

Depresión y riesgo de demencia. Una revisión actualizada de la bibliografía

Patricia Gracia-García, Concepción de-la-Cámara Izquierdo, Raúl López-Antón, Juan Francisco Roy, Antonio Lobo-Satué

Introducción. La demencia y la depresión en la edad geriátrica suponen un importante problema de salud pública y ambas condiciones están relacionadas. Numerosos estudios analizan la depresión como un potencial factor de riesgo de demencia, pero arrojan resultados inconsistentes.

Objetivo. Realizar una revisión bibliográfica actualizada de los estudios prospectivos, en población general, que analizan la depresión como factor de riesgo de deterioro cognitivo o demencia.

Desarrollo. Encontramos estudios que observan una asociación significativa entre depresión y deterioro cognitivo o demencia incidente y otros cuyos resultados son negativos. Además, en la mayoría de los estudios con resultados positivos, la asociación es significativa sólo para algunas características específicas de la depresión (p. ej., gravedad) o de los sujetos estudiados. La inconsistencia en los resultados puede ser consecuencia de múltiples factores: el diseño del estudio, la variación en la duración del seguimiento y la disparidad de criterios empleados en el diagnóstico de depresión y deterioro cognitivo o demencia.

Conclusiones. Dada la inconsistencia de resultados en la bibliografía, son necesarios nuevos estudios epidemiológicos que utilicen muestras representativas y criterios diagnósticos con validez clínica, tanto para la depresión como para la demencia. El estudio de las características de depresión que se asocian con mayor riesgo de demencia permitiría conocer mejor los mecanismos etiopatogénicos de la asociación entre ambos trastornos. Por el momento, no existen estudios que avalen un potencial efecto preventivo del tratamiento de la depresión sobre el riesgo de demencia incidente.

Palabras clave. Ancianos. Comunidad. Demencia. Depresión. Estudios prospectivos. Revisión.

Introducción

La prevalencia de depresión mayor en la población general anciana se estima del 1-5%, y de depresión menor, del 4-13% [1,2]. Además, aproximadamente un 15% de los ancianos de la comunidad sufren síntomas depresivos clínicamente significativos que no cumplen los criterios diagnósticos de depresión establecidos por los sistemas de clasificación internacional, fenómeno referido por algunos autores como 'depresión subsindrómica' [2,3].

La bibliografía muestra un peor pronóstico para los ancianos deprimidos con respecto a los no deprimidos. En un estudio comunitario realizado en la ciudad de Zaragoza (estudio Zaragoza) [4], el 40% de los sujetos deprimidos fallecían tras 4,5 años de seguimiento y sólo un 20-35% de los supervivientes permanecían libres de morbilidad psiquiátrica (depresión, demencia u otro diagnóstico psicopatológico). Estos resultados coinciden con los hallazgos de estudios realizados en otros países europeos [5,6]. Asimismo, la depresión subsindrómica en ancianos se asocia con deterioro funcional y mayor gravedad

de la enfermedad médica, y puede evolucionar hacia una depresión mayor [7,8], por lo que algunos autores sugieren que se le debería asignar tanta importancia como al diagnóstico de depresión mayor [8].

Por otra parte, varios estudios en población general [4,9] y en el ámbito de la atención primaria [9] concluyen que frecuentemente la depresión en esta población no se diagnostica y no recibe un tratamiento adecuado. Estos hallazgos podrían tener implicaciones respecto al pronóstico desfavorable de la depresión en los ancianos y enfatizan la importancia de una mayor concienciación respecto a su diagnóstico y tratamiento.

Otro punto clave en la definición de la depresión geriátrica es la distinción entre los sujetos que experimentaron episodios depresivos antes de los 65 años y aquellos en los que el primer episodio se presentó después [3]. No obstante, los estudios de depresión en el anciano no refieren sistemáticamente la proporción de casos de aparición temprana y tardía, y no existe un criterio uniforme con respecto a la edad a partir de la cual se considera depresión tardía. En lo que sí hay consenso es en

Centro de Salud Mental de Calatayud; Hospital Ernest Lluch; Calatayud, Zaragoza (P. Gracia-García). Servicio de Psiquiatría; Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa; CIBERSAM (C. de-la-Cámara Izquierdo, A. Lobo Satué). Departamento de Psicología y Sociología; Universidad de Zaragoza; CIBERSAM (R. López-Antón, J.F. Roy); Zaragoza, España.

Correspondencia:

Dra. Patricia Gracia García. Centro de Salud Mental de Calatayud. Paseo Cortes de Aragón, 29. E-50300 Calatayud (Zaragoza).

