



REVISIÓN

La depresión: un predictor de demencia

Josep Deví Bastida^{a,b,*}, Núria Puig Pomés^c, Susanna Jofre Font^b y Albert Fetscher Eickhoff^d



^a Departamento de Psicología Clínica y de la Salud, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España

^b Departament de Benestar i Família-SISPAP/Grup Mutuam, Residencia y Centro de Día Sant Cugat, Sant Cugat del Vallés, Barcelona, España

^c Asociación Multidisciplinar de Psicogeriatría y Demencias (AMPIDE), Sant Cugat del Vallés, Barcelona, España

^d Centro Sanitario Can Mora, Sant Cugat del Vallés, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de abril de 2015

Aceptado el 19 de octubre de 2015

On-line el 1 de diciembre de 2015

Palabras clave:

Depresión
Demencia
Metaanálisis
Hazard ratio
Odds ratio

Keywords:

Depression
Dementia
Meta-analysis
Hazard ratio
Odds ratio

R E S U M E N

Algunos estudios sugieren que hasta un tercio de los casos de Alzheimer, la demencia más común en nuestra sociedad, puede ser prevenido con la eliminación de algunos factores de riesgo. Barnes y Yaffe encontraron que un 10% de casos de Alzheimer eran atribuibles a la depresión, pero en la literatura científica no queda claro su papel etiológico en el desarrollo de demencia. El objetivo de la revisión es analizar la evidencia científica sobre la hipótesis de que la depresión aumenta el riesgo de desarrollar demencia.

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis con literatura científica publicada hasta la fecha, con una cobertura temporal entre 1990 y 2014. Diez de los artículos encontrados cumplían con los criterios de selección –similitud en a) tamaño y características de la muestra (procedencia, edad. . .), b) procedimiento de recogida de datos, c) método de estudio de la relación (comparación inter- como intragrupal), d) método estadístico de análisis de los resultados– y calidad previamente establecidos.

Los valores de odds ratio de los estudios analizados oscilan entre 1,72 y 3,59, y los de hazard ratio de entre 1,72 a 5,44, lo que indica que los sujetos con historia de depresión tienen mayor riesgo de desarrollar demencia que aquellos que no la han tenido.

© 2015 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Depression: A predictor of dementia

A B S T R A C T

Many studies suggest that in 10–25% of cases of Alzheimer's, the most common dementia in our society, can be prevented with the elimination of some risk factors. Barnes and Yaffe found that one-third of Alzheimer's cases are attributable to depression, but in the scientific literature it is not clear if it has a real causal effect on the development of dementia. The purpose of this study is to analyse the scientific evidence on the hypothesis that depression increases the risk of developing dementia.

A systematic review and a meta-analysis were performed on the scientific literature published up until the present day, searching articles that were published between 1990 and 2014. Ten of the studies found met the selection criteria –similar to a) size and characteristics of the sample (origin, age. . .), b) process of gathering data c) method of studying the relationship (within and/or between group comparison), and d) statistical analysis of the results– and the previously established quality.

The value of odds ratio varied from 1.72 to 3.59, and the hazard ratio from 1.72 to 5.44. This indicates that the subjects with a history of depression have a higher risk of developing dementia than others who did not suffer depression.

© 2015 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los avances científicos, sobre todo en el campo de la medicina y la salud, se han traducido en un aumento de la esperanza de vida, que ha supuesto un incremento progresivo de la población. No obstante, el hecho de que el número de personas mayores de 65 años

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: josep.devi@uab.cat (J. Deví Bastida).

vaya en aumento, también conlleva un incremento progresivo de la incidencia de enfermedades neurodegenerativas.

La Organización Mundial de la Salud estima que la demencia afecta a nivel mundial a unos 35,6 millones de personas y se prevé que el número total de personas con demencia prácticamente se duplique cada 20 años, de modo que pasaría de 65,7 millones en 2030 y 115,4 millones en 2050¹. Es por ello que cada vez se hace más necesaria la detección de los posibles factores de riesgo para poder desarrollar una intervención, o como mínimo, plantearnos la ambición de retrasar, ya sea en mayor o menor medida, la expresión clínica de esta enfermedad.

Algunos estudios sugieren que hasta una tercera parte de los casos de Alzheimer, la demencia más frecuente en nuestra sociedad², puede ser prevenida con la eliminación de algunos factores de riesgo³.

Barnes y Yaffe calcularon que aproximadamente un 10% de casos de Alzheimer eran atribuibles a la depresión⁴.

De esta manera, cada vez más aumenta el interés entre los investigadores por la relación entre depresión y demencia, en vista de que numerosas investigaciones sugieren que la depresión es un factor de riesgo para el futuro desarrollo de demencia⁵⁻¹⁰. Según la Organización Mundial de la Salud la depresión afecta a unos 121 millones de personas en el mundo, con una prevalencia en España de entre un 1 y un 6%¹¹.

Las personas con depresión presentan altas tasas de comorbilidad con otras enfermedades físicas y mentales, y de mortalidad debido a conductas suicidas. No es menos importante el impacto funcional, en la productividad y en las relaciones personales, siendo la depresión el trastorno mental más costoso en Europa¹².

