

Eulàlia Izquierdo Munuera, Eduard Fernández, Montse Sitjas, Maria Elias, David Chesa.

DEPRESIÓN Y RIESGO DE DEMENCIA

DEPRESSION AND RISK OF DEMENTIA

■ Resumen

Desde ya hace algunas décadas existe una polémica creciente respecto al hecho de si la depresión melancólica en edades geriátricas debería constituir una entidad nosológica distinta a la del resto de depresiones. Varios estudios han constatado que existen factores biológicos, psicológicos y sociales diferenciales entre ellas que podrían justificar tal distinción. Además, recientemente, encontramos numerosos estudios que apoyan la hipótesis de que la depresión geriátrica constituye un factor de riesgo para el desarrollo de una demencia. Y aunque de sobras es conocida la diversidad de diagnósticos posibles de trastornos afectivos y también la heterogeneidad en su presentación clínica, en este artículo se revisaran algunas de las últimas investigaciones sobre el papel de la depresión involutiva en el desarrollo de una futura demencia y el papel de otros factores dentro de esta asociación. Finalmente, se expondrán también las hipótesis etiológicas para esta asociación más defendidas en la actualidad.

Palabras Clave: Depresión geriátrica. Depresión de inicio tardío. Demencia. Riesgo.

■ Summary

For a few decades an increasing controversy exists with respect to whether melancholic depression in geriatric ages should constitute a different nosologic entity from the rest of depressions. Several studies have discovered different biological, psychological and social factors between them, which could justify this distinction. Moreover, we can find many recent studies that support the hypothesis that geriatric depression could be a risk factor for the development of a future dementia. Although a diversity of possible affective disorders diagnoses and the heterogeneity of its clinical presentation, in this paper a few of the last investigations about the role of the involutive depression in the development of a future dementia are reviewed. The role of other factors within this association are reviewed too. Finally, the most defended aetiological hypothesis for this association will be shown.

Key Words: Geriatric depression. Late-onset depression. Dementia. Risk.

■ INTRODUCCIÓN

La demencia constituye la tercera causa de mortalidad en los países industrializados después de las enfermedades coronarias y el cáncer y, por lo tanto, absorbe gran parte de los recursos sanitarios y sociales. Aunque es reconocida la importancia de este trastorno, el diagnóstico del mismo es complicado debido a su inicio incidioso, la falta de unos límites fronterizos claros entre la declinación cognitiva normal de la vejez y el deterioro patológico de la demencia y, sobretudo, por la ausencia de un marcador biológico fiable y que sea de fácil acceso (1).

Su detección correcta y precoz es fundamental por múltiples razones. En primer lugar, es primordial para detectar posibles etiologías reversibles o tratables. En segundo lugar, para la administración adecuada y temprana de fármacos que pueden enlentecer su proceso. Y en tercer lugar, para poder proporcionar información sobre la enfermedad a los familiares e introducirlos en programas terapéuticos grupales o individuales que les facilite un mejor afrontamiento de la enfermedad de su familiar y el mejor cuidado del mismo.

Se ha hipotetizado que la depresión podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de una demencia. Si ésto fuera cierto, la depresión en las personas mayores nos ayudaría a detectar aquellos casos que con más probabilidad desarrollarán una demencia en los años posteriores, con las consecuencias que ello comportaría a nivel preventivo.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es recuperar los trabajos más recientes sobre este tema y partiendo de un primer bloque introductorio en el que se expondrán los aspectos definitorios generales de la depresión geriátrica y la demencia y las posibles interrelaciones entre ambas, se llevará a cabo un repaso de distintas investigaciones, así como también de las posibles hipótesis que pretenden justificar esta relación.

La finalidad de este artículo es aportar datos que indiquen qué postura adoptar ante personas mayores que presenten sintomatología depresiva y que pueden estar quejándose de déficits subjetivos de memoria. Se trata de déficits reales? El individuo presenta síntomas depresivos porque es consciente de los déficits iniciales en el curso de una demencia incipiente? Éstas y otras son las preguntas que deberíamos hacernos, lo que se traducirá en una mejor comprensión de un trastorno tan frecuente y aparatoso como la demencia.

• *Concepto de depresión en la edad avanzada*

Es bien conocida la gran importancia que a un nivel sociológico comporta el envejecimiento creciente al que, a un nivel mundial, está sometida la población. Ésto, sumado al hecho que la población geriátrica recoge una mayor incidencia y prevalencia de trastornos médicos y psiquiátricos ha promovido en los últimos años una gran proliferación de estudios referidos a este grupo de edad.

Algunos autores defienden que la depresión podría ser el mayor problema psicopatológico que afecta a la gente anciana y recogen que su prevalencia oscila entre el 0.6% y el 29.7% (2). Estas diferencias en los porcentajes están muy relacionadas con los criterios diagnósticos utilizados en la definición de depresión. Mientras algunos hablan de síntomas depresivos, otros se rigen por criterios diagnósticos más estrictos incluyendo en estas cifras a los pacientes que cumplen criterios para el diagnóstico de algún síndrome concreto como el trastorno depresivo mayor o el trastorno distímico. Los síntomas depresivos aparecen aproximadamente en el 15% de la población mayor de 65 años. La prevalencia de la depresión mayor en la misma población es del 3%. Aún así, sólo reciben tratamiento psiquiátrico el 10% de las personas mayores que lo necesitarían (3) lo que nos lleva a pensar que la sintomatología depresiva se encuentra infradiagnosticada en este grupo de la población y probablemente ésto se deba a las dificultades para diagnosticar con claridad estos trastornos en las personas mayores.

En relación a los factores clínicos de la depresión se ha observado que, en un grupo significativo de casos, existen variaciones respecto a la clínica de los pacientes más jóvenes (3, 4, 5):

- Las preocupaciones somáticas son muy frecuentes y pueden presentarse en formato delirante nihilista e hipocondríaco.
- El estado de ánimo deprimido o la tristeza vital más típica de pacientes más jóvenes se describe con menor claridad en los más mayores. En su lugar se refieren situaciones de vacío, ansiedad o incomodidad, anergia, pérdida de interés, anhedonia y síntomas vegetativos como el insomnio o la anorexia.
- Las quejas subjetivas y/o signos objetivos de deterioro cognitivo, sobretodo de la memoria, son importantes en aproximadamente el 10% de las depresiones graves de la persona mayor.
- Agitación psicomotriz.

Tradicionalmente se ha denominado *depresión o melancolía involutiva* a este subtipo de depresión y se le ha querido otorgar una entidad nosológica diferenciada.

Los *criterios diagnósticos* internacionales vigentes actualmente -DSM-IV (6) y CIE-10 (7)- y los subtipos de depresión para el paciente geriátrico son los mismos que para los más jóvenes. Aún así, la conocida relación entre edad avanzada y sintomatología depresiva ha planteado cierta confusión respecto al hecho de si la depresión en la persona mayor debería ser considerada un tipo diferente del resto de depresiones. Kraepelin otorgó inicialmente a la melancolía involutiva una entidad clínica diferenciada de la psicosis maníaco-depresiva, para posteriormente incluirla dentro de la misma dada la frecuencia con la que sus pacientes presentaban historia previa de episodios maniaco-depresivos (8). Aún así, la polémica referente a la inclusión o diferenciación de la melancolía involutiva dentro de entidades nosológicas ya

bién establecidas ha persistido hasta nuestros días. De hecho, no fue hasta la publicación de la CIE-9 (9) y del DSM-III (10) que dicho trastorno se incluyó dentro del apartado de psicosis maníaco-depresiva tipo depresivo y de depresión mayor con melancolía o con síntomas psicóticos respectivamente. Los estudios que en la actualidad argumentan que podría tratarse de un tipo diferente de depresión se basan en las diferencias ya comentadas en la presentación clínica, en la menor frecuencia de antecedentes familiares de depresión, en una mayor coexistencia de neuropatología o atrofia cortical, en cambios en la sustancia blanca, en un mayor empeoramiento cognitivo, en la recurrencia, la comorbilidad médica y en la mortalidad. No obstante, la opinión mayoritaria tiende a incluirla entre las depresiones endógenas unipolares de inicio tardío alegando que las diferencias clínicas entre ésta y las depresiones de inicio precoz se deben precisamente a la diferencia tanto en la edad de inicio como en la edad del individuo que experimenta el episodio actual (3, 5, 11). No obstante, y dado el objetivo de este trabajo, cabe señalar que sigue existiendo la tendencia entre los distintos investigadores a distinguir entre depresión de inicio precoz, que correspondería a aquella en la que el primer episodio se presenta antes de los 60 años y la de inicio tardío en la que el primer episodio se daría posteriormente.