E-mail:

pgraciagarcia@yahoo.es

Conflictos de intereses:

P.G.G. ha recibido becas de formación de Janssen y AstraZeneca, honorarios de AstraZeneca, Lilly y Rovi, y ayudas para la asistencia a congresos científicos de Lilly, Almirall, Lundbeck, Rovi, Pfizer y Janssen. C.C.I. ha recibido ayudas para asistir a congresos científicos de Janssen-Cilag, Almirall, Lilly, Lundbeck y AstraZeneca. A.L.S. ha sido asesor de Janssen y ha recibido honorarios o ayudas para la asistencia a congresos científicos de Lilly y Bial. Ninguna de estas actividades está relacionada con el presente artículo. R.L.A. y J.F.R. declaran no tener relaciones económicas con interés comercial.

© 2015 Psicogeriatría

que existen diferentes factores de riesgo y diversas formas de presentación entre ambas [3].

La prevalencia de depresión mayor en pacientes con demencia tipo Alzheimer (DTA) es del 17%, y en demencias subcorticales, incluso mayor [1]. Por otro lado, una elevada proporción (18-57%) de ancianos con depresión presenta un deterioro cognitivo de forma concurrente (demencia reversible o pseudodemencia), que puede persistir tras la remisión de los síntomas depresivos [10]. El solapamiento entre demencia y depresión puede tener otras implicaciones nosológicas y etiopatogénicas.

El metaanálisis más completo y reciente que analiza la depresión como factor de riesgo de DTA [11] concluye que las personas con historia de depresión tienen más probabilidad de sufrir DTA en edades avanzadas: *odds ratio* (OR) de 2,03 (intervalo de confianza al 95%, IC 95% = 1,73-2,38) en estudios de casos y controles y OR de 1,90 (IC 95% = 1,55-2,33) en estudios prospectivos. Concluye, además, que el período entre ambos diagnósticos se relaciona, de forma directa y significativa, con el riesgo de desarrollar DTA. Este hallazgo es consistente con la hipótesis de que la depresión es un factor de riesgo de DTA, y no sólo un pródromo de la enfermedad.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada de los estudios que analizan el efecto de la depresión como factor de riesgo de demencia. Realizamos la búsqueda de artículos en la base de datos PubMed, utilizando los términos incluidos en la lista MeSH (*Medical Subject Headings*): '*depressive disorder*' y '*dementia*', y limitando la búsqueda a estudios referidos a población mayor de 65 años y publicados en las revistas clínicas más relevantes (*core clinical journals*). Seleccionamos de todos ellos los estudios prospectivos que consideran el diagnóstico de depresión en el estudio de base y la incidencia de deterioro cognitivo o demencia a lo largo del seguimiento, basados a su vez en muestras de población general. Se descartaron los estudios retrospectivos y los realizados en otro tipo de muestras porque si bien aportan resultados interesantes respecto a la relación entre depresión y demencia, el diseño de los estudios prospectivos tiene validez única para la detección de potenciales factores de riesgo de demencia.

Para facilitar la organización de la bibliografía revisada, clasificaremos los estudios según se refieren a deterioro cognitivo, demencia por cualquier causa o DTA. En cada apartado, señalaremos los estudios que incluyen el análisis de diversas características clínicas y evolutivas de la depresión: depresión subsindrómica, tipo de depresión, historia

de depresión previa, utilización de tratamiento antidepressivo y cronicidad de la depresión.

Depresión y riesgo de deterioro cognitivo

La tabla I resume las principales características y resultados de los estudios que miden la relación entre depresión y deterioro cognitivo. Algunos de los estudios publicados evalúan como variable resultado síntomas y medidas de función cognitiva, siendo la más empleada la puntuación del examen cognitivo minimental (ECMM) [12], y no un diagnóstico clínico. En general, los estudios examinados que miden la correlación entre puntuación en escalas sintomáticas de depresión y la puntuación ECMM, tras un intervalo mínimo de tres años, no obtienen resultados significativos [12-15]. Sin embargo, estudios que incluyen muestras más amplias y toman como variable resultado una disminución determinada del rendimiento en los tests de función cognitiva respecto al punto de partida, observan un incremento de riesgo de deterioro cognitivo entre 1,6 y 2,4 veces mayor [16-18], aunque en algunos de ellos los resultados significativos quedan restringidos a sujetos con menor rendimiento cognitivo basal [16]. El estudio de Dufouil et al [19] tampoco obtiene asociación significativa entre síntomas depresivos y deterioro cognitivo, pero el tamaño de la muestra es menor que en los anteriores y el criterio de deterioro cognitivo resulta más restrictivo. Ningún estudio obtiene diferencias significativas para intervalos superiores a seis años [15,16].

En nuestra revisión, encontramos tres estudios que emplean criterios clínicos estandarizados para el diagnóstico de deterioro cognitivo [20-22], que observan un incremento de riesgo de deterioro cognitivo leve del 1,25 al 2,09 para pacientes con síntomas depresivos, significativo en los estudios de Barnes et al [20] y Goveas et al [22], pese a que los resultados se basan en intervalos de seguimiento superiores (5-6 años) respecto al estudio de Panza et al [21] (3,5 años).