La depresión en la vejez, además de afectar a la calidad de vida del paciente, lo sitúa en mayor riesgo de padecer deterioro cognitivo, depresión inmunológica y diversas enfermedades subyacentes. Constituye un problema geriátrico frecuente que afecta a un 10% de los adultos mayores que viven en la comunidad¹³.

Está comúnmente aceptado entre la población científica el hecho de que hay una estrecha relación entre depresión y demencia, no obstante, el debate sobre qué tipo de relación se establece es continuo.

En primer lugar, existe evidencia clínica de que la depresión es muy frecuente en fases iniciales e intermedias en muchos tipos de demencia. De hecho, hay más casos de depresión entre individuos con demencia que entre la población en general¹⁴.

Una primera hipótesis que surge de estos datos es que es la demencia la que lleva a padecer depresión. Esto se ve apoyado por los datos encontrados respecto a que un 72% de los individuos presentan quejas de alteraciones del humor dos años antes del diagnóstico de demencia, es decir, la aparición de la depresión se da poco antes del diagnóstico de demencia, lo que significaría que la depresión solo es un síntoma que anuncia un proceso demencial¹⁵. Por otra parte, una revisión de un estudio sobre la depresión en el Alzheimer¹⁶ concluía que esta misma aparece a raíz de los daños anatómicos que son parte del curso neuropatológico de la demencia. Existen estudios españoles que sustentan estos datos^{17,18}.

Por lo tanto, respecto a esta hipótesis surge otra cuestión, y es si la depresión surge como una reacción de los déficits cognitivos que se podrían percibir ya en fases tempranas de la enfermedad o que la neuropatología de la demencia y la depresión es común, y por tanto, la demencia produce depresión (pérdida de neuronas noradrenérgicas, reducción de determinados neurotransmisores^{19...}) llegando a ser comórbidas las dos manifestaciones.

De hecho, tanto clínica como científicamente hay datos que muestran que pacientes con declive cognitivo leve presentan de manera frecuente síntomas no cognitivos. Y que los que presentan depresión y ansiedad ante sus alteraciones cognitivas, son los que más frecuentemente y antes pasan a la fase demencial de EA^{20,21}.

Por otra parte, se ha reportado que la depresión produce importantes alteraciones cognitivas. Hasta un 40% de los pacientes deprimidos reportan problemas de memoria, frente al 10-20% de población mayor no depresiva²². En los casos más severos, estos déficits se pueden llegar a considerar como pseudodemencias depresivas. En este caso sería la depresión la que conduciría a un proceso demencial.

Un hecho que añade complejidad a esta hipótesis es que el inicio del proceso demencial se puede extender a diez o incluso más años antes del diagnóstico clínico de Alzheimer. Dada esta situación, resulta muy difícil clarificar si la depresión podría actuar como factor causal de la demencia o si es una manifestación clínica –prodrómica– de las primeras fases de demencia, donde pacientes inicialmente diagnosticados de depresión progresan hacia una demencia.

La literatura científica a día de hoy no aclara esta cuestión. En dos estudios^{8,23} donde se evaluaba la relación temporal entre depresión y demencia se encontró que la asociación entre ambas era más fuerte cuando las manifestaciones se acortaban en el tiempo. Estos hallazgos no excluyen la posibilidad de que la depresión sea un factor de riesgo de demencia, y no solo una manifestación prodrómica. Si fuera solo una manifestación prodrómica, se esperaría que los estudios con un seguimiento longitudinal mayor de los pacientes fallen en encontrar alguna relación, pero no es el caso. A favor de esta explicación, existen numerosos trabajos que indican que padecer depresión en la edad adulta y vejez conlleva daños neuropatológicos que contribuyen al desarrollo de demencia²⁴.

Respecto a la posibilidad de que la depresión sea un pródromo de demencia, faltaría tener en cuenta dos posibilidades. La primera es que mediante RM se ha visto que muchos pacientes depresivos tienen una hiperintensidad de sustancia blanca²⁵. Los pacientes depresivos con hiperintensidad en la sustancia blanca son más propensos a padecer alteraciones cognitivas y estos tienen más posibilidades de progresar a enfermedades vasculares²⁶. Es más, en edades avanzadas (>75 años) la etiología de demencia tiene más componente vascular que en otras edades, lo que se denomina demencia mixta o EA con componente vascular, ya que los pacientes añosos tienen lesiones vasculares de baja intensidad de forma casi sistemática. No obstante, los pacientes vasculares tienen con más frecuencia trastornos afectivos, sobre todo depresión, lo que añade aún más complejidad al tema²⁷. Otro aspecto a considerar es que la depresión podría estar consumiendo reserva cognitiva de forma irreversible debido a la neurohormonotoxicidad secundaria al estrés crónico, con lo que favorecería la expresión de la enfermedad demencial²⁸.

Por el contrario, encontramos que otros estudios sitúan la depresión como efecto del inicio de la demencia y no precediéndola²⁹.

Finalmente, algunos estudios no encuentran asociación entre depresión temprana y el riesgo de demencia²⁴ además de investigaciones que encuentran que la depresión solo influye en grupos sociales con unas características de sexo, edad y educación muy concretas³⁰⁻³².