En relación a la posible *etiología* de la depresión en la edad avanzada se han propuesto explicaciones psicosociales y biológicas.

Las primeras se fundamentan en el hecho de que las personas mayores deben enfrentarse a múltiples y simultáneas pérdidas, al empeoramiento de la salud física, al cambio de rol social/ocupacional y, ocasionalmente, a un cambio en el nivel socioeconómico. Se da la necesidad de afrontar la pérdida de seres queridos y, a su vez, de afrontar el advenimiento de la propia muerte. Todos ellos son factores que pueden facilitar una reacción depresiva.

Desde el punto de vista biológico, algunos consideran el envejecimiento como un proceso degenerativo que comporta una disminución de la capacidad de adaptación y un aumento de la vulnerabilidad del ser vivo (3). Las teorías actuales atribuyen la depresión a una alteración en el funcionamiento de las aminas biogénicas (4). Según éstas existe: a) un incremento de la actividad de la monoaminoxidasa; b) una disminución de la actividad de la tirosinohidroxilasa; c) una hipofunción serotoninérgica; d) una disminución de la serotonina plasmática y plaquetaria; e) una hipofunción noradrenérgica y f) un aumento de autorreceptores α_2 .

En función de todo lo anterior, globalmente se ha dividido en tres subtipos a los pacientes que desarrollan una depresión en edad avanzada (3):

- Depresión como prólogo de un cuadro orgánico cerebral.
- Depresión ubicada entre las depresiones endógenas unipolares
- Reacción vivencial depresiva en edades avanzadas, como respuesta al contexto familiar y social.

En relación al *curso y pronóstico* la depresión en la población geriátrica se caracteriza mayoritariamente por remisiones o recidivas por cronicidad.

Finalmente, un subgrupo, no despreciable, de pacientes en edad avanzada deprimidos presentan síntomas de déficit cognitivo similares a los que encontramos en la demencia. Se ha denominado a este cuadro *pseudodemencia depresiva*, pero como ya veremos más adelante este término ha sido ampliamente criticado. Estos pacientes tienden a recuperar su funcionamiento cognitivo normal cuando desaparece la depresión. No obstante, se ha visto que, después de un intervalo asintomático, una proporción mayor de lo esperable por azar puede presentar una demencia primaria franca (4). Éstas son algunas de las posibles relaciones entre la depresión geriátrica y la demencia. Más adelante se comentarán con más profundidad y especialmente esta última por ser el objetivo principal de esta revisión bibliográfica.

• *Concepto de demencia*

La demencia ha sido ampliamente estudiada y la mayoría de *definiciones* (6) (12) (13) coinciden en describirla como un síndrome o estado clínico caracterizado por un déficit cognitivo múltiple que implica un deterioro significativo de la memoria y de otras funciones cognitivas en relación con el nivel de funcionamiento previo del individuo. Así, el aspecto clave es el de *deterioro significativo del nivel previo de funcionamiento*.

En las fases más iniciales la sintomatología que más destaca es el deterioro de la memoria a corto y a la largo plazo, asociado a la aparición progresiva de un deterioro del pensamiento abstracto, de la capacidad de razonamiento y de una alteración de otras funciones corticales superiores como afasia, apraxia y agnosia así como también a importantes cambios de la personalidad. En función de la enfermedad que sustenta el síndrome el patrón de deterioro puede variar, aunque en las últimas fases resultará prácticamente imposible diferenciar un tipo de demencia de otro.

La sintomatología de la demencia puede dividirse en dos tipos de alteraciones igualmente importantes (12):

- Sintomatología cognitiva (amnesia, afasia, apraxia, agnosia,...)
- Sintomatología no cognitiva o conductual (depresión, delirios, irritabilidad,...)

La interacción entre ambos tipos de síntomas comporta la incapacitación progresiva del paciente con demencia, hasta el punto de hacersele imposible el llevar a cabo las actividades avanzadas de la vida diaria, posteriormente las instrumentales y finalmente las básicas. El impacto emocional de las pérdidas funcionales es muy importante y suele conducir a generar preocupantes trastornos ansiosos y afectivos en estos pacientes.

Resumiendo, la exploración clínica en individuos con una posible demencia ha de ser muy exhaustiva y recoger información que confirme los siguientes criterios (12, 13):



- Nivel de consciencia normal
- El trastorno debe ser adquirido
- Los déficits deben persistir en el tiempo
- Afectar diversas funciones
- Tener una repercusión apreciable sobre el nivel de funcionamiento personal, laboral y/o social
- Descartar otras patologías incluidas en un diagnóstico diferencial (síndrome confusional, trastorno psiquiátrico (depresión), lesiones cerebrales focales (afasia progresiva primaria), ... y no determinar el diagnóstico si hay condiciones que imposibilitan un examen correcto del estado mental.

En referencia al *curso*, ha sido polémico el tema de la *irreversibilidad* y la *progresión* de los déficits. Aunque históricamente el término demencia implicaba estos dos conceptos, en la actualidad se entiende que la presencia de demencia no implica necesariamente la irreversibilidad o un curso progresivo (6, 13). El DSM-IV (6) especifica que el patrón de déficits de la demencia puede ser progresivo, estático o en remisión. En relación a la reversibilidad, el manual concreta que está en función de la patología subyacente y de la rapidez y disponibilidad de aplicación del tratamiento más eficaz. La forma de inicio y el curso siguiente dependerán también de la etiología subyacente.

El DSM-IV sitúa la prevalencia de la demencia tipo Alzheimer (DA) entre el 2 y el 4% de la población mayor de 65 años y explica que tanto ésta como la prevalencia de la demencia vascular (DV) aumentan con la edad, particularmente después de los 75 años, alcanzando valores del 20% o más por encima de los 85 años. Agüera Ortiz (12) estima que el valor en individuos de 65 años es de un 5%, incrementándose exponencialmente según va aumentando la edad, hasta llegar a cifras de un 30% a los 85 años. Yesavage (14) sitúa la prevalencia a los 85 años en un 48%, de forma que la DA podría ser la causa más importante de disfunción en sujetos que superaran esta edad. La forma más frecuente es la DA, entre un 60 y un 70% del total, seguida por la DV. Lobo y cols. (15), representante español del grupo EURODEM, encontró que un 5,5% de una muestra española de 1080 individuos tenían algún tipo de demencia, siendo las más frecuentes las de tipo degenerativo primario (un 4.3% tenían una DA y un 0,6 presentaba DV multiinfarto). Estas cifras justifican el hecho que la DA sea el tipo de demencia más investigado y que, por tanto, la mayoría de artículos incluidos en esta revisión se refieran a esta enfermedad.