Ninguno de los estudios revisados se refiere específicamente a formas de depresión subsindrómica. Sin embargo, dos estudios consideran formas de depresión leves, definidas con la presencia de tres a siete síntomas en las escalas sintomáticas de depresión utilizadas [17,20]. Ambos estudios concluyeron que la presencia de depresión leve se asociaba con un incremento de riesgo de deterioro cognitivo, con índices de riesgo intermedios entre los sujetos no deprimidos y las formas de depresión con mayor número de síntomas.

Tabla I. Depresión y riesgo de deterioro cognitivo: estudios prospectivos en población general.

	Años	Muestra	Diagnóstico de depresión	Diagnóstico de deterioro cognitivo	Resultados
Dufouil et al [19]	3	1.600	CES-D > 16 (hombres) CES-D > 22 (mujeres)	Disminución ECMM \geq 5	RR = 0,8 (IC 95% = 0,3-2,1)
Henderson et al [13]	3,6	1.045	CIE-10 o DSM-IV	Puntuación ECMM	Correlación no significativa (n.s.)
Bassuk et al [16]	12	2.812	CES-D \geq 16	Disminución nivel SPMSQ (sujetos rendimiento medio)	OR (6 años) = 2,4 (IC 95% = 1,33-4,34) OR (12 años) = 1,65 (IC 95% = 0,62-4,38)
Yaffe et al [17]	4	5.781	GDS-15 (0-2, 3-5, + 6 síntomas)	Disminución ECMM \geq 3	OR (CES-D 3-5) = 1,6 (IC 95% = 1,2-2,1) OR (CES-D + 6) = 2,1 (IC 95% = 1,4-3,1)
Geerlings et al [18]	3,1	2.399	CES-D \geq 16, puntuación CES-D	Disminución ECMM \geq 3	OR (CES-D > 16) = 1,83 (IC 95% = 0,93-3,60) OR (punto CES-D) = 1,05 (IC 95% = 1,02-1,08)
Comijs et al [14]	3	641	Puntuación CES-D	Puntuación ECMM	$r = 0,00$ (n.s)
Vinkers et al [12]	4	415	Puntuación GDS-15	Puntuación ECMM	$r = -0,01$ (n.s)
Ganguli et al [15]	12	1.265	CES-D \geq 5	Puntuación ECMM	$r = 0,016$ (n.s)
Barnes et al [20]	6	2.220	CES-D	Criterios clínicos de deterioro cognitivo leve	OR (CES-D 3-7) = 1,37 (IC 95% = 1,00-1,88) OR (CES-D + 8) = 2,09 (IC 95% = 1,49-2,97)
Panza et al [21]	3,5	2.963	GDS-15	Criterios clínicos de deterioro cognitivo leve	RR = 1,25 (IC 95% = 0,85-1,84)
Boyle et al [28]	3	470	DSM-IV	Criterios clínicos de deterioro cognitivo no especificado	HR (depresión mayor) = 3,68 (IC 95% = 2,1-6,4) HR (depresión menor) = 1,84 (IC 95% = 1,02-1,12)
Goveas et al [22]	5,4	6.376 (mujeres)	Algoritmo de Burnam de 8 ítems	Examen neuropsiquiátrico, deterioro cognitivo leve	HR = 1,98 (IC 95% = 1,33-2,94)

CES-D: *Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale*; CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades; DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; ECMM: examen cognitivo minimal; GDS: *Geriatric Depression Scale*; n.s.: no significativo; SPMSQ: *Short Portable Mental State Questionnaire*.

Entre los estudios revisados, sólo Ganguli et al [15] introducen en los análisis el efecto de la cronicidad de la depresión, pero esta variable no modifica la asociación entre depresión –escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) > 5– y puntuación en el ECMM tras 12 años de seguimiento, que en su estudio no resulta significativa.

Depresión y riesgo de demencia

Entre los estudios que evalúan el diagnóstico de demencia como variable resultado, no todos diferencian entre demencia por cualquier causa y DTA. La tabla II muestra las principales características y resultados de los estudios que analizan únicamente riesgo de demencia por cualquier causa, y la tabla III, los estudios que analizan específicamente riesgo de DTA.

Depresión y riesgo de demencia por cualquier causa

Entre los estudios revisados, la incidencia de demencia por cualquier causa en relación a síntomas depresivos resulta entre 1,35 y 3,2 veces mayor [22-27], aunque en dos estudios [23,26] estos resultados no alcanzan significación estadística tras controlar por función cognitiva basal.