A raíz de estos datos tan dispares, la situación sobre el riesgo de demencia después de padecer depresión queda difusa, con lo que hoy en día no existe evidencia concluyente.

En vista de esta situación, se ve fomentada la necesidad de diseñar nuevos estudios que clarifiquen esta cuestión. Con este fin, se realiza un metaanálisis con diversas fuentes de materiales bibliográficos publicados hasta la fecha en varias bases de datos científicos. El objetivo es reunir los hallazgos de diversas investigaciones que sustentan la hipótesis de que la depresión es un factor de riesgo de demencia. De esta manera, se pretende poder acumular conocimiento para poder comprender los factores etiológicos de las enfermedades neurodegenerativas que afectan a nuestra creciente población y poder plantearnos medidas preventivas para retrasar su manifestación clínica.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en la literatura científica con el fin de evaluar la relación entre depresión y futuro posible desarrollo de demencia.

La búsqueda bibliográfica se efectuó en las bases de datos Scopus, Pubmed y Psycinfo. Se utilizaron los siguientes descriptores: «Depression and Alzheimer», «Risk of Alzheimer», «Depression as a risk of Alzheimer», «Depressive symptoms and Alzheimer.» Se obtuvieron así, cerca de 10.000 artículos. Se filtró por idioma: «inglés y español» y período: publicaciones entre 1900 y 2014, con una selección de 50 estudios para un análisis posterior según criterios de inclusión. Se seleccionaron todos aquellos estudios que analizasen la relación entre nuestras dos variables de interés (depresión y demencia) y que fuesen lo más homogéneos posible. Los criterios que se utilizaron para la inclusión de los artículos en el análisis fue en base a su similitud en: a) tamaño y características de la muestra (procedencia, edad. . .), b) procedimiento de recogida de datos, c) método de estudio de la relación (comparación inter- o intragrupal) y d) método estadístico de análisis de los resultados.

Tras esta evaluación, 37 estudios fueron descartados por ser muy dispares, y 13 fueron analizados en base a los siguientes criterios de calidad:

1. Año de publicación entre 1998 y 2013.

1. Publicados en una revista científica de impacto (*Age and ageing*, *European Journal of Pharmacology*, *British journal of psychiatry*, *Geriatric psychiatry*). Se valoró la inclusión del artículo al estudio según el factor de impacto científico de la revista (siendo de 2,5 el más bajo), y el número de publicaciones anuales.
2. Índice de validez elevada (estudios que sean generalizables).
4. Precisión (IC del 95%).
5. Tamaño de la muestra grande (la mayoría, están comprendidas entre $n = 1.000$ a $n = 7.000$).
3. Utilización de instrumentos de medición de demencia y depresión de los cuales se conoce su fiabilidad y precisión (CAMDEX, DSM-IV, Mini-mental state examination).
7. Argumentación coherente de los resultados encontrados (tanto positivos como negativos).
8. Pertinencia de sus referencias bibliográficas.

Finalmente, la selección final ha sido de 10 estudios, los cuales cumplen con todos los criterios anteriormente mencionados. En la [figura 1](#) se encuentra descrito de una manera detallada el procedimiento de selección de artículos que se siguió.

El metaanálisis, pues, ha sido desarrollado a partir de los 10 estudios, publicados entre 1996 y 2013 que cumplían con los criterios de selección y de calidad especificados. Una vez leídos y analizados los artículos se procedió a la extracción de datos, mediante la

