

Depresión Tardía ¿Factor de Riesgo o Síntoma Prodrómico de Demencia?

Gabriela Castillo-Parra

Departamento de Psicología,
Universidad Camilo José Cela. Madrid,
España.

Esther Gómez-Pérez

Unidad de Cognición y Conducta,
Instituto de Nacional de Neurología y
Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
Ciudad de México, México.

Correspondencia: Dra. Gabriela Castillo-Parra.
Departamento de Psicología, Universidad
Camilo José Cela. Castillo de Alarcón, 49.
Villafranca del Castillo 28692 – Madrid. Correo
electrónico: gcastillo@ucjc.edu

Resumen

La depresión tardía se presenta en personas de edad avanzada y, aunque no es una condición normal del envejecimiento, su prevalencia oscila entre el 4 y 30% en personas que viven independientemente y en personas que viven en residencias para ancianos o están hospitalizadas, respectivamente. Una de las características de la depresión tardía es una alteración en el procesamiento emocional, mayor presencia de síntomas somáticos, frecuentes quejas o déficits cognitivos y alteraciones anatomofuncionales, por lo cual se le ha considerado un factor de riesgo para el desarrollo de una demencia. En años recientes se ha planteado la hipótesis de que la depresión, más que ser un factor etiológico, sea un síntoma prodrómico de la demencia, en especial, de la Enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular. Los objetivos de este artículo son revisar algunas evidencias de los estudios epidemiológicos sobre la asociación entre la depresión y la demencia, así como describir alteraciones, tanto fisiopatológicas como neuropsicológicas, de la depresión tardía que pueden aportar datos acerca de si la depresión tardía es un factor de riesgo o un síntoma prodrómico de la demencia. La evidencia señala que las enfermedades cerebrovasculares podrían ser un factor de riesgo para el desarrollo de la depresión tardía, observándose lesiones en la sustancia blanca cortico-subcortical que incluyen las regiones prefrontales y sus conexiones con el cuerpo estriado, además de una reducción importante en el volumen del hipocampo, las cuales subyacen a las alteraciones en la velocidad del procesamiento, las funciones ejecutivas y la memoria episódica que se muestran en la depresión, y que suelen ser más severas

cuando el primer episodio depresivo mayor se presenta a partir de los 60 años. Sin embargo, estos hallazgos, más que dar una explicación de la relación temporal entre la depresión tardía y la aparición de la demencia, sólo parecen explicar el origen de los déficits cognitivos. La evidencia epidemiológica, aunque existe una falta de consenso, indica, por una parte, que la historia de depresión y la edad son dos factores importantes para la aparición de la demencia y, por otra parte, parece ser que el intervalo entre el inicio de la depresión y el diagnóstico de demencia juegan un papel muy importante para considerar que la depresión es un síntoma temprano de la demencia.

Palabras clave: Depresión tardía, demencia, alteraciones fisiopatológicas, deterioro cognitivo.

Late Depression: Risk Factor or Prodromic Symptom of Dementia?

Summary

Late-life depression occurs in people of advanced age and, although it is not a normal condition of aging, its prevalence ranges between 4 and 30% in people living at home and in people living in nursing homes or in people who are hospitalized, respectively. One characteristic of late-life depression is an alteration in emotional processing, the greater presence of somatic symptoms, frequent complaints or cognitive deficits, and anatomo-functional alterations, so it has been considered a risk factor for developing dementia. In recent years it has been hypothesized that depression, rather than being a causative factor, is a prodromal symptom of dementia, in particular for Alzheimer's Disease and vascular dementia. The objectives of this

paper are to review some evidence from epidemiological studies on the association between depression and dementia and to describe pathophysiological and neuropsychological alterations of late-onset depression that can provide data on whether late onset depression is a risk factor or a prodromal symptom of dementia. Evidence indicates that cerebrovascular disease may be a risk factor for developing late-life depression, as it has been observed white matter lesions in cortico-subcortical regions, including prefrontal regions and its connections with the striatum, and a significant reduction in hippocampal volume, which underlie the changes in processing speed, executive functions and episodic memory that occur in depression, and are usually more severe when the first major depressive episode occurs from 60 years of age. However, these findings, rather than giving an explanation of the temporal relationship between late-onset depression and the onset of dementia, only seem to explain the origin of cognitive deficits. Although there is a lack of consensus, epidemiological evidence suggests, first, that history of depression and age are important factors for the onset of dementia and, moreover, it appears that the interval between the onset of depression and the diagnosis of dementia play an important role to consider that depression is an early symptom of dementia.

