhar, A., & Callahan, C. M. (2016). Antidepressant Use in the Elderly Is Associated With an Increased Risk of Dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 30(2), 99-104.

<https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000103>

Apéndice

Tabla A1. *Lista de datos 1*

Autores y años	Diseño del Estudio	Objetivo	Participantes	Exposición ISRS y comparador
Bali et al. (2016)	Cohorte retrospectiva en residencias	Evaluar el riesgo de deterioro cognitivo asociado al uso de paroxetina	N final = 1081 Edad ≥ 65 Residentes con depresión. EE. UU..	Paroxetina vs. otros ISRS
Bartels et al. (2018)	Cohorte prospectiva	Evaluar el impacto del tratamiento con ISRS sobre biomarcadores (LCR) y sobre la progresión de DCL a demencia por Alzheimer en personas con depresión previa.	N final = 438 Edad 55-90 Datos ADNI, parte de la muestra DCL EE. UU y Canadá	No depresión no uso de antidepresivos vs. depresión usando ISRS vs. depresión no usando ISRS vs. depresión usando otros antidepresivos.
Carrière et al. (2017)	Cohorte prospectiva comunitaria	Examinar el efecto del tratamiento antidepresivo sobre el rendimiento	N final = 7381 Edad ≥ 65 Adultos mayores comunitarios. Francia	Uso de ISRS vs. otras clases de antidepresivos vs. no uso

		cognitivo durante 10 años.		
		Evaluar si escitalopram enlentece la progresión en Alzheimer leve-moderado y su efecto en cognición y síntomas neuropsiquiátricos.		
Choe et al. (2016)	ECA		N final = 74 Edad 40-95 Pacientes con EA leve-moderada de clínicas. Corea del Sur	Escitalopram (hasta 20mg/día) vs. placebo
Heath et al. (2018)	Cohorte prospectiva	Determinar si el uso de antidepresivos se asocia a riesgo de demencia.	N final = 3059 Edad ≥ 65 Adultos mayores sin demencia. EE. UU.	Exposición a antidepresivos, (separa ISRS) vs. menor/no exposición
Leng et al. (2018)	Cohorte perspectiva	Examinar asociación entre uso de antidepresivos y declive cognitivo y DCL en mujeres muy mayores.	N final = 1798 Edad ≥ 65 Mujeres mayores que viven en comunidad.	Uso de ISRS vs. otras clases de antidepresivos vs. no uso
Mo et al. (2025)	Cohorte retrospectiva	Investigar la asociación entre	N final = 18740	Uso de ISRS vs. otras clases de

		antidepresivos y declive cognitivo en demencia y riesgo de demencia grave, según clase, fármaco y dosis.	N por estrato NR Edad estrato ≥ 78 Pacientes con demencia en registro nacional. Suecia	antidepresivos vs. no uso
Then et al. (2017)	Cohorte retrospectiva	Analizar la asociación entre uso de antidepresivos, por clases y demencia posterior.	N final = 29095 N por estrato NR Edad estrato 45-64 y ≥ 65 Bases de datos nacional Taiwan	Uso de ISRS vs. otras clases de antidepresivos vs. no uso
Wang et al. (2016)	Cohorte retrospectiva	Explorar la asociación entre uso de antidepresivos e incidencia de demencia en una cohorte longitudinal observacional de mayores en atención primaria.	N final = 3688 Edad ≥ 60 Adultos mayores ámbito comunitario y atención primaria EE. UU.	Uso de ISRS vs. otras clases de antidepresivos vs. no uso

Nota. Elaboración propia .DCL (Deterioro Cognitivo Leve), EA (Enfermedad de Alzheimer), ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale), MMSE (Mini-Mental State Examination), RM (Resonancia magnética), TMT-B (Trail Making Test B), ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative), NR (No Reportado).