Los mayores índices de riesgo de demencia se obtienen en el estudio de Palsson et al [24], un estudio poblacional de 289 sujetos mayores de 85 años, donde los autores concluyen que los individuos con depresión mayor y antecedentes de episodios depresivos antes de los 65 años (depresión temprana) tenían un riesgo de demencia tres veces mayor respecto a los no deprimidos (OR = 3,2; IC 95% = 1,0-10,2); sin embargo, los sujetos con depresión menor y los sujetos con depresión mayor de inicio tardío

Tabla II. Depresión como factor de riesgo de demencia: estudios prospectivos en población general.

	Años	Muestra	Diagnóstico de depresión	Diagnóstico de demencia	Resultados
Schmand et al [23]	4	2.114	GMS-AGECAT (síndrome depresivo 0-5)	GMS-AGECAT (síndrome orgánico ≥ 3)	OR = 1,52 (IC 95% = 1,06-2,21) ^a
Palsson et al [24]	3	289 (85 años)	DSM-III-R Edad 1 ^{er} . episodio < 65 años	Examen neuropsiquiátrico (demencia)	OR (depresión mayor < 65 años) = 3,2 (IC 95% = 1,0-10,2) OR (depresión mayor) = 1,7 (IC 95% = 0,7-4,1) OR (depresión menor) = 0,8 (IC 95% = 0,2-2,7)
Chen et al [25]	4	1.736 (China) 5.222 (G. Bretaña)	GMS-AGECAT (síndrome depresivo 0-5)	GMS-AGECAT (síndrome orgánico ≥ 3)	HR (Dep-4) = 2,54 (IC 95% = 1,13-5,69)
Chen et al [52]	4	5.222	GMS-AGECAT (síndrome depresivo 0-5)	GMS-AGECAT (síndrome orgánico ≥ 3)	$r = 0,093$ (IC 95% = 0,049-0,130)
Goveas et al [22]	5,4	6376 (mujeres)	Algoritmo de Burnam de 8 ítems	Examen neuropsiquiátrico	HR = 2,03 (IC 95% = 1,15-3,60)

Dep-4: síndrome depresivo AGECA con un nivel de confianza 4/5; DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; ECMM: examen cognitivo minimal; GMS-AGECAT: *Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy*. ^aNo significativo tras control por ECMM y quejas de memoria subjetivas.

no mostraban incremento significativo del riesgo de demencia [24].

Chen et al [25], usando criterios GMS-AGECAT en el diagnóstico de depresión y demencia, concluyen que existe un incremento de riesgo de demencia significativo para sujetos con los síndromes depresivos más graves (nivel de confianza ≥ 4 ; OR = 2,54; IC 95% = 1,13-5,69). No encontraron diferencias al separar las categorías diagnósticas 'depresión de características melancólicas' y 'depresión de características neuróticas'.

En un estudio más reciente, utilizando criterios clínicos estandarizados de depresión (DSM), Boyle et al [28] obtuvieron un incremento de riesgo de deterioro cognitivo o demencia 3,68 veces mayor en casos de depresión mayor y 1,84 veces mayor para depresión menor, en ambos casos estadísticamente significativo.

Depresión y riesgo de demencia tipo Alzheimer

Todos los estudios revisados en la bibliografía que analizan específicamente el riesgo de DTA en sujetos deprimidos basan el diagnóstico de depresión en escalas sintomáticas [26,27,29-34] o según un enfoque sindrómico [35]; ninguno analiza específicamente las formas de depresión subsindrómica ni las formas de depresión mayor, puesto que la gravedad de la depresión en estos estudios se basa en criterios cuantitativos y no cualitativos. No obstante, algunos estudios consideran la puntuación en las

escalas sintomáticas de depresión como una variable continua y concluyen con una asociación lineal entre depresión y DTA incidente [29,31]. Devanand et al [29], en una muestra de 852 sujetos de la comunidad mayores de 60 años con bajos niveles de sintomatología depresiva en el punto de partida, encuentran una asociación lineal significativa entre el número de síntomas en la escala HRSD-17 (escala de depresión de Hamilton) y el riesgo de DTA a los cinco años de seguimiento. Wilson et al [31], que realizan su análisis en una muestra de 821 miembros de una comunidad religiosa mayores de 65 años, encuentran también una asociación lineal significativa entre el número de síntomas CES-D y el riesgo de DTA al cabo de siete años. Entre los estudios que utilizan un punto de corte en la respectiva escala sintomática para el diagnóstico de depresión, Chen et al [30], tomando un punto de corte sensible pero poco específico (CES-D ≥ 5), no encontraron riesgo significativo de DTA a los cuatro años de seguimiento para los sujetos con síntomas depresivos en el estudio de base.

Los estudios que emplean un punto de corte de mayor especificidad en la escala CES-D (CES-D > 15) [36], lo que podría suponer casos de depresión más graves a todos los niveles, arrojan resultados inconsistentes. Geerlings et al [26], en una muestra poblacional de 503 sujetos mayores de 60 años, no hallaron riesgo significativo de DTA al cabo de seis años de seguimiento para sujetos deprimidos en el punto de partida. Estos autores apuntan dos posi-

Tabla III. Depresión y riesgo de demencia tipo Alzheimer (DTA): estudios prospectivos en población general.