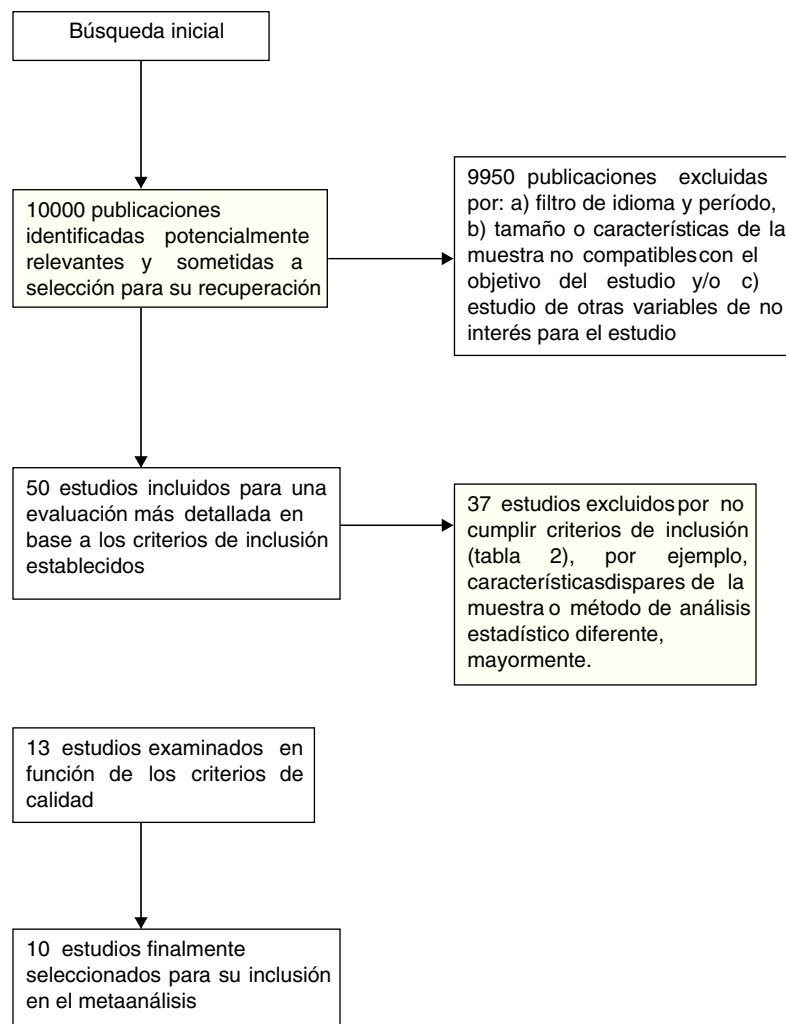


Figura 1. Procedimiento de selección de artículos para el metaanálisis. AD: Alzheimer disease; BR: Britain; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; CH: China; DCL: deterioro cognitivo leve.

recogida de los valores hazard ratio y/o odds ratio de cada uno con su correspondiente intervalo de confianza. Seguidamente se representaron estos datos de manera gráfica y se procedió a analizar y describir detalladamente los resultados. Para la parte de discusión del presente trabajo, se procedió a buscar materiales bibliográficos explicativos de los datos encontrados en este metaanálisis.

Seguidamente se presenta un esquema de los pasos seguidos:

1. Búsqueda bibliográfica en base a los criterios de selección.
2. Selección de los estudios para el metaanálisis en base a su calidad.
3. Análisis e interpretación de los datos de cada estudio.
4. Representación gráfica de los datos.
5. Análisis de los gráficos.
6. Descripción de los resultados.
7. Búsqueda bibliográfica de material para la explicación de dichos resultados.

Resultados

Diez son los artículos definitivos seleccionados para la realización del metaanálisis al cumplir con los criterios de selección y de calidad previamente establecidos. Estos artículos han sido publicados entre 1996 y 2013 y evalúan de forma directa la asociación entre depresión y futuro posible desarrollo de demencia. Un resumen de los artículos se encuentra en la [tabla 1](#).

Una vez analizados detenidamente los datos encontrados por dichos estudios, se observa que en todos se encuentra una asociación directa entre depresión y riesgo de demencia, de sentido positivo. Es decir, la depresión aumenta el riesgo de padecer demencia en los subsiguientes años. Si nos fijamos, tanto en la odds ratio ([fig. 2](#)) como en el hazard ratio ([fig. 3](#)) todos los estudios obtienen un valor superior a 1, al evaluar el riesgo de padecer demencia comparando entre sujetos con depresión y otros en ausencia de ella. Esto, en términos clínicos significa que los sujetos con depresión tienen más riesgo de padecer esta enfermedad, ya que un valor superior a uno indica que hay diferencia entre los grupos en cuanto a riesgo, y un valor igual a uno significaría que los dos grupos tienen el mismo riesgo.

Si ahondamos en los resultados obtenidos por los diferentes estudios se encuentra que no cualquier tipo de presentación de

depresión incrementa el riesgo, sino que con diferencia, es la depresión en la tercera edad (o reciente) la que influye.

Por ejemplo, el estudio de Brommelhoff et al.³³ concluye que la depresión temprana (en la juventud-edad adulta) no aumenta el riesgo de demencia, solo lo hace la presencia de depresión reciente. En la misma línea, Olazarán et al.³² encuentran datos similares; observan que padecer depresión en el momento actual (en la tercera edad, no olvidemos que la población de estudio son sujetos mayores de 65 años) o tener en el momento actual un episodio depresivo además de en otros momentos, incide en el riesgo de demencia, pero no lo hace el haber padecido algún episodio depresivo aislado en el pasado.

Otros datos interesantes son los encontrados en la investigación llevada a cabo por Saczynski et al.³⁴ ya que observan que los participantes con depresión aumentaban 1,5 veces el riesgo de demencia y el riesgo aumentaba un 50% por cada 10 puntos de incremento en la escala CES-D, una escala que evalúa la frecuencia e intensidad de los episodios depresivos. Es decir, a más episodios, y a más severidad, más riesgo de padecer demencia en los años siguientes (información contrastada también por el estudio de Dotson et al.³⁵. A modo de síntesis podemos concluir que los resultados del metaanálisis van a favor de la hipótesis del presente estudio y es que la depresión incrementa el riesgo de desarrollar algún tipo de demencia.

Discusión

Los resultados de las investigaciones analizadas van a favor de la hipótesis de este trabajo de que las personas con historia de depresión tienen un mayor riesgo de padecer demencia, incluyendo demencia tipo Alzheimer. Esta asociación es más fuerte cuando se evalúa la depresión en la edad adulta con el riesgo de desarrollar demencia posteriormente^{6,36-40}.