Keywords: Late-life depression, dementia, pathophysiological alterations, cognitive impairment.

Introducción

A lo largo de la vida, las personas experimentan distintos estados de ánimo de

acuerdo a las circunstancias en las que se encuentren inmersas. Las emociones, al igual que la cognición, guían el comportamiento de los individuos permitiéndoles acercarse a aquellas situaciones que les causan placer, satisfacción y felicidad, o rehuendo de escenarios peligrosos que provoquen miedo o gran tristeza. Por lo tanto, es normal que las personas sean felices, pero también es normal que sientan emociones de tristeza, dolor ante una pérdida y desesperanza. Si estos sentimientos negativos no se superan, y se vuelven permanentes, comenzaran a interferir negativamente con la manera de sentir, pensar y actuar del individuo repercutiendo directamente en su vida cotidiana, laboral y familiar, y es entonces cuando se convierte en una tristeza patológica que conduce a un estado clínicamente depresivo.

La depresión es una enfermedad psiquiátrica que se caracteriza por un desequilibrio del estado de ánimo donde el paciente muestra un sentimiento profundo de tristeza, desesperanza, autodevaluación y desinterés por las cosas que usualmente son fuente de placer, que se acompaña de otros signos y síntomas somáticos, motores y/o cognitivos (American Psychiatric Association, 2000). Entre los subtipos de depresión, el trastorno depresivo mayor (TDM) es un problema grave de salud pública, ya que actualmente se considera la cuarta causa que provoca deterioro en la calidad de vida de un individuo. Las estimaciones realizadas para el 2020 revelan que, a nivel mundial, la depresión mayor será la tercera causa de discapacidad, por debajo de las cardiopatías isquémicas y por arriba de los traumatismos craneoencefálicos por accidentes de tráfico. De acuerdo con los criterios del *Manual Diagnóstico y*

Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) (2000), el TDM se define por la presencia de uno o más episodios depresivos mayores sin historia de episodios maníacos, mixtos o hipomaníacos que se acompañan de, por lo menos, cinco de los siguientes síntomas a lo largo de un período de dos semanas: ánimo deprimido la mayor parte del día, notable disminución del interés o gusto en todas o en la mayoría de las actividades diarias, aumento o disminución desproporcionado del apetito, insomnio o sueño excesivo, agitación o lentitud en los movimientos, cansancio inexplicable o pérdida de energía, sentimientos de inutilidad o de culpabilidad, indecisión o capacidad disminuida para pensar o concentrarse y pensamientos recurrentes de muerte o de suicidio.

El TDM tiene una prevalencia entre el 15% y el 17% en la población general, presentándose con mayor frecuencia en mujeres en edades tempranas entre los 20 y los 50 años (Kessler et al., 2003), aunque el primer episodio depresivo mayor se puede presentar en personas mayores de 60 años, considerándose entonces como una depresión de inicio tardío. La depresión tardía hace referencia a las personas que en el momento de la evaluación muestran síntomas clínicos de un episodio depresión mayor y abarca tanto a pacientes con diagnóstico de depresión de inicio temprano como de inicio tardío. La prevalencia de la depresión tardía oscila entre un 1% y un 18% y aumenta entre un 6% y 30% en personas mayores que viven en residencias o se encuentran hospitalizadas (Copeland et al., 2004; Teresi, Abrams, Holmes, Ramirez, & Eimicke, 2001; Waraich, Goldner, Somers, & Hsu, 2004). Se ha referido que la incidencia es un 19% más alta en mujeres que en hombres, y que éstas tienen, además, un mayor riesgo de recurrencia (Luijendijk et al., 2008). Sin embargo, estas cifras pueden estar sesgadas, ya que la depresión que muestran las personas mayores no en todos los casos cumple por completo los criterios diagnósticos