- *Interrelaciones entre demencia y depresión*

La relación entre demencia y depresión es un tema complejo y ha sido estudiado exhaustivamente. Se trata de dos trastornos que pueden aparecer a la vez y de forma independiente, o bien encontrarse relacionados. En un intento de clasificar la nume-

rosa literatura rescatada sobre este tema, algunos autores (12) (16) hablan de tres posibilidades cuando nos encontramos ante un paciente que presenta síntomas de depresión y signos de deterioro cognitivo simultáneamente:

1. Depresión en la demencia (presentación solapada o comorbilidad)
2. Demencia inducida por la depresión (en la que es primordial el correcto diagnóstico diferencial)
3. Depresión que evoluciona hacia una demencia

Debido al solapamiento que en ocasiones se produce entre depresión y demencia, puede resultar difícil el diagnóstico diferencial entre ambas entidades. En este punto, nos referimos al trastorno cognitivo real u objetivable producido por un trastorno funcional como la depresión, en ausencia de una patología cerebral detectable que pudiera constituir la causa del mismo. En estos casos, se presume que las alteraciones neuropsicológicas son parcial o totalmente reversibles como consecuencia de la remisión del trastorno de base (14, 15, 17). No obstante, se plantea un problema cuando el nivel de deterioro es muy marcado, pudiendo aparentar clínicamente una demencia orgánica y, por tanto, dificultar el proceso diagnóstico y la toma de decisiones respecto al tratamiento a seguir.

El diagnóstico diferencial entre demencia y depresión es complejo y no está exento de dificultades. Es importante remarcar el hecho de que al hablar de diagnóstico diferencial no nos referimos al estudio de la disyuntiva entre demencia y depresión, si bien ya hemos explicitado que el deterioro en estos casos es objetivo, sino a la determinación de un diagnóstico de trastorno depresivo primario o bien de demencia degenerativa primaria.

La depresión es una alteración del estado de ánimo que suele cursar con sintomatología de tipo cognitivo, afectando mayoritariamente las funciones atencionales y mnésicas. La depresión en la población geriátrica, frecuentemente se acompaña de quejas subjetivas de mal funcionamiento mental (12), lo que suele conducir a confusión y a la necesidad de realizar exploraciones neuropsicológicas cuidadosas. Aún así, en algunas ocasiones el profesional debe esperar y observar la evolución de los déficits cognitivos, la remisión de los cuales le hará pensar en una patología afectiva subyacente. La mayoría de casos han sido reportados mediante estudios retrospectivos y han dado especial énfasis a la remisión de la patología cognitiva después del tratamiento antidepressivo (16).

Últimamente, varios autores asumen que el término pseudodemencia depresiva – adoptado por Madden y usado originariamente por Wernicke (16)- puede conducir a error, sobretodo cuando los conceptos de irreversibilidad y progresividad ya no son necesarios para el diagnóstico de demencia, y postulan que una vez realizado el diagnóstico diferencial entre ambos síndromes, debe asignarse simplemente el término de trastorno depresivo primario y de deterioro cognitivo asociado a la depre-

sión (12, 16). Adicionalmente, también se ha criticado el término «pseudo» dado que las alteraciones que se encuentran en estos casos son reales y no simuladas (16).

A nivel neuropsicológico es importante resaltar el hecho de que, con frecuencia, el deterioro cognitivo asociado a la depresión es más compatible con el patrón subcortical, el cual incluye enlentecimiento cognitivo, problemas atencionales y mnésicos, disminución de los impulsos motivacionales con una marcada apatía,... (15, 17). Estos datos tienen sentido en tanto en cuanto nos señalan cuales son los casos que deben producirnos más dudas mientras elaboramos el diagnóstico.

Recientemente, se puede apreciar una gran polémica respecto al tema de la depresión que evoluciona hacia la demencia. Las investigaciones respecto a este tema empiezan a proliferar. Existe cierto número de casos de depresión de inicio tardío, es decir, que empiezan por primera vez después de los 60-65 años, que acaban evolucionando hacia un deterioro cognitivo y, finalmente, con el tiempo hacia una demencia franca (12).

En este trabajo nos centraremos en este tema con más profundidad, estudiando posibles explicaciones para esta interrelación entre ambas patologías y aportando datos de los estudios más recientes sobre el asunto.

■ DEPRESIÓN Y RIESGO DE DETERIORO COGNITIVO PROGRESIVO

• *Aspectos generales*

Estudios recientes apoyan la hipótesis que en muchos casos las personas en edad avanzada que són diagnosticadas de depresión a la larga acaban desarrollando una demencia degenerativa primaria. Las depresiones geriátricas se suelen clasificar en depresiones de inicio precoz (DIP) y de inicio tardío (DIT). Las primeras son aquellas en las que el primer episodio se habría dado antes de los 65 años y las segundas habrían empezado posteriormente (2). La mayoría de investigaciones respecto al tema de la depresión que evoluciona hacia la demencia se refieren a la segunda y se dirigen sobretudo a la idea de si podría ser un marcador o si representaría una forma atípica de inicio de la misma. También hay algunos que estudian la DIP como factor que aumentara la vulnerabilidad para la demencia. En estos casos, los resultados que se buscan son aquellos que permitirían añadir la depresión primaria como un factor de riesgo más para la demencia, del mismo modo que lo son las enfermedades cardiovasculares, el sexo femenino, el bajo nivel educativo,...

También es controvertida la implicación del deterioro cognitivo leve que puede acompañar a la DIT. Varios estudios afirman que el deterioro de la depresión es más frecuente y manifiesto en personas de edad, sobretudo si la depresión es de inicio tardío (16). Algunos autores sostienen que, en estos individuos, la depresión y el deterioro cognitivo podrían tener una causa orgánica común (12) (16). Respecto al concepto de pseudodemencia, que ya previamente hemos discutido, Bulbena y Berrios (16) muestran un porcentaje sustancial de pacientes con estas características que

algunos años más tarde son diagnosticados de demencia, lo que nuevamente pone en entredicho el concepto de pseudodemencia como un proceso reversible por definición. Emery y Oxman (16) proponen un espectro de disfunción cerebral donde la depresión, el deterioro cognitivo y la demencia formarían parte de un *continuum* más que ser entidades clínicas diferenciadas. Con ésto, según estos autores, *la atención debería centrarse en los mecanismos fisiopatológicos y no en el diagnóstico diferencial y se dejaría de fomentar la frecuente dicotomía entre «demencia depresiva» como funcional y reversible y «demencia degenerativa» como orgánica e irreversible, con las implicaciones terapéuticas que ello conllevaría.*

Lo cierto es que es muy difícil establecer cual es la relación exacta entre la sintomatología depresiva y el deterioro progresivo de las funciones cognitivas y cual de los dos podría ser el proceso primario o bien si podrían serlo los dos. Hay mucha controversia respecto a las posibles explicaciones que podrían estar en la base de este hecho. Más adelante se expondrán las hipótesis explicativas más defendidas en la actualidad.

- *Trabajos de investigación*

El estudio más antiguo revisado en este trabajo está fechado en 1996 y fue llevado a cabo por Buntix y cols. (18). Estos autores presentan un estudio de cohorte retrospectivo basado en una muestra extraída del registro de práctica médica general constituida por 19.103 pacientes de edades iguales o superiores a los 50 años. La hipótesis perseguida era si la DIT podría ser un predictor o un factor etiológico de la demencia. El estudio comparaba el riesgo de desarrollar una demencia en los sujetos previamente diagnosticados de depresión involutiva con el riesgo de aquellos pacientes sin ningún diagnóstico previo de depresión. Ambos diagnósticos, el de demencia y el de depresión, se elaboraban mediante los criterios diagnósticos de la ICHPPC-2 (Clasificación Internacional de Problemas de Salud en Atención Primaria). Los resultados (OR 2.38; 95% IC 1.08-5.06) apoyaban la existencia de una relación significativa entre la depresión involutiva y el siguiente diagnóstico de demencia. Además, los autores observaron que el periodo transcurrido entre el diagnóstico de depresión y el de demencia en estos sujetos oscilava entre 1 y 10 años.