Los datos encontrados en este estudio son congruentes con otros estudios con características similares al aquí presentado⁴¹⁻⁴³.

Muchos autores enfatizan la importancia de determinar si la depresión es un factor de riesgo para desarrollar demencia o si es un síntoma temprano que ocurre en la fase prodrómica de la demencia. Existe evidencia de ambas hipótesis, las cuales no son excluyentes.

La depresión está asociada con una alteración del sistema neuroendocrino, explicada por una hiperactividad del eje hipotalamicopituitario-adrenal producida por un aumento de la

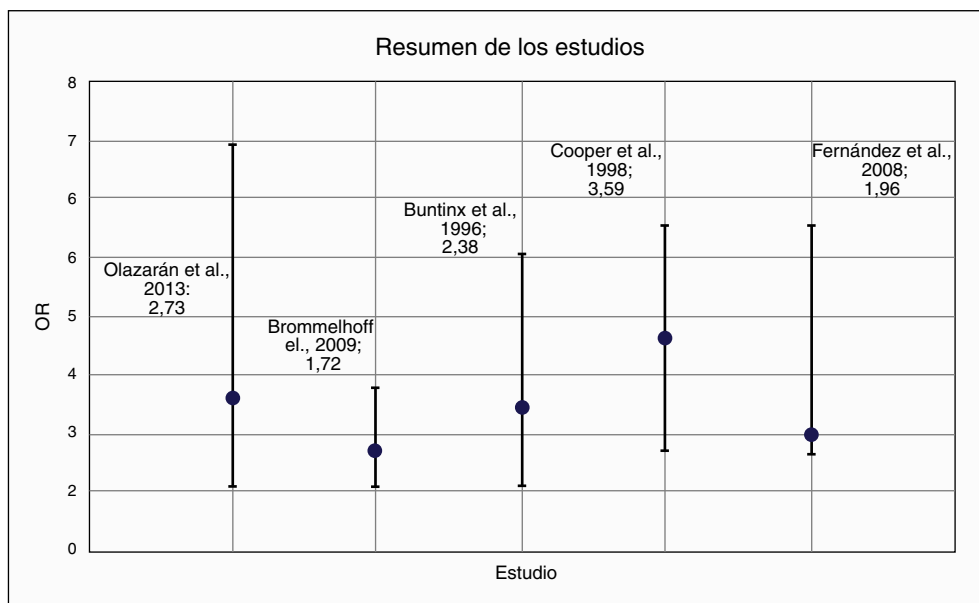


Figura 2. Odds ratio de los estudios incluidos en el metaanálisis.

Tabla 1
Resumen de las características principales de los estudios del metaanálisis

Estudio	Año de publicación	Tamaño de la muestra	Método estadístico	Variables dependientes	Conclusión
Steenland et al. ⁴⁰	2012	8.855	Análisis de la supervivencia Regresión de Cox	- Deterioro normal/DCL - Depresión reciente/pasada - Clasificación depresión reciente: a) Siempre deprimido durante visitas b) Al principio deprimido pero después mejora c) Intermitente d) Nunca deprimido (grupo de referencia)	Haber tenido recientemente depresión (en los 2 últimos años) incrementa el riesgo de pasar de normal a DCL y de DCL a demencia. El riesgo es más marcado en aquellos que han estado continuamente o intermitentemente depresivos que entre aquellos que luego mejoraron
Olazarán et al. ³²	2013	1.376	Regresión logística (odds ratio)	- Depresión reciente/pasada - Cuatro grupos: - Nunca deprimido (nD) - Depresión pasada (pD) - Depresión presente (prD) - Depresión presente y pasada (prpD)	PrD y prpD incrementan el riesgo de padecer demencia, pero no en un período superior a tres años. Esta asociación es más fuerte en AD que en otros tipos de demencia
Vilalta et al. ³⁸	2013	451	Análisis de la supervivencia Regresión de Cox	- Mayor/menor depresión - Reciente/pasada - Presencia/ausencia de disfunción ejecutiva	La depresión reciente incrementa el riesgo de demencia independientemente de la severidad
Saczynski et al. ³⁴	2010	1.753	Regresión de Cox Hazard ratio	- Depresión versus no depresión en línea base - Cuanto aumenta el riesgo por cada 10 puntos de incremento de puntuación en el CES-D	Los participantes con depresión aumentaban 1,5 veces el riesgo de demencia y un 50% de incremento por cada 10 puntos de incremento en la escala CES-D
Buntinx et al. ⁶	1996	19103	Odds ratio. Análisis de la supervivencia Regresión de Cox	- Depresión en la tercera edad versus no depresión	La odds ratio sugiere que hay una relación entre depresión en la tercera edad y el subsiguiente desarrollo de demencia
Cooper et al. ³⁶	1998	559	Odds ratio	- Esquizofrenia - Trastorno bipolar - Depresión - Trastorno de personalidad - Abuso crónico alcohol	La depresión aumenta el riesgo de demencia. El riesgo no es específico en Alzheimer y tampoco está restringido a la depresión
Dotson et al. ³⁵	2010	1.239	Análisis de la supervivencia Regresión de Cox	- Depresión versus no depresión - Número de episodios - DCL o demencia	A más nombre de episodios más riesgo de padecer demencia; tener dos o más episodios dobla el riesgo
Fernández et al. ³⁹	2008	1.931	Regresión logística. Odds ratio	- Factores de riesgo vasculares - Depresión	Odds ratio de depresión (2,96), AD (2,77)
Chen et al. ³⁷	2008	1.254 (CH) y 3341 (BR) a los dos años y 2157 a los 4 años	Regresión de Cox	- Depresión leve versus severa	La incidencia de demencia incrementa solo en el caso de depresiones severas
Brommelhoff et al. ³³	2009	20.269 (gemelos) 12.680 (control externo)	Regresión logística	- Depresión temprana/tardía - Presencia o ausencia de depresión - Efecto de la genética	La depresión en la tercera edad incrementa el riesgo de demencia. Al no encontrar asociación entre la depresión temprana y demencia, se sugiere que la depresión es un pródromo de la demencia