de acuerdo al DSM-IV y puede ser confundida, tanto por los médicos, como por los mismos pacientes o familiares, con altos niveles de fatiga, aumento del dolor, pérdida de apetito, problemas para dormir, llegándose a creer que el estado de tristeza que sienten es causado por otras enfermedades o es parte de las limitaciones físicas y mentales propias del envejecimiento (Mayo Clinic, 2011a, 2011b). Debido a estas razones, la depresión tardía suele ser infradiagnosticada y no recibe el tratamiento adecuado. El síndrome depresivo tardío se caracteriza por presentar con mayor frecuencia síntomas somáticos, mientras que los demás síntomas suelen ser más sutiles o poco específicos. Por lo tanto, en este grupo de pacientes se debe de considerar, de forma muy importante lo siguiente: 1) si existen quejas de memoria de forma habitual, 2) que el propio paciente crea que la depresión es parte normal de envejecimiento, 3) que los síntomas de enfermedades crónicas podrían solaparse con los síntomas depresivos y, 4) que los hombres mayores presentan un alto riesgo de suicidio (Mayo Clinic, 2011b; Wilkins, Mathews, & Sheline, 2009).

Los datos epidemiológicos señalan que los factores de riesgo que podrían disparar la aparición de una depresión tardía se relacionan con factores ambientales y de estilo de vida, como el vivir solo, fumar, sufrir de un dolor crónico, tener fractura de cadera y, además, presenta una alta comorbilidad con otras enfermedades médicas, como las enfermedades cerebrovasculares (ictus, infartos al miocardio u operaciones de la arteria coronaria), el hipertiroidismo y la demencia (Korczyn & Halperin, 2009; Mayo Clinic, 2011b; Wilkins et al., 2009). Sin embargo, la depresión tardía podría no ser consecuencia de una condición médica, sino ser un factor de riesgo para el desarrollo de alguna enfermedad, en especial de la demencia, en donde se observa una coexistencia del 15-44% en

pacientes con deterioro cognitivo incipiente, del 20-30% en la Enfermedad de Alzheimer, del 30-60% en pacientes con enfermedades cerebrovasculares (Panza et al., 2010; Wilkins et al.) y del 87% en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y demencia vascular (Winter, Korchounov, Zhukova, & Bertschi, 2011; Wu et al., 2011).

A pesar de la evidente comorbilidad entre la depresión y la demencia, la asociación temporal entre ambas aún no es del todo clara. Por una parte, se ha sugerido que la depresión es un factor de riesgo etiológico o, que al menos, aumenta la susceptibilidad de padecer demencia (i.e., Ownby, Crocco, Acevedo, John, & Loewenstein, 2006; Saczynski et al., 2010; Speck et al., 1995) y, por otro lado, en años más recientes, se ha apuntado a que la depresión podría ser un síntoma prodrómico o un posible continuum de la demencia (i. e., Devanan et al., 1996; Lenoir et al., 2011; Li et al., 2011; Wilson et al., 2002). Para tratar de aclarar esta cuestión, se han planteado dos hipótesis en la literatura. La primera señala que si la depresión en edades tempranas está asociada con un riesgo de presentar posteriormente demencia, esto indicaría que la depresión actúa como un factor de riesgo para la demencia. La segunda propone que si la depresión tardía se inicia en edades avanzadas y próximas al diagnóstico de demencia, esto señalaría que los síntomas depresivos son una manifestación temprana de la demencia. Los objetivos de este artículo son revisar algunas evidencias de los estudios epidemiológicos sobre la asociación entre la depresión y la demencia, así como describir alteraciones, tanto fisiopatológicas como neuropsicológicas, de la depresión tardía que pueden aportar datos acerca de si la depresión tardía es un factor de riesgo o un síntoma prodrómico de la demencia.

· *Asociación entre la depresión tardía y la demencia*

La relación que existe entre la depresión y la etiología de la demencia a finales de la vida ha recibido gran atención por parte de los investigadores y médicos. Al presentarse con una alta prevalencia e incidencia durante el envejecimiento, aunque no sean condiciones normales de esta etapa, se han convertido en un problema importante de salud pública a nivel mundial, ya que reducen la calidad de vida e impiden a las personas mayores realizar con éxito las actividades de la vida diaria.