Tabla A2. *Lista de datos 2*

Au- tores	Segui- miento	Desenlace cognitivo	Resultados y estadísticos	Riesgo de Sesgos	Transparencia
Bali et al. (2016)	Segui- miento 1 año	Cambio en el rendimiento cognitivo medida con MDS “Cognition Scale”	b = 0.02 IC95% = -0.16 a 0.21 p = 0.808. Sin cambios (no significativo)	Medio	Financiación AHRQ (R01HS021264); Conflicto de interés ninguno
Bartels et al. (2018)	Segui- miento hasta el desarro- llo del evento prome- dio 691 días.	Conversión de DCL a demencia tipo Alzheimer	$\chi^2 = 14.34$; p = 0.0025; tiempo medio: 1410 días (ISRS largo) vs. 496 días (sin ISRS). Mejora (el uso ISRS retrasa la conversión)	Medio	Financiación y soporte de datos: ADNI (NIH U01AG024904) y DOD ADNI (W81XWH-12-2- 0012); Conflicto de interés NR
Carrière et al. (2017)	Segui- miento hasta 10 años	Cambio longitudinal en rendimiento cognitivo (cognición global, fluidez verbal, velocidad	$\beta = 0.011$ (EE 0.011) p = 0.31 IC95%: NR. Sin cambios (no significativo)	Bajo	Estudio 3C (acuerdo Inserm– Univ. Bordeaux II–Sanofi-Aventis y otros apoyos institucionales); Conflicto de interés: ninguno

		psicomotora, FFEE y habilidades visuoespaciales)			
Choe et al. (2016)	Inter- vención y segui- miento 52 semanas	Progresión EA: marcadores y pruebas de atrofia cerebral por RM y medidas cognitivas mediante ADAS-cog y MMSE.	Hipocampo (%): F = 0.51; p = 0.48; d = 0.20. Cerebro total (%): F = 2.04; p = 0.16; d = 0.39. Sin cambios (no significativo)	Medio	Financiación: Lundbeck A/S y MIST de Corea (Corea; NRF- 2014M3C7A104 6042); Conflicto de interés: ninguno
Heath et al. (2018)	Expo- sición 10 años y seguí- miento 7,7 años	Incidencia de demencia EA Según diagnóstico clínico	HR = 1.69; IC95% = 1.18 a 2.42; p: NR Empeora (más riesgo)	Bajo	Financiación NIA/NIH (U01AG006781, etc.) y otros apoyos institucionales y donaciones; Conflicto de interés: ninguno
Leng et al. (2018)	Segui- miento 5 años	Cambio en el rendimiento cognitivo medido por MMSE y TMT- B y aparición de	MMSE (β): -1.09; IC95% NR p = .007 TMT- B (β): 42.59; IC95% NR; p < .001.	Medio	Financiado por NIH/NIA; Conflicto de interés: ninguno.

		DCL y demencia mediante diagnóstico clínico.	DCL/demencia (OR): 2.69; IC95% 1.64–4.41 p = NR Empeora (más declive en pruebas y mayor riesgo de DCL o demencia)		
Mo et al. (2025)	Seguimiento evolucion registros 2007-2018	Cambio en el rendimiento cognitivo medido por MMSE	$\beta = -0.39$; p < .001; HR = 1.35 p = NR Empeora (más riesgo)	Alto	Financiación abierta Karolinska, Swedish Research, Council, Strategic Research Area Neuroscience KI foundations, etc.; Conflicto de interés: ninguno.
Then et al. (2017)	Seguimiento 9 años	Incidencia de demencia según registros y diagnósticos clínicos	HR = 1.828; IC95% = 1.225 a 2.728; p = 0.003 Empeora (más riesgo)	Medio	Financiación NSC MOST de Taiwán y subvenciones; Conflicto de interés NR
Wang et al. (2016)	Seguimiento de 5, 9 y 18 años.	Incidencia de demencia según diagnóstico clínico	HR = 3.66; IC95% = 2.62 a 5.09; p: NR	Alto	Financiación NIH (R24 MH080827, K24 AG024078, R01 AG019181,

Empeora (más
riesgo)

P30 AG10133);
Conflicto de
interés: ninguno.

Nota. Elaboración propia. DCL (Deterioro Cognitivo Leve), EA (Enfermedad de Alzheimer), ADAS-cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale–Cognitive Subscale), MMSE (Mini-Mental State Examination), RM (Resonancia magnética), TMT-B (Trail Making Test B), AHRQ (Agency for Healthcare Research and Quality) ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative), DOD (Department of Defense), NIH (National Institutes of Health), NIA (National Institute on Aging), MSIT (Ministry of Science and ICT), NRF (National Research Foundation of Korea), R01 (Research Project Grant), NSC (National Science Council), MOST (Ministry of Science and Technology), HR (Hazard Ratio), OR (odds ratio), IC (Intervalo de Confianza), β (coeficiente beta), EE (error estandar), NR (No Reportado).