	Años	Muestra	Diagnóstico de depresión	Diagnóstico de DTA	Resultados
Devanand et al [29]	5	852	HRSD (ánimo deprimido) Puntuación HRSD-17	DSM-III-R NINCD/ADRDA	RR (ánimo deprimido) = 2,05 (IC 95% = 1,16-3,62) RR (puntuación HRSD) = 1,07 (IC 95% = 1,02-1,11)
Chen et al [30]	4	954	CES-D ≥ 5	DSM-III-R NINCD/ADRDA	RR = 1,28 (IC 95% = 0,51-3,20)
Berger et al [37]	3	222	CPRS	DSM-III-R	OR (factor afectivo) = 1,15 (IC 95% = 0,92-1,44) OR (factor motivacional) = 1,40 (IC 95% = 1,04-1,89)
Geerlings et al [35]	3,1	3.147	GMS-AGECAT (síndrome depresivo ≥ 3)	DSM-III-R	OR (> 8 años de educación) = 5,31 (IC 95% = 1,88-15) OR (≤ 8 años de educación) = 0,63 (IC 95% = 0,18-2,19)
Wilson et al [31]	7	821	Puntuación CES-D	NINCD/ADRDA	RR (puntuación CES-D) = 1,19 (IC 95% = 1,07-1,32)
Fuhrer et al [32]	8	3.777	CES-D > 16 (hombres) CES-D > 22 (mujeres)	DSM-III-R NINCD/ADRDA	OR (hombres) = 3,4 (IC 95% = 1,6-6,9) OR (mujeres) = 0,7 (IC 95% = 0,3-1,2)
Dal Forno et al [33]	6	1.357	CES-D ≥ 20	DSM-III-R NINCD/ADRDA	OR (hombres) = 2,38 (IC 95% = 1,15-4,94) OR (mujeres) = 1,85 (IC 95% = 0,62-5,52)
Geerlings et al [26]	6	503	CES-D ≥ 16	Criterios clínicos	HR (demencia) = 1,35 (IC 95% = 0,55-3,30) HR (Alzheimer) = 1,36 (IC 95% = 0,49-3,76)
Becker et al [34]	7	288	Puntuación CES-D a) CES-D: ECMM b) Depresión persistente	DSM-III-R NINCD/ADRDA	HR (CES-D: ECMM < p25) = 0,83 (IC 95% = 0,34-2,01) HR (depresión persistente) = 1,33 (IC 95% = 0,49-3,65)
Saczynski et al [27]	17	949	CES-D ≥ 16	DSM-III-R NINCD/ADRDA	HR (demencia) = 1,72 (IC 95% = 1,04-2,84) HR (Alzheimer) = 1,76 (IC 95% = 1,03-3,01)
Li et al [38]	15	3.410	CES-D ≥ 11	DSM-III-R NINCD/ADRDA	HR (demencia) = 1,43 (IC 95% = 1,05-1,94) HR (Alzheimer) = 1,71 (IC 95% = 1,37-2,13)

CES-D: *Center for Epidemiological Studies-Depression Scale*; CPRS: *Comprehensive Psychopathological Rating Scale*; DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*; ECMM: examen cognitivo minimental; GMS-AGECAT: *Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy*; HRSD: *Hamilton Rating Scale for Depression*; NINCD/ADRDA: *National Institute of Neurological and Communication Disorders/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*.

bles factores que limitan la fuerza estadística de su estudio: un escaso número de personas deprimidas en el punto de partida y una población relativamente joven y con buen nivel de rendimiento cognitivo. Sin embargo, en este mismo estudio, los autores encuentran un incremento de riesgo de DTA significativo para sujetos con antecedentes de depresión temprana, independientemente de la presencia de depresión en el estudio de base [26]. Saczynski et al [27] encontraron, en un estudio de 17 años de seguimiento de una muestra comunitaria de 949 sujetos, una asociación estadísticamente significativa entre depresión y DTA. Por otra parte, algunos autores hallan un efecto de interacción de determinadas variables en la asociación entre depresión y DTA. Fuhrer et al [32] y Dal Forno et al [33] encuentran riesgo significativo sólo para varones, incluso tras

controlar por factores de riesgo vascular [33]. El estudio de Fuhrer et al [32] tiene en cuenta además, en sus análisis, el tratamiento con antidepresivos como covariable, y los autores observan un incremento de riesgo de DTA en varones deprimidos en tratamiento antidepresivo respecto a los varones deprimidos no tratados [32].

En un amplio estudio que usaba criterios GMS-AGECAT para un diagnóstico sindrómico de depresión, Geerlings et al [35] detectaron una interacción de la variable nivel educativo: un riesgo estadísticamente significativo de DTA sólo en los sujetos deprimidos con nivel educativo más alto (> 8 años de escolarización).