Entre la evidencia que apoya la hipótesis de que la depresión es un factor de riesgo para la demencia, en especial, para la Enfermedad de Alzheimer, se encuentra el meta-análisis realizado por Ownby et al. (2006), quienes revisaron sistemáticamente artículos sobre la relación entre la depresión y la Enfermedad de Alzheimer, incluyendo estudios en los cuales se presentaban datos de personas con o sin depresión, quienes podrían tener, o más tarde desarrollar, demencia. Entre sus objetivos estaban el de examinar la asociación entre la historia de depresión y el subsecuente diagnóstico de demencia y explorar la relación temporal entre el diagnóstico de depresión y de la Enfermedad de Alzheimer para observar el riesgo de demencia. Sus resultados revelaron que las personas con historia de depresión tuvieron mayor probabilidad de ser diagnosticadas más tarde con Enfermedad de Alzheimer y encontraron una relación positiva entre un intervalo prolongado entre el diagnóstico de depresión y la presencia de Enfermedad de Alzheimer lo cual, según los investigadores, apoya la idea de que la depresión es un

factor de riesgo para el desarrollo de la demencia de Alzheimer. De manera semejante, Saczynski et al. (2010) examinaron la asociación entre los síntomas depresivos que presentaban los pacientes al inicio del estudio y el riesgo de incidencia de demencia durante un periodo de seguimiento de 17 años en un grupo de 949 pacientes depresivos con una media de edad de 79 años. Al inicio del estudio los pacientes con más síntomas depresivos eran los de edad más avanzada, principalmente mujeres, con un nivel educativo bajo y con historia de enfermedades cardiovasculares, en comparación con las personas sin depresión. Los datos mostraron que la depresión se asocia con un aumento en el riesgo de desarrollar Enfermedad de Alzheimer, específicamente, hay una probabilidad 1.5 veces mayor de ser diagnosticados con demencia después de 17 años de seguimiento, en comparación con la población que no presentaba depresión. Estos autores concluyeron que la depresión está asociada con un aumento del riesgo de presentar demencia posteriormente.

Por otra parte, los estudios que han proporcionado evidencia acerca de que la depresión es un síntoma prodromático de la demencia, más que un factor de riesgo, consisten en datos de investigaciones prospectivas que dan cuenta de una asociación entre la depresión o los síntomas depresivos y la ocurrencia de deterioro cognitivo, demencia y Enfermedad de Alzheimer después de 3-17 años del primer episodio depresivo (Devanan et al., 1996; Wilson et al., 2002). Dentro de este grupo de estudios se encuentra el realizado por Lenoir y colaboradores (2011), quienes evaluaron el trastorno depresivo mayor en una cohorte poblacional de personas de

edad avanzada para explorar si existía un aumento de riesgo de demencia después de cuatro años de seguimiento. Mediante una historia clínica se recolectaron datos acerca del nivel educativo, antecedentes de riesgo vascular, diabetes, hipercolesterolemia, eventos cardiovasculares y quejas de memoria. Además, se realizaron dos estudios, uno del genotipo apolipoproteína E (APOE) y otro con resonancia magnética. Los resultados mostraron que las personas con historia de depresión mayor, o las personas con un autoinforme de depresión, eran más jóvenes, presentaban bajos niveles de hiperintensidades, sin diabetes, con un menor riesgo de eventos cardiovasculares. Después de cuatro años de seguimiento, estas personas no desarrollaron demencia. Contrariamente, las personas que durante la evaluación presentaban altos niveles de síntomas depresivos eran de edad avanzada, con mayor frecuencia de diabetes, una historia de eventos cerebrovasculares y mayor cantidad de lesiones en la sustancia blanca. Estas personas tuvieron un 50% de riesgo de demencia, principalmente, demencia vascular y no Enfermedad de Alzheimer. Estos autores sugirieron que la presencia de síntomas depresivos en personas de edad avanzada es un factor predictivo de la demencia vascular y que su asociación temporal con la depresión de inicio tardío indica que ésta última es más un síntoma prodrómico que un factor de riesgo. Otro ejemplo de este tipo de evidencia es el estudio de Li et al. (2011), quienes en una investigación longitudinal examinaron la relación temporal entre el riesgo de demencia y los síntomas depresivos, así como la edad de inicio de la depresión, en una muestra de gran tamaño de personas mayores de 65 años y sin presencia de