AD: Alzheimer Disease; BR: Britain; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; CH: China; DCL: deterioro cognitivo leve.

producción de la hormona corticotropina (CRH). No obstante, esta hiperactividad se ve descompensada puesto que hay una reducción de la expresión de los receptores de corticotropina en el hipotálamo y en la pituitaria, con lo cual se produce una atrofia en el hipocampo y un declive funcional de este. Se hipotetiza que la desregularización del eje hipotalámico-pituitario-adrenal puede promover la muerte celular por medio de alteraciones en los sustratos bioquímicos cuando esta se cronicifica. La pérdida de neuronas en el hipocampo y su efecto en la memoria en los pacientes con depresión sugiere que este mecanismo patológico de la depresión es uno de las múltiples vías con lo que la depresión puede incrementar el desarrollo de demencia, en particular de Alzheimer⁴⁴.

En segundo lugar se sugiere una vía directa en la que la depresión acaba iniciando la neuropatología típica del Alzheimer. Estudios posmortem han evidenciado más placas de proteína beta amiloide y ovilios neurofibrilares en aquellos pacientes con Alzheimer que han presentado historia de depresión que aquellos que no la han presentado⁴⁵.

Esto sugiere que la depresión, la toxicidad de las neuronas del hipocampo y el aumento de la hormona de glucocorticoide junto con otras alteraciones neuropatológicas, facilita el desarrollo de la neuropatología del Alzheimer. Con modelos animales se observó que el estrés y el incremento de glucocorticoides incrementan la producción de la proteína beta amiloide en roedores⁴⁶.

Otra posible explicación a la relación entre depresión y demencia son los déficits en determinados neurotransmisores relacionados con los trastornos del estado de ánimo. Así como se ha visto que en la EA está afectada en mayor medida la vía colinómica, no solo disminuye la acetilcolina. En diversos estudios se ha reportado una disminución de neurotransmisores como gaba, somatostatina, serotonina y norepineprina. Además también se encuentra una reducción de los receptores de serotonina, glutamato, somatostatina, M2 y nicotina⁴⁷⁻⁵⁰.

Por último cabe señalar que estos mecanismos pueden alterar el riesgo de cada individuo para desarrollar una demencia, pero también hay otros que modulan el tiempo en que se producen

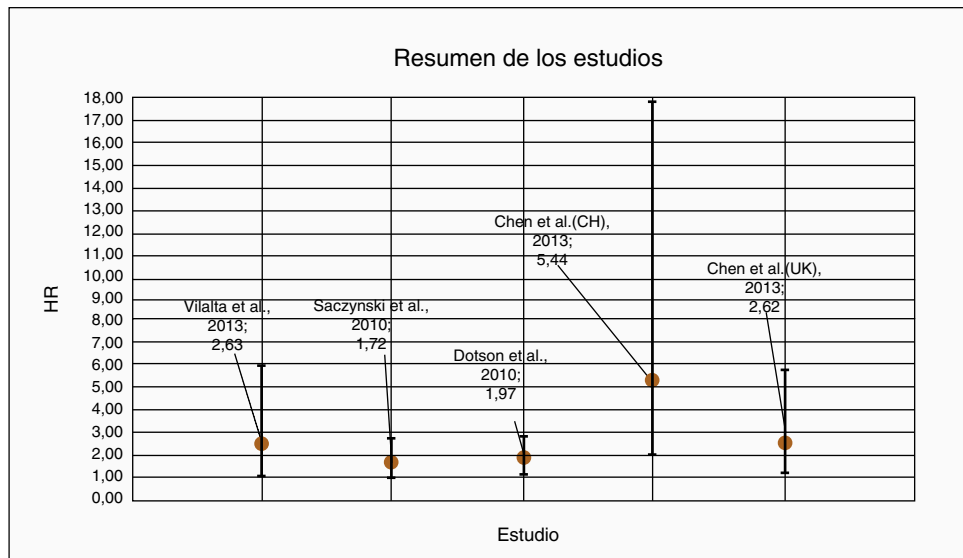


Figura 3. Hazard ratio de los estudios incluidos en el metaanálisis.

los cambios biológicos de la enfermedad o incluso la fuerza de esta asociación. Estamos hablando de la reserva cognitiva, que se ve incrementada con una educación elevada, relaciones sociales, actividad física, etc., lo cual se traduce en un factor protector de manifestar los síntomas clínicos de la demencia⁴⁴.