Tres años más tarde, Pálsson, S. y cols. (19) presentan un artículo sobre depresión, atrofia cerebral, rendimiento cognitivo e incidencia de demencia. En este trabajo pretenden replicar los descubrimientos de investigaciones previas que relacionan la depresión en las personas mayores con cambios orgánicos cerebrales. Los datos se extrajeron de una muestra de 227 personas no demenciadas de 85 años de edad. El seguimiento duró tres años. Las medidas utilizadas fueron los criterios diagnósticos DSM-III-R para la depresión mayor y la distimia, el MMSE y una entrevista semiestructurada para la evaluación del funcionamiento cognitivo y el diagnóstico de demencia y la TAC craneal para la medida de atrofia cerebral. Los resultados les

permitieron concluir que sí había una asociación entre depresión y atrofia cerebral en la gente mayor, ésta no era demasiado sólida. En su muestra tanto los individuos con DIT como los individuos con DIP mostraban deterioro cognitivo leve, pero sólo un pequeño grupo de aquellos con DIP habían aumentado el riesgo de padecer una demencia. La mayor incidencia de demencia en éstos podría explicarse por la prolongada exposición a los síntomas depresivos que habrían provocado elevadas concentraciones de glucocorticoides, los cuales, a su vez, podrían haber producido daños cerebrales sutiles, especialmente en el hipocampo. A estas conclusiones añaden que un nivel educativo elevado (6 o más años de escolarización) podría proteger, a los individuos deprimidos, contra los posibles déficits cognitivos. Los autores refieren que es posible que no encontraran una mayor asociación, replicando de este modo numerosos estudios previos, dado el relativo alto nivel educativo de la población sueca, de donde se extrajo la muestra.

En abril de 2000 Zalsman, G y cols. (20) presentan un estudio de caso control de pacientes hospitalizados psiquiátricamente con depresión mayor de inicio tardío. Este estudio replica los descubrimientos de trabajos previos. En este caso, no obstante, no lo hace en población general, sino con una muestra clínica. Los diagnósticos de demencia y de depresión se llevaron a cabo mediante los criterios diagnósticos DSM-IV y las medidas cuantitativas se obtuvieron mediante el MMSE y la Short Geriatric Depression Scale-Hebrew Version. Según sus resultados (OR 1.94*; 95% IC 0.98-3.84), la probabilidad de que un paciente psiquiátrico con DIT desarrolle una demencia es el doble de la de individuos sin historia previa de depresión.

Geerlings y cols. (21) presentan los resultados de dos estudios comunitarios prospectivos de los Países Bajos, con el objetivo de valorar si las personas mayores deprimidas con las capacidades cognitivas preservadas tienen un mayor riesgo de padecer un deterioro cognoscitivo e, incluso, de desarrollar una DA. Las muestras de ambos estudios eran independientes y habían sido extraídas respectivamente del Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL) y del The Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA). La primera estaba compuesta de 5666 personas no institucionalizadas, de edades comprendidas entre los 65 y los 84 años y la segunda de 3107 personas en edad avanzada. Ambos estudios obtenían los datos de deterioro cognitivo mediante el MMSE. Respecto a la depresión, en el primero era medida mediante la Geriatric Mental State Schedule (GMS) y en el segundo a través de la Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). Los resultados indicaron que tanto en la primera como en la segunda muestra la depresión iba asociada a un aumento del riesgo para el desarrollo de la DA y, por lo tanto, de deterioro cognitivo. Aún así, estos datos sólo eran significativos cuando los sujetos tenían un elevado nivel educativo. Así pues, los autores concluyen que en los individuos con un elevado nivel educativo la depresión podría ser una manifestación precoz de la DA antes que los déficits neuropsicológicos empezaran a ser aparentes.

Los autores proponen dos posibles explicaciones para estos resultados. En primer lugar, sugieren que la depresión podría ser una reacción psicológica en percibir el deterioro cognitivo inicial. Ésto sería posible en estadios muy iniciales del proceso degenerativo cuando los pacientes todavía son conscientes de sus fallos en las capacidades mentales. Esta explicación implica que la depresión sería secundaria al proceso demencial y que los síntomas depresivos podrían ser un indicador precoz del inicio de la demencia. La segunda opción explicativa, remarca que la depresión podría ser un síntoma inicial del proceso neuropatológico de la DA. En este caso, las diferencias en cuanto al nivel educativo se explicarían por el hecho que en estos individuos sería más fácil detectar un deterioro en comparación con el nivel previo de funcionamiento.

En un trabajo posterior (22), los mismos autores concluyen nuevamente que el humor depresivo parece indicar una forma subclínica de la DA en las personas mayores con elevado nivel educativo. En este artículo, incluyen también la apreciación subjetiva del enlentecimiento cognitivo como indicador del inicio de la DA.

En nuestro país, encontramos una investigación muy reciente llevada a cabo por Franco Martín, M. et al. (23) que pretende replicar la presencia de una relación entre los síntomas depresivos y el riesgo posterior de deterioro cognitivo en personas en edad avanzada. La muestra estaba formada por 556 personas de más de 60 años institucionalizadas en centros geriátricos o gerontológicos de la provincia de Zamora y fueron reevaluadas a los 18 meses. Las medidas utilizadas fueron el Miniexamen Cognoscitivo (MEC) para la evaluación cognitiva, y la Geriatric Depression Scale (GDS), la escala de Zung-Conde y la Self-rating Depression Scale (SDS) para la depresión. Los autores concluyen que existe una asociación, aunque inferior a la encontrada por otros estudios, entre la sintomatología depresiva y el deterioro cognitivo, pero sin que ésta sea causal.

Geerlings y cols (21), en sus conclusiones, se referían al papel de la apreciación subjetiva de los déficits en memoria sobre la probabilidad de desarrollar una demencia. En un estudio del año 1997 Schmand et al. (24) ya intentaron estudiar la relación entre las quejas subjetivas de memoria (QSM) en la gente mayor, el papel de la depresión y la futura demencia. La muestra la formaban 2114 sujetos extraídos del estudio AMSTEL de los Países Bajos. Se trataba de individuos no demenciados y con puntuaciones en el MMSE dentro de la normalidad. Los autores reevaluaron el estado mental de estos individuos al cabo de 4 años. Midieron las QSM con una escala diseñada previamente y la demencia y la depresión con la Geriatric Mental State Schedule (GMS). Los resultados les permitieron concluir que las QSM no son una característica secundaria de la depresión, sino que, en parte, reflejan la autoapreciación realista del deterioro cognitivo. No obstante, no se encontró una relación significativa entre estas QSM y la depresión, llegando a la conclusión que la relación entre QSM y demencia es independiente del papel de la depresión. Probablemente, ambas

mantienen una influencia recíproca sin que ésta cambie los efectos independientes de cada una de ellas sobre la demencia.

Aunque estos autores no encuentran una relación significativa entre depresión y QSM, otros investigadores (25) sí obtienen una asociación fuerte entre las dos, concluyendo, además, que esta asociación es más fuerte que la encontrada entre QSM y deterioro cognitivo objetivo. Recientemente, Stewart, R et. al. (2001) (25) llevan a cabo un estudio con una muestra extraída de una población africano-caribeana del sud de Londres y compuesta por sujetos de entre 55 y 75 años. El objetivo de este trabajo es triple: 1) confirmar la relación entre depresión y QSM en esta población; 2) examinar la asociación entre QSM y otros factores de riesgo: nivel educativo, autoevaluación de la salud física, factores de riesgo vasculares y genotipo APOE e4; y 3) investigar las relaciones entre QSM y la ejecución en test cognitivos.