demencia durante 15 años. Sus datos indicaron que en una media de 7 años de seguimiento, el 19% desarrolló demencia. Las personas con depresión de inicio tardío tuvieron mayor probabilidad de presentar demencia, en comparación con las personas con depresión de inicio temprano. Según estos autores, se confirma que la depresión tardía está asociada con una mayor posibilidad de presentar demencia años después de la evaluación, lo que podría proporcionar evidencia de que la depresión de inicio tardío puede ser una manifestación temprana de la demencia.

Como puede verse, hasta el momento no hay un consenso que apoye de forma clara si la depresión es una causa o es un síntoma temprano de la demencia y las dos hipótesis planteadas en la literatura han recibido apoyo. Se ha sugerido que la historia de depresión y la edad son dos factores de riesgo importantes para la aparición de la demencia, y que el intervalo entre el inicio de la depresión y el diagnóstico de demencia juega un papel importante para considerar si la depresión es un factor de riesgo, o es un síntoma prodrómico de la demencia. Sin embargo, descartar alguna de estas dos posibilidades parece por ahora prematuro. La comorbilidad entre la depresión y la demencia se ve reflejada en las alteraciones fisiopatológicas y neuropsicológicas que presentan los pacientes con depresión tardía y que tienen mucho en común con las anomalías que se observan en la Enfermedad de Alzheimer y en la demencia vascular, por lo que a continuación se expondrán algunas de estas evidencias.

• *Correlatos fisiopatológicos de la depresión tardía*

Los estudios post-mortem y de neuroimagen estructural han encontrado que en la depresión tardía existen alteraciones fisiopatológicas que incluyen una atrofia cerebral cortical, un aumento de hiperintensidades en la sustancia blanca, una reducción en el volumen del hipocampo y la presencia de enfermedades cerebrovasculares (Alexopoulos et al., 1997; Beekman, 2011; Herrmann, Goodwin, & Ebmeier, 2007). Beekman (2011) evaluó los correlatos neuropatológicos de la depresión tardía a través del examen de cerebros post-mortem de pacientes sin antecedentes de demencia a lo largo de su vida. No se encontraron diferencias significativas en la corteza cerebral entre los cerebros de personas deprimidas y los de personas no deprimidas, y no se mostró una asociación entre la depresión y la patología cortical de la Enfermedad de Alzheimer o enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, la depresión estuvo asociada con una mayor pérdida de neuronas en el hipocampo, los ganglios basales, la sustancia negra y en el núcleo del Rafe. Estos hallazgos debilitan la hipótesis de que la depresión tardía sea un factor de riesgo para la aparición de los cambios fisiopatológicos que conducen al desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer o de la demencia vascular. Sin embargo, también sugieren que la depresión tardía está asociada con anomalías cerebrales. Por otra parte, los hallazgos obtenidos a través de neuroimagen estructural han mostrado que en la depresión de inicio tardío hay cambios en la sustancia blanca del cerebro que se caracterizan por una gran cantidad de hiperintensidades, que también se presentan en la Enfermedad de Alzheimer y en la demencia vascular (para revisión, Andreescu & Aizenstein, 2011). La posible relación entre las anomalías cerebrales en la depresión de inicio tardío y en las demencias es un tema que debe seguir siendo estudiado.

Tanto en la depresión de inicio temprano, como en la de inicio tardío, existe una reducción en el volumen del hipocampo en respuesta a un estado de estrés crónico, lo que ocasiona elevados niveles de corticosteroides que sobreestimulan a los receptores localizados en

el hipocampo y provocan una muerte en las neuronas a través de un mecanismo apoptótico (Sapolsky, 2000; Swaab, Bao, & Lucassen, 2005). A pesar de esta evidencia, aún es incierto si los cambios morfológicos en el hipocampo contribuyen al inicio de la depresión, son una consecuencia de la depresión, o son cambios que apuntan a una atrofia cerebral progresiva (Beekman, 2011; Korczyn & Halperin, 2009; Lenoir et al., 2011).