En nuestra revisión, los únicos estudios que hacen alguna diferenciación cualitativa en el estudio de la depresión son los de Berger et al [37], quienes

encuentran un incremento de riesgo para DTA en casos de depresión con predominio de síntomas de tipo motivacional (OR = 1,4; IC 95% = 1,04-1,89), y Becker et al [34], quienes analizan los efectos de la depresión con disfunción cognitiva concomitante, sin obtener resultados significativos sobre el riesgo de DTA a los siete años. El estudio de Becker et al [34] analiza además el efecto de la persistencia de la depresión –efecto depresivo a lo largo de la mayoría (> 75%) de las evaluaciones periódicas–, pero no obtiene resultados significativos.

En el estudio más recientemente publicado, basado en una muestra poblacional de 3.410 sujetos, Li et al [38] observan una asociación significativa entre depresión (CES-D \geq 11) y demencia a los 15 años de seguimiento, tanto demencia por cualquier causa (OR = 1,71; IC 95% = 1,37-2,13) como DTA (OR = 1,43; IC 95% = 1,05-1,94), si bien dicha asociación no es significativa para los sujetos deprimidos que habían sufrido episodios de depresión antes de los 50 años, por lo que concluyen que la asociación es específica para la depresión de aparición tardía.

Conclusiones

Aunque son numerosos los estudios que analizan la depresión como factor de riesgo de demencia, los resultados no son consistentes, probablemente por una falta de potencia estadística de algunos de ellos para encontrar asociación significativa entre ambos trastornos [39]. Estas inconsistencias pueden reflejar también múltiples factores relacionados con el diseño del estudio, incluyendo: variación en la duración del seguimiento, diferentes tasas de participación en el seguimiento, criterios empleados en el diagnóstico de depresión, posibles sesgos o imprecisión en el diagnóstico de demencia o DTA, y las variables demográficas y clínicas, que pueden actuar como factor de confusión, incluidas en los análisis [31].

Asimismo, pocos estudios analizan el efecto de determinadas características de la depresión sobre el riesgo de demencia. Los resultados de estudios que observan una asociación específica entre formas de depresión mayor o grave y demencia incidente, apuntan a una relación biológica entre ambos trastornos más que hacia una reacción exclusivamente psicológica a los primeros síntomas cognitivos en el proceso de demencia [8,18], que podría manifestarse mediante formas de depresión menor [40].

Una de las hipótesis propuestas para explicar la asociación entre depresión y demencia ha sido la enfermedad vascular, como causa común de ambas [41]. Los resultados de los estudios revisados que

objetivan la presencia de patología vascular subyacente mediante pruebas de neuroimagen [20,21] encuentran que la asociación entre sintomatología depresiva y deterioro cognitivo es independiente de la existencia de patología vascular subyacente.

Por otro lado, la especificidad mostrada por una categoría diagnóstica particular [25] y una clara aparición de síntomas depresivos previa a un deterioro cognitivo prominente, con hasta 17 años de diferencia entre ambos trastornos [27], hacen más probable la hipótesis de que la depresión mayor sea un factor de riesgo independiente y tratable [42], en contraste con las hipótesis que plantean la depresión como un síntoma temprano de demencia [15,30,38]. De todos modos, existe apoyo sustancial para ambas hipótesis y no son mutuamente excluyentes.

Butters et al sugieren el concepto de ‘reserva cerebral’ [43] y ‘reserva cognitiva’ [44] como la vía común final de enlace entre depresión y demencia [45]. Según estos autores, la depresión podría dañar las neuronas a través de diversos procesos: un aumento de la incidencia de enfermedades vasculares [46], un incremento de la producción de glucocorticoides [47] y la facilitación del depósito de amiloide y la formación de neurofibrillas [48]. Así, la depresión facilita una disminución de la reserva cerebral, que hace que el deterioro cognitivo se exprese más temprano o con mayor frecuencia que si el individuo no sufriera depresión [45]. Otros procesos adicionales frecuentes en el contexto de la depresión, como el retraimiento social [49], la inactividad física [50] y la falta de actividades de ocio [51], pueden contribuir a la disminución de reserva cerebral y conferir, por tanto, un riesgo adicional de manifestar síntomas clínicos de demencia. Además, frecuentemente, la depresión del anciano ocurre en el contexto de enfermedades médicas crónicas, que pueden producir disfunción sistémica y contribuir a los síntomas de deterioro cognitivo [45].