Respecto a los objetivos, por un lado, los resultados del estudio sugieren que existe una fuerte asociación entre depresión y QSM. Por el otro, los datos confirman la existencia de una relación entre la apolipoproteína E alelo 4 (APOE e4) y una peor autoevaluación del funcionamiento cognitivo, lo que ya se había encontrado en estudios previos (25). Además, esta relación no se explica por la presencia de una historia familiar de demencia en los grupos con APOE e4. Referente al papel de la depresión, sugieren que la asociación entre APOE e4 y QSM parece ser modificada por la presencia de sintomatología depresiva medida con la GDS, ya que ésta es mucho más significativa en el subgrupo de individuos con depresión. Se trata de un descubrimiento importante, dado que apoya la idea de que las QSM pueden suponer una apreciación realista del deterioro cognitivo y, por lo tanto, ser un indicador de riesgo independiente. No deberíamos asumir que, simplemente, son secundarias a la depresión. Los resultados de los autores insinúan que las QSM deberían ser tenidas en cuenta seriamente y, particularmente, cuando se asocian con depresión.

Con anterioridad ya se hizo referencia al hecho que la mayoría de estudios distinguen entre DIT y DIP, centrándose sólo en una de ellas. La mayoría de los estudios reportados hasta aquí, se referían a la primera. El trabajo de Pálsson et. al. (19) encontraba una relación entre la DIP y la mayor vulnerabilidad hacia la demencia. El pasado año, Heun, R., y cols. (26) publican un artículo referido a un estudio familiar de DA en personas de edad avanzada con DIT y DIP. Los autores pretenden replicar otros estudios que han encontrado una agregación familiar de DA y depresión simultáneas, así como también los que han mostrado que hay un mayor riesgo de depresión y otros trastornos psiquiátricos en los familiares de pacientes con DA y viceversa. La información diagnóstica de los familiares se extrajo de evaluaciones estructuradas directas y de cuestionarios de historia familiar y riesgo de demencia familiar. Los resultados sugieren que el riesgo de demencia degenerativa primaria se encuentra aumentado en aquellos individuos con familiares afectados de DA y con familiares afectados de DA y depresión comórbidas, en comparación con los familiares del grupo control. Ésto, sin embargo, sólo sucedía cuan-

do la depresión era de inicio tardío. En cuanto a la hipótesis de si los tres trastornos presentan una heredabilidad común los resultados indican que la demencia degenerativa primaria y la DIP representan entidades clínicas con diferente heredabilidad. La DIT tampoco presenta una heredabilidad común ni con la DA, ni con la DIP, pero presenta una modesta agregación familiar.

Una de las explicaciones de la relación entre depresión y desarrollo ulterior de demencia, como veremos más adelante, es la posibilidad de que la depresión sea una reacción psicológica ante la toma de conciencia del deterioro cognitivo. Las personas con anosognosia tienen una autopercepción pobre de sus habilidades valorándolas como mejores de lo que son en realidad. La depresión también se ha asociado a una autoapreciación errónea de las capacidades cognitivas, pero en este caso como peores de lo que son objetivamente (27). Es posible que la depresión y la anosognosia estén relacionadas de alguna manera? Y si es así, es posible que tengan algo que ver con el inicio incipiente de una demencia? Respecto a este asunto existen dos trabajos, más o menos recientes, que estudian el papel de la anosognosia dentro de esta relación.

Starkstein, S.E. y cols. (28) exponen los resultados de un estudio prospectivo longitudinal -a 2 años- sobre depresión y anosognosia en la DA en una muestra de 65 pacientes con DA. Algunos de los instrumentos utilizados fueron: los criterios NINCDS-ADRDA para la demencia; la *Structured Clinical Interview* (SCID); la *Hamilton Depression Scale* (HAM-D); el *Anosognosia Questionnaire-Dementia* (AQ-D) y el MMSE. La evaluación inicial les permitió diferenciar tres grupos: uno con depresión mayor, otro con distimia y otro sin síntomas depresivos. Después del seguimiento, concluyeron que mientras la distimia en la DA es un trastorno emocional breve, la depresión mayor es un trastorno más duradero. La anosognosia es otro trastorno prevalente entre los pacientes con DA y aumenta con la progresión de la enfermedad. Entre los pacientes con DA distímicos había una relación inversamente significativa entre los cambios en la puntuación en anosognosia, durante el seguimiento, y la puntuación en depresión. Estos datos apoyarían la hipótesis de la depresión como reacción emocional ante la toma de conciencia de los déficits cognitivos iniciales de la demencia.

El segundo trabajo al que nos referimos es el llevado a cabo por Smith, C.A. et al (27). En este estudio exploran la relación entre anosognosia, severidad de la demencia, síntomas depresivos y funcionamiento cognitivo en una muestra de pacientes diagnosticados de DA probable. Para la valoración de la anosognosia utilizan el *Assessment of Impairment Insight* (AI). Para la evaluación del deterioro cognitivo los autores utilizan una batería neuropsicológica exhaustiva y para la medida de depresión la *Geriatric Depression Scale* (GDS) de Yeasavage. El análisis de los datos indica que la anosognosia se relaciona con la severidad de la demencia, pero sólo cuando los efectos de la depresión són controlados estadísticamente. Los autores teorizan que es probable que la gente con sintomatología depresiva muestre menos deterioro del insight o de la capacidad de valorar los propios déficits.



- *Hipótesis explicativas*

Jorm, A.F. (29) publica una revisión bibliográfica con el objetivo de valorar si la depresión constituye un factor de riesgo para la demencia o el deterioro cognitivo. El meta-análisis le permite extraer seis hipótesis explicativas de la asociación que, como hemos visto, han encontrado varios estudios: 1) los tratamientos antidepresivos son un factor de riesgo para la demencia; 2) la demencia y la depresión tienen factores de riesgo comunes; 3) la depresión es un pródromo de la demencia; 4) la depresión como una reacción psicológica temprana al deterioro cognitivo; 5) la depresión afecta el umbral de manifestación de la demencia; y 6) la depresión es un factor causal de la demencia.

1. *Los tratamientos antidepresivos como factor de riesgo para la demencia*

Los fármacos antidepresivos podrían ser los responsables de esta asociación. Es bien sabido que en la base de la DA se encuentra una alteración, por déficit, en la neurotransmisión colinérgica y que, por otro lado, los fármacos antidepresivos tricíclicos producen un efecto anticolinérgico. La hipótesis se dirige al hecho que la exposición prolongada al tratamiento con determinados antidepresivos podría predisponer biológicamente al desarrollo de una futura demencia.

Un estudio llevado a cabo por Butters, M.A. y cols. (30) investiga precisamente los cambios en el funcionamiento cognitivo del tratamiento antidepresivo continuado en casos de DIT. Los autores concluyen que las personas con depresión y con deterioro cognitivo de base pueden mejorar en áreas específicas siguiendo el tratamiento antidepresivo, pero no necesariamente llegan a niveles normales de funcionamiento, particularmente en memoria y funciones ejecutivas. También llegan a la conclusión que las personas con DIT sometidas a tratamiento farmacológico tienen un mayor riesgo de desarrollar una demencia progresiva primaria.

2. *Factores de riesgo comunes para la demencia y la depresión*

Aunque Jorm, A.F. (29), nuevamente, apoya levemente esta hipótesis y explica que el único factor común posible es la preexistencia de enfermedad vascular y que ésta aumentaría el riesgo de DV y no de DA. Recordemos que Heun et al. (2001) en un estudio sobre agregación familiar concluyen que la heredabilidad de la depresión y de la demencia es independiente.