No obstante, se hace necesario tener en cuenta los datos tan dispares que existen en la literatura científica a día de hoy, y es que se puede afirmar que la depresión es un factor de riesgo e incluso un pródromo de la demencia, pero no se puede afirmar de manera absoluta que cualquier episodio de depresión conduzca a desarrollar demencia. La historia personal de depresión, la reserva cognitiva, el momento de aparición de la depresión (precoz-tardía) añade singularidad a cada caso y lo hace en sí mismo complejo. Anteriormente se han detallado las distintas variables que añaden complejidad al tema, y es que es importante tenerlas en cuenta ante el desarrollo de cualquier investigación sobre el campo de las demencias, como son la edad, sexo, características socioculturales del paciente, asociación temporal entre demencia y depresión, momento del diagnóstico de demencia, presencia de lesiones vasculares, etc. Es interesante poder tener estas variables controladas con el fin de discernir qué tipo de relación hay entre demencia y depresión.

Cabe resaltar también la importancia clínica de estos resultados, ya que indican que interviniendo de una manera temprana sobre los factores causales de la demencia podríamos llegar a retrasar su aparición o incluso evitarla. No obstante, se hace muy necesario continuar la investigación sobre todo en el efecto de la depresión sobre cada tipo de demencia debido a que en sus distintas presentaciones, la depresión podría estar afectando de una manera diferente en cada una de ellas⁵¹.

Una de las limitaciones de este estudio es que se han incluido datos sobre cualquier tipo de demencia y no solo sobre Alzheimer, que es el principal objetivo de este estudio, debido a la falta de literatura científica sobre el tema. Además, debido también a la complejidad de la cuestión, se ha decidido estudiar de manera específica la relación de la depresión con la demencia, sin tener en cuenta las diferentes etiologías y factores que conducen a una demencia. De esta manera, este trabajo se debe entender como el estudio y profundización de solo una de las variables implicadas en un proceso demencial.

A modo de conclusión, seguidamente se detallan los hallazgos más importantes de este artículo:

a) Lo conocido sobre el tema:

- Un 10-25% de los casos de Alzheimer, la demencia más frecuente en nuestra sociedad, puede ser prevenida con la eliminación de algunos factores de riesgo.
- Barnes y Yaffe⁴ calcularon que aproximadamente un tercio de casos de Alzheimer eran atribuibles a la depresión.
- Algunos cuadros demenciales empiezan con un trastorno depresivo.

b) Qué aporta este estudio:

- Los individuos con historia previa de depresión tienen casi el doble de riesgo de desarrollar demencia que los individuos sin historia de depresión.
- Esta asociación es más fuerte cuando la depresión se padece ya en la tercera edad.
- Una exposición prolongada a los efectos neurotóxicos de la depresión podría poner en marcha los mecanismos patológicos de una demencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9:63–75.
2. Bulbena A, Cervilla J. Demencias. En: Vallejo J, editor. *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría*. Barcelona: MASSON-Salvat; 1994. p. 530–58.
3. Norton S, Matthews F, Barnes D, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis population-based data. *Lancet Neurol*. 2014;13:788–94.
4. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011;8:19–28.
5. Andersen K, Lolk A, Kragh-Sørensen P, Petersen NE, Green A. Depression and the risk of Alzheimer disease. *Epidemiol*. 2005;16:233–8.
6. Buntinx F, Kester A, Bergers J, Knottnerus JA. Is depression in elderly people followed by dementia? A retrospective cohort study based in general practice. *Age Ageing*. 1996;25:231–3.
7. 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.
8. Green RC, Cupples LA, Kurz A, Auerbach S, Go R, Sadovnick D, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol*. 2003;60:753–9.