Dada la elevada frecuencia tanto de depresión como de demencia en la población anciana, el estudio de la relación entre ambos trastornos puede tener importantes implicaciones clínicas y de salud pública. Por la inconsistencia de los resultados en la bibliografía, sería necesario realizar nuevos estudios epidemiológicos, dado su potencial para investigar los factores de riesgo de demencia, que utilicen muestras representativas en la comunidad y unos criterios diagnósticos con significación clínica, tanto para la depresión como para la demencia. Además, el estudio de las características de la depresión que se asocian a mayor riesgo de demencia permite mejorar la capacidad del clínico de predecirla y, por tanto, puede favorecer una intervención

más precoz. Asimismo, nos aproxima a un mejor conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la asociación entre ambos trastornos en el anciano. Serían necesarios futuros estudios que analizaran si el tratamiento de la depresión puede reducir el riesgo de demencia o, al menos, retrasar la aparición de esta enfermedad, de efectos devastadores en el paciente y su entorno.

Bibliografía

- Alexopoulos GS. Depression in the elderly. *Lancet* 2005; 365: 1961-70.
- Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: 249-65.
- Fiske A, Wetherell JL, Gatz M. Depression in older adults. *Annu Rev Clin Psychol* 2009; 5: 363-89.
- De-la-Cámara C, Saz P, López-Antón R, Ventura T, Día JL, Lobo A. Depression in the elderly community: II. Outcome in a 4.5 years follow-up. *Eur J Psychiatry* 2008; 22: 141-50.
- Sharma VK, Copeland JR, Dewey ME, Lowe D, Davidson I. Outcome of the depressed elderly living in the community in Liverpool: a 5-year follow-up. *Psychol Med* 1998; 28: 1329-37.
- Denihan A, Kirby M, Bruce I, Cunningham C, Coakley D, Lawlor BA. Three-year prognosis of depression in the community-dwelling elderly. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 453-7.
- Chopra MP, Zubritsky C, Knott K, Have TT, Hadley T, Coyne JC, et al. Importance of subsyndromal symptoms of depression in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 597-606.
- Strober LB, Arnett PA. Assessment of depression in three medically ill, elderly populations: Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and stroke. *Clin Neuropsychol* 2009; 23: 205-30.
- Lecrubier Y. Widespread underrecognition and undertreatment of anxiety and mood disorders: results from three European studies. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (Suppl 2): 36-41.
- Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T. The course of geriatric depression with 'reversible dementia': a controlled study. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1693-9.
- Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 530-8.
- Vinkers DJ, Gussekloo J, Stek ML, Westendorp RG, Van der Mast RC. Temporal relation between depression and cognitive impairment in old age: prospective population based study. *BMJ* 2004; 329: 881.
- Henderson AS, Korten AE, Jacomb PA, Mackinnon AJ, Jorm AF, Christensen H, et al. The course of depression in the elderly: a longitudinal community-based study in Australia. *Psychol Med* 1997; 27: 119-29.
- Comijs HC, Jonker C, Beekman AT, Deeg DJ. The association between depressive symptoms and cognitive decline in community-dwelling elderly persons. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 361-7.
- Ganguli M, Du Y, Dodge HH, Ratcliff GG, Chang CC. Depressive symptoms and cognitive decline in late life: a prospective epidemiological study. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 153-60.
- Bassuk SS, Berkman LE, Wypij D. Depressive symptomatology and incident cognitive decline in an elderly community sample. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1073-81.
- Yaffe K, Blackwell T, Gore R, Sands L, Reus V, Browner WS. Depressive symptoms and cognitive decline in nondemented elderly women: a prospective study. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 425-30.
- Geerlings MI, Schoevers RA, Beekman AT, Jonke C, Deeg DJ, Schmand B, et al. Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease. Results of two prospective community-based studies in The Netherlands. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 568-75.
- Dufouil C, Fuhrer R, Dartigues JF, Alperovitch A. Longitudinal analysis of the association between depressive symptomatology and cognitive deterioration. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 634-41.
- Barnes DE, Alexopoulos GS, López OL, Williamson JD, Yaffe K. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 273-9.
- Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Del Parigi A, Caselli RJ, et al. Depressive symptoms, vascular risk factors and mild cognitive impairment. The Italian longitudinal study on aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 336-46.
- Goveas JS, Espeland MA, Woods NF, Wassertheil-Smoller S, Kotchen JM. Depressive symptoms and incidence of mild cognitive impairment and probable dementia in elderly women: the Women's Health Initiative Memory Study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 57-66.
- Schmand B, Jonker C, Geerlings MI, Lindeboom J. Subjective memory complaints in the elderly: depressive symptoms and future dementia. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 373-6.
- Palsson S, Aevarsson O, Skoog I. Depression, cerebral atrophy, cognitive performance and incidence of dementia. Population study of 85-year-olds. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 249-53.
- Chen R, Hu Z, Wei L, Qin X, McCracken C, Copeland JR. Severity of depression and risk for subsequent dementia: cohort studies in China and the UK. *Br J Psychiatry* 2008; 193: 373-7.
- Geerlings MI, Den Heijer T, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. History of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 70: 1258-64.
- Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology* 2010; 75: 35-41.
- Boyle LL, Porsteinsson AP, Cui X, King DA, Lyness JM. Depression predicts cognitive disorders in older primary care patients. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 74-9.
- Devanand DP, Sano M, Tang MX, Taylor S, Gurland BJ, Wilder D, et al. Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 175-82.
- Chen P, Ganguli M, Mulsant BH, DeKosky ST. The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: a community-based prospective study. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 261-6.
- Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Aggarwal NT, Schneider JS, Bach J, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology* 2002; 59: 364-70.
- Fuhrer R, Dufouil C, Dartigues JF. Exploring sex differences in the relationship between depressive symptoms and dementia incidence: prospective results from the PAQUID Study. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1055-63.
- Dal Forno G, Palermo MT, Donohue JE, Karagiozis H, Zonderman AB, Kawas CH. Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2005; 57: 381-7.
- Becker JT, Chang YF, López OL, Dew MA, Sweet RA, Barnes D, et al. Depressed mood is not a risk factor for incident dementia in a community-based cohort. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17: 653-63.
- Geerlings MI, Schmand B, Braam AW, Jonker C, Bouter LM, Van Tilburg W. Depressive symptoms and risk of Alzheimer's disease in more highly educated older people. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 1092-7.
- Vázquez-Valverde C, Jiménez-Franco F. Depresión y manía. In Bulbena A, Berrios GE, Fernández de Larrinoa P, eds. *Medición clínica en psiquiatría y psicología*. Barcelona: Masson; 2003. p. 299-308.
- Berger AK, Fratiglioni L, Forsell Y, Winblad B, Backman L. The occurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of AD: a population-based study. *Neurology* 1999; 53: 1998-2002.