En un estudio del 2001 Baldwin y O'Brien (31) evaluaron neuropatológicamente 11 individuos que habían muerto durante un episodio depresivo bien documentado y concluyeron que el riesgo que tienen los pacientes de desarrollar deterioro cognitivo durante un episodio depresivo no estaba relacionado con un aumento de los cambios neuropatológicos vasculares o tipo Alzheimer. Ésto indicaba que otros mecanismos deberían constituir la base tanto del deterioro cognitivo asociado a la depresión como de la observación que la depresión es un factor de riesgo para la demencia.

Recientemente, en el 2002, Baldwin y O'Brien (32) publican una revisión bibliográfica de la literatura de los últimos 5 años referente a la base vascular de la DIT. Revisan la evidencia a favor de la asociación entre trastorno cardiovascular y depresión y entre trastorno cerebrovascular y depresión. Los resultados les llevaron a la conclusión de que existe una fuerte evidencia a favor de la asociación entre trastorno cardiovascular y depresión, pero no se circunscribe a la población geriátrica. También sobre la asociación entre trastorno cerebrovascular y depresión, especialmente cuando se da en edades avanzadas. A partir de los resultados de la revisión concluyen que hay suficiente evidencia que sugiere un vínculo causal entre enfermedad cerebrovascular y depresión, especialmente cuando se da en la edad avanzada y ésto les permite defender el concepto emergente de Depresión Vascular.

Otros autores han hipotetizado que la depresión y la demencia podrían tener en común la vulnerabilidad genética encontrando una relación entre las QSM y la presencia de APOE ε4 en individuos deprimidos (25).

Otros autores (14) proponen que el aumento de la incidencia de depresión en la gente mayor y el deterioro cognitivo podrían estar relacionados, de forma independiente, con cambios que se dan a nivel de SNC con la edad. En aumentar la edad podrían darse alteraciones en el genoma que fueran la causa de una síntesis alterada de proteínas y de la disminución del metabolismo de la glucosa, disminuyendo de esta manera la actividad metabólica cerebral con el subsiguiente impacto en el metabolismo de neurotransmisores. Algunos estudios con personas en edad avanzada, como el de Yesavage, S.A. (14), han mostrado una disminución de las concentraciones de monoaminas (NA, DA, 5-HT,...) y de sus metabolitos. Ésto podría tener tres consecuencias principales: 1) deterioro de la función cognitiva, como resultado de la degeneración de los sistemas colinérgico y adrenérgico afectando la memoria, la atención, la actividad psicomotriz y el procesamiento de la información; 2) labilidad emocional y agresividad; y 3) si la disminución de catecolaminas causa depresión podría argumentarse que el proceso de envejecimiento predispone biológicamente a la depresión.

Estos datos pueden aportar una explicación del aumento de incidencia de depresión en pacientes geriátricos. Lo que no queda tan claro es si pueden sugerir que este proceso también puede predisponer al deterioro progresivo que constituye la demencia primaria, o si el deterioro encontrado en estos casos no sería progresivo sino que se estabilizaría como un deterioro cognitivo asociado a la edad sin llegar nunca a cumplir criterios de demencia.

Algunos estudios han intentado hacer una diferenciación entre la DIP y la DIT en relación a este tema. Algunos de ellos describen, en pacientes con DIT, una menor probabilidad de historia familiar de depresión y una mayor incidencia de cambios estructurales cerebrales como ensanchamiento generalizado de los surcos, dilatación ventricular, pérdida de sustancia blanca y mayor prevalencia de leucoencefalopatía



(16). Por ésto, muchos concluyen que la DIT se asocia con los cuadros neurológicos de demencia más que con la DIP, teniendo una etiología diferente a la de esta última (16). Existen dos estudios (16) en los que pacientes mayores con inicio tardío de la depresión tenían menor puntuación en el MMSE que aquellos con DIP, lo que no podía explicarse por diferencias en edad o sexo, habiéndose relacionado este deterioro con medidas de TAC craneal. En otro estudio (16) se observó que la combinación de un primer episodio depresivo en la ancianidad y deterioro cognitivo se asociaba con historia familiar de síndrome de Down o de retraso mental, lo que a su vez se ha relacionado en estudios previos con un subtipo de la enfermedad de Alzheimer que tendría una causalidad genética.

En definitiva, parece ser que si existe alguna probabilidad de encontrar una causalidad común entre demencia y depresión, ésta implicaría a la DIT, pero no a la DIP.

3. La depresión como pródromo de la demencia

Kraepelin (32) ya consideró que la depresión era un pródromo muy frecuente en la DA. *Pródromo* es aquel malestar o aquellas alteraciones conductuales sutiles que preceden la aparición de una enfermedad. Algunos sinónimos serían *precursor*, *enunciador*, *presajador*,... Los estudios de casos clínicos en los que individuos que inicialmente son diagnosticados de depresión acaban desarrollando una demencia franca apoyan esta hipótesis.

Un posible mecanismo biológico que justificara esta conjetura sería que la DA facilitara una depresión a través de la pérdida más inicial de neuronas noradrenérgicas. Algunos estudios neuropatológicos han reportado que los pacientes que sufrían DA y depresión tenían una pérdida más importante de células noradrenérgicas del *locus coeruleus* comparados con los pacientes con DA sin depresión (29).

Devanand, D.P. y cols. (33) observaron en un grupo de 1000 sujetos de 60 años, que de los que no cumplían criterios de demencia, el estado de ánimo depresivo era más frecuente en aquellos que tenían mayor deterioro cognitivo. El humor depresivo de base aumentaba la probabilidad de que durante el periodo de seguimiento estos individuos fueran diagnosticados de demencia. Estos datos son consistentes con la idea de que la depresión podría ser un pródromo de la DA.

Jorm, A.F. (29) respecto a esta hipótesis concluye que es posible, pero pone la causa en un posible trastorno cerebrovascular de base. Según ésto, si la depresión constituye un pródromo para la demencia, lo hace para la DV.

4. La depresión como una reacción psicológica temprana al deterioro cognitivo

Anteriormente ya nos hemos referido a algunos estudios sobre anosognosia, depresión y DA que apoyarían este postulado (27, 28) que sólo podría darse si las personas en estadios muy precoces de la demencia tuvieran conciencia de su pérdida de capacidades cognitivas.

Jorm, A.F. (29) no da demasiado apoyo a esta explicación dado que si fuera cierta los síntomas depresivos habrían de seguir inmediatamente al deterioro cognitivo y en realidad parece que lo preceden. Este autor refiere que en la diversa literatura esta hipótesis nunca ha sido totalmente probada.

5. La depresión afecta el umbral de manifestación de la demencia

Nos referimos al hecho que la depresión podría disminuir el umbral de expresión de la demencia provocando una temprana manifestación de la misma. Algunos estudios (29) han demostrado que los factores psicosociales como un bajo nivel educativo o bajo nivel premórbido de inteligencia tendrían más efecto en la detección clínica de la demencia que la propia patología cerebral. Los individuos que tendrían menos reserva neural o cognitiva tendrían a sobrepasar el umbral de apreciación clínica en un estadio más precoz de la enfermedad. Es decir, en individuos con niveles culturales e intelectuales más elevados, los déficits tardarían más tiempo en traducirse en un deterioro funcional evidente y, por lo tanto, la demencia en estos últimos se detectaría más tarde o evolucionaría más lentamente.

Parece que la depresión comporta una serie de déficits cognitivos que sumados a los déficits de un estadio muy precoz, e indetectable clínicamente, de una demencia podrían llevar a un diagnóstico precoz de la misma. De este modo, la hipótesis del umbral postula que la depresión estaría relacionada con un diagnóstico precoz de la demencia.