9. Kessing LV, Nilsson FM. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord.* 2003;73:261–9.
10. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:530–8.
11. World Health Organization. Depression. Geneva: World Health Organization; 2013 [citado 26 Ago 2015]. Disponible en: <http://www.who.int/topics/depression/en/>.
12. Patten SB, Kennedy SH, Lam RW, O'Donovan C, Filteau MJ, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. I. Classification burden and principles of management. *J Affect Disord.* 2009;117 Suppl 1:S5–14.
13. López Trigo JA. La depresión en el paciente anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2001;3(2).
14. Forsell Y, Winblad B. Major depression in a population of demented and nondemented older people: prevalence and correlates. *J Am Geriatr Soc.* 1998;46:27–30.
15. Jost BC, Grossberg GT. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a natural history study. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44:1078–81.
16. Bolland RJ. Depression in Alzheimer's disease and other dementias. *Curr Psychiatr Repor.* 2000;2:427–33.
17. Vilalta-Franch J, Llinàs-Reglà J, López-Pousa S. Depression and dementia: case-control study. *Rev Neurol.* 1999;29:599–603.
18. Vilalta-Franch J, López-Pousa S, Llinàs-Reglà J. Prevalence of depressive disorders in dementia. *Rev Neurol.* 1998;26:57–60.
19. Förstl H, Burns A, Luthert P, Cairns N, Lantos P, Levy R. Clinical and neuropathological correlates of depression in Alzheimer's disease. *Psychol Med.* 1992;22:877–84.
20. Masters MC, Morris JC, Roe CM. «Noncognitive» symptoms of early Alzheimer disease. *Neurology.* 2015;84:617–22.
21. Mah L, Binns MA, Steffens DC. Anxiety symptoms in amnesic mild cognitive impairment are associated with medial temporal atrophy and predict conversion to Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015;23:466–76.
22. Kim JM, Stewart R, Shin IS, Choi SK, Yoon JS. Subjective memory impairment, cognitive function and depression—a community study in older Koreans. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2003;15:218–25.
23. 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.
24. Chen P, Ganguli M, Mulsant BH, DeKosky ST. Temporal relationship between depression and dementia Findings from a large community-based 15-year follow up study. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68:970–7.
25. Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders—review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry.* 1997;41:86–106.
26. Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Krishnan RR, Ashtari M. MRI signal hyperintensities in geriatric depression. *Am J Psychiatry.* 1996;153:1212–5.
27. Lesser IM, Boone KB, Mehlinger CM, Wohl MA. Cognition and white matter hyperintensities in older depressed patients. *Am J Psychiatry.* 1996;153:1280–7.
28. Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology.* 2000;46:219–27.
29. Chen P, Ganguli M, Mulsant B, Dekosky S. The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: a community-based prospective study. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56:261–6.
30. 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.
31. Fuhrer TC, Gagnon M, Dartigues JF, Barberger-Gateau P, Alperovitch A. Depressive symptomatology and cognitive functioning: an epidemiological survey in an elderly community sample in France. *Psychol Med.* 1992;22:159–72.
32. Olazarán J, Trincado R, Bermejo-Pareja F. Cumulative effect of depression on dementia risk. *Int J Alzheimers Dis.* 2013 [consultado 20 Ago 2015]. [revista electrónica] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/457175>
33. Brommelhoff J, Gatz M, Johansson B, McArdle J, Fratiglioni L, Pedersen N. Depression as a risk factor or prodromal feature for dementia? Findings in a population-based sample of Swedish twins. *Psychol Aging.* 2009;24:373–84.
34. Saczynski J, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf P, Au R. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology.* 2010;75:35–41.
35. Dotson V, Beydoun M, Zonderman A. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology.* 2010;75:27–34.
36. Cooper B, Holmes C. Previous psychiatric history as a risk factor for late-life dementia: a population-based case-control study. *Age ageing.* 1998;27:181–8.
37. Chen R, Hu Z, Wei L, Qin X, McCracken C, Copeland J. Severity of depression and risk for subsequent dementia: cohort studies in China and the UK. *Br J Psychiatry.* 2008;193:373–7.
38. Vilalta-Franch J, López-Pousa S, Llinàs-Reglà J, Calvó-Perxas L, Merino-Aguado J, Garre-Olmo J. Depression subtypes and 5-year risk of dementia and Alzheimer disease in patients aged 70 years. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28:341–50.
39. Martínez MF, Flores JC, de Las Heras SP, Lekumberri AM, Menocal MG, Imirizaldu JZ. Risk factors for dementia in the epidemiological study of Munguialde County (Basque Country-Spain). *BMC Neurol.* 2008;8(39).
40. Steenland K, Karnes C, Seals R, Carnevale C, Hermida A, Levey A. Late-life depression as a risk factor for mild cognitive impairment or Alzheimer's disease in 30 US Alzheimer's disease Centers. *Int J Alzheimers Dis.* 2012;31:265–75.
41. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta regression analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:530–8.
42. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry.* 2013;202:329–35.
43. Gao Y, Huang C, Zhao K, Ma L, Qiu X, Zhang L. Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28:441–9.
44. Butters M, Young J, Lopez O, Aizenstein H, Mulsant B, Reynolds C, et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10:345–57.
45. Namekawa Y, Baba H, Maeshima H, Nakano Y, Satomura E, Takebayashi N, et al. Heterogeneity of elderly depression: increased risk of Alzheimer's disease and Aβ protein metabolism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013;43:203–8.
46. Kang JE, Cirrito JR, Dong H, Csernansky JG, Holtzman DM. Acute stress increases interstitial fluid amyloid-beta via corticotropin-releasing factor and neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104:10673–8.
47. Mann DM, Yates PO. Neurotransmitter deficits in AD and in other dementing disorders. *Hum Neurobiol.* 1986;5:147–58.
48. Palmer AM, Stratmann GC, Procter AW, Bowen DM. Possible neurotransmitter basis of behavioral changes in AD. *Ann Neurol.* 1988;23:616–20.
49. Young AB, Penney JB. Alzheimer disease. New York: Raven Press; 1994. p. 293–303.
50. Whitehouse PJ. Neurotransmitter receptor alterations in AD: a review. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1987;1:9–18.
51. Chapman DP, Williams SM, Strine TW, Anda RF, Moore MJ. Dementia and its implications for public health. *Prev Chronic Dis.* 2006;3:A34.