38. Li G, Wang LY, Shofer JB, Thompson ML, Peskind ER, McCormick W, et al. Temporal relationship between depression and dementia: findings from a large community-based 15-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 970-7.
39. Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology* 2000; 46: 219-27.
40. Migliorelli R, Teson A, Sabe L, Petracchi M, Leiguarda R, Starkstein SE. Prevalence and correlates of dysthymia and major depression among patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 37-44.
41. Alexopoulos GS. Vascular disease, depression, and dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1178-80.
42. Steffens DC. Separating mood disturbance from mild cognitive impairment in geriatric depression. *Int Rev Psychiatry* 2008; 20: 374-81.
43. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology* 1993; 7: 273-95.
44. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 448-60.
45. Butters MA, Young JB, López O, Aizenstein HJ, Mulsant BH, Reynolds CF, et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10: 345-57.
46. Camus V, Kraehenbuhl H, Preisig M, Bula CJ, Waeber G. Geriatric depression and vascular diseases: what are the links? *J Affect Disord* 2004; 81: 1-16.
47. Bao AM, Meynen G, Swaab DF. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain Res Rev* 2008; 57: 531-53.
48. Rapp MA, Schnaider-Beerli M, Purohit DP, Perl DP, Haroutunian V, Sano M. Increased neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer disease with comorbid depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 168-74.
49. Bassuk SS, Glass TA, Berkman LE. Social disengagement and incident cognitive decline in community-dwelling elderly persons. *Ann Intern Med* 1999; 131: 165-73.
50. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001; 58: 498-504.
51. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 2508-16.
52. Chen R, Hu Z, Wei L, Qin X, Copeland JR. Is the relationship between syndromes of depression and dementia temporal? The MRC-ALPHA and Hefei-China studies. *Psychol Med* 2009; 39: 425-30.

Depression and risk of dementia. An updated review of the literature

Introduction. Dementia and depression in the geriatric age are an important public health issue and the two conditions are related. A number of studies have analysed depression as a potential risk factor of dementia, but findings are generally inconsistent.

Aims. To carry out an updated literature review of the prospective studies, conducted in the general population, that analyse depression as a risk factor of cognitive impairment or dementia.

Development. We found studies that report a significant association between depression and cognitive impairment or incident dementia, as well as others whose findings are negative. Furthermore, in most of the studies with positive results, the association is significant only for certain specific features of either depression itself (e.g. severity) or of the subjects that were studied. The inconsistency in the results may be a result of a series of factors, such as the design of the study, variation in the length of the follow-up and differences in the criteria employed to diagnose depression and cognitive impairment or dementia.

Conclusions. In view of the inconsistency of the results in the literature, there is a need for new epidemiological studies that use representative samples and clinically valid diagnostic criteria, both for depression and for dementia. The study of the characteristics of depression that are associated with a higher risk of dementia would allow us to gain a better understanding of the etiopathogenic mechanisms underlying the association between the two disorders. To date, no studies have been conducted that provide evidence to support a potential preventive effect of the treatment of depression on the risk of incident dementia.

Key words. Community. Dementia. Depression. Elderly. Prospective studies. Review.