6. La depresión como factor causal de la demencia

Esta hipótesis es sugerida a partir de la teoría de la «cascada glucocorticoidea» postulada por Sapolky, R.M. (29). Mientras que, a corto plazo, la secreción de glucocorticoides es beneficiosa para el afrontamiento del organismo al estrés, a largo plazo altas concentraciones de estas sustancias pueden resultar perjudiciales. En el hipocampo hay receptores de los glucocorticoides que juegan un papel muy importante en la inhibición de su secreción. La degeneración hipocampal que se da con el envejecimiento causa un deterioro gradual en su feedback inhibitorio. Debido a que la depresión habitualmente involucra el eje hipotalámico-pituitario-adrenal y el hipocampo está atrofiado en la DA, esta hipótesis postula un mecanismo potencial por el que la depresión podría contribuir biológicamente al desarrollo de una demencia.

Jorm, A.F. (29) explica que esta hipótesis recibe algún soporte de estudios que han encontrado atrofia hipocampal en pacientes deprimidos. No obstante, todavía no hay evidencia de que la depresión sea la responsable de causar esta atrofia, de que el aumento de la secreción de glucocorticoides desempeñe algún papel o de que la atrofia sea progresiva.

En las conclusiones de su estudio de revisión Jorm, A.F. (29) expone que hay suficiente evidencia como para tomarse seriamente la posibilidad de que la depresión

sea un factor de riesgo para la demencia. Parece que las explicaciones o hipótesis más defendidas hasta ahora, sin tener en cuenta las limitaciones que presentan, son las dos primeras: tratamiento antidepresivo como factor de riesgo y causas comunes para la demencia y la depresión respectivamente. Finalmente, el resto de teorías, no reciben demasiado apoyo de las numerosas investigaciones.

Recordemos que la mayoría de estudios que Jorm analizaba valoraban el riesgo de demencia en individuos con diagnóstico de depresión en los 10 años o más anteriores al diagnóstico de demencia. Algunos de ellos utilizaban individuos más jóvenes de 55 años y no diferenciaban tampoco entre DIT y DIP.

■ CONCLUSIONES

Resumiendo, aunque algunos de los estudios (19, 32) no han encontrado una asociación significativa entre depresión y desarrollo posterior de demencia, la mayoría de los que hemos revisado (18, 20, 21, 22, 23, 25, 30) concluyen que la depresión muy probablemente sea un factor de riesgo para el desarrollo de la demencia y que una depresión de inicio en la vejez, que además presente signos leves de deterioro, tiene un riesgo elevado de evolucionar hacia una demencia. Se han encontrado datos (20) que han relacionado tanto a la DIP como a la DIT con la subsiguiente demencia. Aún así, la mayoría defienden una mayor asociación entre DIT y demencia. Sería posible que existiesen diferentes mecanismos neurobiológicos implicados en esta asociación para cada uno de los dos tipos de depresión. No olvidemos aquellos estudios que encontraban una relación inversa entre depresión y anosognosia en la enfermedad de Alzheimer que aunque no tenían por objetivo comprobar la hipótesis sí que los resultados la apoyarían de forma indirecta.

En cuanto a las hipótesis explicativas de esta relación parece ser que, hoy por hoy, las más plausibles son dos. En primer lugar, y sobretodo refiriéndonos a la DA, que el tratamiento sostenido con fármacos antidepresivos sea un factor de riesgo para la demencia y, en segundo lugar, que la demencia y la depresión tengan una causalidad biológica común. Por lo que se refiere a la DV parece que la depresión podría ser un pródromo de la misma, es decir, un indicador de que la demencia ya ha empezado aunque subclínicamente.

Con estos resultados, se hace evidente la importancia de, por un lado, no diagnosticar erróneamente de demencia incipiente a los individuos que podrían iniciar una depresión de inicio tardío y simplemente presentar un deterioro cognitivo secundario a la sintomatología afectiva, y por el otro, de estudiar exhaustivamente aquellos casos de depresión geriátrica y realizar un seguimiento cuidadoso de los mismos a fin de evitar que nos pase por alto la posibilidad de realizar un diagnóstico precoz de demencia con las consecuencias que ésto comportaría tanto para el tratamiento como para el curso de la enfermedad.

Será igualmente importante tener en cuenta seriamente las QSM de los pacientes en edad avanzada. Incluso cuando el paciente está claramente deprimido, el profesional no debe interpretar estas QSM como un síntoma más de la depresión. Por lo contrario, las QSM podrían ser un indicador de que el sujeto se da cuenta de que algo no funciona bien y por lo tanto, justifican plenamente una exploración neuropsicológica y física completa centrada, particularmente, en los trastornos de la memoria.

Un nivel educativo elevado se ha relacionado con una mayor reserva cognitiva y se ha postulado que podría tratarse de un factor protector contra el desarrollo de la demencia. Su relación con la depresión parece confusa. Por un lado, hay estudios (19) que concluyen que un nivel educativo elevado funcionaría como factor protector en individuos mayores deprimidos y, por el otro, hay estudios (21, 22) que exponen que el elevado nivel cultural haría más probable la aparición de la depresión como una manifestación precoz de la DA antes de que los déficits cognitivos fueran clínicamente aparentes. El nivel educativo será una variable importante a tener en cuenta en futuras investigaciones.

En nuestro país la representación de estudios sobre depresión y riesgo de deterioro cognitivo es escasa. Y si bien encontramos un estudio exhaustivo (23), cabe decir que no es demasiado representativo del total de la población. Sería necesario llevar a cabo nuevas investigaciones a partir de muestras comunitarias o muestras de pacientes hospitalizados pero no de forma crónica. Por otro lado, también sería interesante que las próximas investigaciones se tomaran con mayor seriedad el examen neuropsicológico, empleando pruebas más sofisticadas que el MMSE o MEC que permitan ir más lejos y obtener conclusiones más fiables. Recordemos que aunque el MMSE es una prueba que goza de una elevada sensibilidad no deja de ser una prueba de screening y que para el diagnóstico precoz de la demencia són necesarios otros instrumentos.

Finalmente, no debemos dar la espalda a algunas de las *limitaciones* que presentan la mayoría de los estudios: elevada mortalidad experimental; falta de una confirmación neuropatológica del diagnóstico de DA aunque cumplan criterios para esta enfermedad; no diferenciación de los diferentes tipos de demencia; falta de una homogeneidad en los criterios de depresión utilizados; ausencia de exploraciones neuropsicológicas exhaustivas. Debemos señalar también que los estudios sobre las hipótesis explicativas no eran estudios experimentales y por lo tanto no permiten extraer conclusiones firmes en cuanto a la causa de esta relación, únicamente permiten desarrollar hipótesis plausibles.

La investigación futura debería tener en cuenta estas limitaciones, aunque la resolución de las mismas implicará forzosamente una mayor dedicación tanto económica como temporal. Son necesarios, por lo tanto, futuros estudios que tengan por objetivo replicar los descubrimientos de sus antecesores y que:

- Tengan en cuenta la distinción entre depresión clínica que cumple criterios diagnósticos internacionales y sintomatología depresiva en sus evaluaciones, teniendo en consideración la potencial confusión a que pueden conducir los trastornos del estado de ánimo.
- Expliciten, por lo tanto, más claramente los criterios utilizados en la medida de la sintomatología depresiva, así como también diferencien claramente los casos de DIT y los de DIP.
- Describan y valoren más detalladamente los déficits cognitivos.
- Encuentren las diferentes implicaciones de las QSM y otros componentes de la depresión en relación al desarrollo de una demencia.
- Utilicen, sobre todo muestras grandes, comunitarias y no institucionalizadas.
- Dadas las limitaciones de los estudios de casos control –retrospectivos– en los que la exposición a los factores de riesgo es evaluado posteriormente al diagnóstico de demencia, será importante que, en la medida de lo posible, sean prospectivos evaluando la depresión antes del inicio de la demencia. Estos últimos nos proporcionan una evidencia más fuerte.

Ya para terminar, consideramos que ésta constituye una línea de investigación muy interesante y beneficiosa ya que si puede contribuir a llevar a cabo un diagnóstico más precoz de una enfermedad tan devastadora como la demencia esto repercutirá en un aumento de la calidad de vida de los que la sufren y también de sus familiares.

■ BIBLIOGRÁFIA

1. Sanjuan, J.; Ripoll, A.; Montero, M.Y.; Hernández, Y.; Reig, M.J.; Lopez, S. y Romeu, J. «Dificultades diagnósticas de las demencias en atención primaria». *Anales de Psiquiatría* 1996, 12 (4):156-160.
2. Vilalta, J.; López, S. y Llinàs, J. «Depresión en una muestra geriátrica comunitaria. Estudio de Girona». *Psiquiatría.com: Revista electrónica de psiquiatría* 1998 2 (3) Septiembre.
3. Bernabé, E. Depresión en la tercera edad. En: A. Chinchilla Moreno. *Tratamiento de las depresiones*. Barcelona: MASSON 1997
4. Bernardo Arroyo, M. y Arrufat Nebot, F.J. Trastornos depresivos en geriatría. En: Roca Bennasar, M. y Bernardo Arroyo, M. *Trastornos depresivos en patologías médicas*. Barcelona: MASSON 1996
5. Menchón, J.M. 1997. «La depresión en la edad tardía». *Psiquiatría Biológica*; 1997, 4(4).
6. American Psychiatric Association. *DSM-IV. Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos mentales*. Barcelona: MASSON S.A. 1995

7. Organización Mundial de la Salud (OMS). *Trastornos mentales y del comportamiento. CIE-10*. Meditor 1992.
8. Kraepelin E. *Psychiatrie: Ein lehrbuch für studienende and arzte*, III. Band II. Leipzig, Verlag von Johann Ambrosius Barth 1909. Pp. 1259-1284.
9. World Health Organization. *Manual of the international statistical classification of diseases, injuries and causes of death. Rev 9 (ICD-9)*. Geneve 1977
10. American Psychiatric Association. *DSM-III. Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales*. Barcelona: MASSON S.A. 1980
11. Brown, RP.; Sweeney, J.; Loutsch, E.; Kocsis, J. and Frances, A. «Involuntal melancholia revisited». *American Journal of Psychiatry* 1984, 114: 24-28.
12. Agüera Ortiz, L.F. *Demencia. Una aproximación práctica*. Barcelona: MASSON S.A. 1998
13. Blesa, R. *Diagnóstico y manejo de la demencia en el anciano*. Barcelona: SANDOZ PHARMA S.A.E. 2000
14. Yesavage, J. «Differential diagnosis between depression and dementia». *American Journal of Medicine* 1993, 94 (suppl 5A): 23S-28S.
15. Bulbena, A. y Cervilla, J. «Demencias». En: Vallejo. *Introducción a la psicopatología y la psiquiatría*. Barcelona: MASSON-Salvat; 530-558. 1994
16. Zabala Falcó, S.. «Demencia y depresión». En: Chinchilla Moreno, A.. *Depresión en los trastornos neurológicos*. Madrid: Edicomplet, S.A. 1999
17. Marcos Bars, T. y Salamero Baró, M. «Disfunciones Cognitivas en los trastornos depresivos». En: *Neuropsicología Clínica*.
18. Buntinx, F.; Kester, A.; Bergers, J. and Knottnerus, J.A. «Is depression in elderly people followed by dementia? A retrospective cohort study based in general practice». *Age Ageing* 1996, 25(3):231-3
19. Pálsson, S.; Aecarson, O. and Skoog, Y. «Depression, cerebral atrophy, cognitive performance and incidence of dementia». *British Journal of Psychiatry* 1999, 174: 249-253.
20. Zalsman, G.; Aizenberg, D.; Sigler, M.; Nahshony, E.; Karp, L. and Weizman, A. «Increased risk for dementia in elderly psychiatric inpatients with late-onset mayor depression». *Journal of Nervous and Mental Disease* 2000, 188(4):242-3.
21. Geerlings, M. Y.; Schoevers, R. A.; Beekman, A.T.F.; Jonker, C.; Deeg, D.J.H.; Schmand, B.; Ader, H.J.; Bouter, L.M. and Van Tilburg, W. «Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease». *British Journal of Psychiatry* 2000, 176: 568-575.
22. Geerlings, M. Y.; Schmand, B.; Braam A.W.; Jonker, C.; Bouter, L.M. and Van Tilburg, W. «Depressive symptoms and risk of Alzheimer's disease in more highly educated older people». *Journal of the American Geriatrics Society* 2000, 48(9): 1092-7.
23. Franco, M.A.; Monforte, J.; Criado, C.H.; Jiménez M.M. y Blanco J.A. «Síntomas depresivos y riesgo posterior de deterioro cognitivo en ancianos». *Interpsiquis*. Revista electrónica 2001. (2)

24. Schmand, B.; Jonker, C.; Geerlings, M. Y. and Lindeboom, J. «Subjective memory complaints in the elderly: depressive symptoms and future dementia». *British Journal of Psychiatry* 1997, 171: 373-376.
25. Steward, R.; Rus, C.; Richards, M.; Brayne, C.; Lovestone, S. and Mann, A. «Depression, APOE genotype and subjective memory impairment: a cross-sectional study in an African-Caribbean population». *Psychological Medicine* 2001, 31: 431-440.
26. Heun, R.; Papassotiropoulos, A.; Maier, W. And Breitner J.C.S. «A family study of Alzheimer disease of early- and late-onset depression in elderly patients». *Archives of General Psychiatry* 2001, 58: 190-196.
27. Smith, C.A.; Henderson, V.W.; McCleary, C.A.; Murdock, G.A. and Buckwalter, J.G. «Anosognosia and Alzheimer's disease: the role of depressive symptoms in mediating impaired insight». *Journal of Clinical Experimental Neuropsychology* 2000, 22(4): 437-44.
28. Starkstein, S.E.; Chemerinski, E.; Sabe, L.; Kuzis, G.; Petracca, G.; Tesón, A. and Leiguarda, R. «Prospective longitudinal study of depression and anosognosia in Alzheimer's disease». *British Journal of Psychiatry* 1997 171: 47-52.
29. Jorm, A.F. «Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review». *Gerontology* 2000, 46(4): 219-27.
30. Butters, M.A.; Becker, J.T.; Nebes, RD; Zmuda, M.D.; Mulsant, B.H.; Pollock, B.G. and Reynolds, C.F. «Changes in cognitive functioning following treatment of late-life depression». *American Journal of Psychiatry* 2000, 157(12): 1949-1954.
31. O'Brien, J.; Thomas, A.; Ballard, C.; Brown, A.; Ferrier, N.; Jaros, E.; and Perry, R. «Cognitive impairment in depression is not associated with neuropathologic evidence of increased vascular or Alzheimer-type pathology». *Biological Psychiatry* 2001, 49(2): 130-6.
32. Baldwin, R.C. and O'Brien, J. «Vascular basis of late-onset depressive disorder». *British Journal of Psychiatry* 2002, 180: 157-160.
33. Raskind, M.A. «The interface of depression and dementia». *Journal of Clinical Psychiatry* 1998, 59 (suppl. 10): 9-12.

Eulàlia Izquierdo Munuera

Psicóloga Interna Residente (PIR). Instituto de Asistencia Sanitaria de Salt (Girona)

Dirigirse a : Eulàlia Izquierdo Munuera. C/. Verdaguer, 82

Hostalets de Balenyà 08550-Barcelona

eulaliaizquierdo@worldonline.es.