En el caso específico de la depresión de inicio tardío los hallazgos señalan que existe una reducción de volumen en la región orbitofrontal y en la región del cíngulo anterior de la corteza prefrontal (Ballmaier et al., 2004; Lai et al., 2000; Shah, Glabus, Goodwin, & Ebmeier, 2002), atrofia en la corteza temporal y parietal (Andreescu & Aizenstein, 2011), así como hiperintensidades en la sustancia blanca del cuerpo estriado y regiones corticales (Ballmaier et al.; Butters et al., 2004; Salloway et al., 1996; Shah et al.; Tupler et al., 2002). Estas alteraciones parecen ser más severas en aquellos pacientes con depresión crónica y sin respuesta al tratamiento. El grado de disminución en el volumen del tamaño del hipocampo en la depresión tardía se relaciona directamente con la duración de la enfermedad (Sheline, Sanghavi, Mintun, & Gado, 1999) y se ha asociado inversamente a la conversión a demencia, es decir, a menor volumen hipocampal mayor probabilidad de presentar demencia (Steffens et al., 2002).

Las alteraciones anatómicas en la depresión tardía se han confirmado con los estudios de neuroimagen funcional en donde se ha observado una disminución en el flujo sanguíneo cerebral y en el metabolismo en pacientes con depresión, principalmente en la corteza frontal, en el lóbulo temporal medial y en la corteza del cíngulo anterior (de Asis et al., 2001; Grön

et al., 2002). Wu y colaboradores (2011) realizaron una investigación sobre la conectividad de los circuitos cerebrales en adultos mayores sin depresión y en pacientes con depresión tardía, antes y después del tratamiento. Ellos encontraron que, antes del tratamiento, los pacientes con depresión tardía mostraban una menor activación en la conectividad de la región subgenual de la corteza del cíngulo anterior y un aumento en la conectividad de la región dorsomedial y orbitofrontal de la corteza prefrontal, lo cual fue correlacionado con la cantidad de hiperintensidades en la sustancia blanca. Después del tratamiento, los pacientes que remitieron mejoraron la conectividad, aunque las alteraciones persistieron en el cíngulo anterior y la corteza prefrontal.

Estos datos señalan que en la depresión de inicio tardío existen anomalías cortico-subcorticales que incluyen a regiones prefrontales y sus conexiones con el cuerpo estriado, además de una reducción importante en el volumen del hipocampo. Además, la elevada cantidad de lesiones en la sustancia blanca subcortical que se asocia con enfermedades cerebrovasculares, podría ser un factor de riesgo para la depresión.

• *Correlatos neuropsicológicos de la depresión tardía*

Entre los síntomas que se presentan con frecuencia en las personas con depresión tardía se encuentran las quejas o déficits cognitivos, los cuales se piensa que podrían ser producidos por la propia depresión, o ser indicadores de una demencia coexistente (Wilkins et al., 2009). Los hallazgos neuropsicológicos son consistentes en mostrar que en la depresión tardía hay déficits cognitivos en general, aunque son la atención, funciones ejecutivas, memoria y velocidad del procesamiento las que se ven más

afectadas (Butters et al., 2004; Köhler, Thomas, Barnett, & O'Brien, 2010; Sheline et al., 2006; Thomas & O'Brien, 2008; Wilkins et al., 2009). Estas alteraciones parecen ser más severas y pronunciadas en personas mayores que presentan el primer episodio de depresión o síntomas depresivos a la edad de 60 años o más (i.e., Herrmann et al., 2007; Thomas et al., 2009).

Butters et al. (2004) examinaron la relación entre distintos predictores y el funcionamiento cognitivo en un grupo de pacientes mayores de 60 años con un inicio temprano o un inicio tardío de depresión. La evaluación neuropsicológica de los dominios de lenguaje, habilidades visoespaciales, memoria, funciones ejecutivas y velocidad del procesamiento, arrojó evidencia de que los pacientes con depresión, tanto de inicio temprano como de inicio tardío, presentaban un deterioro en todas las funciones cognitivas, enfatizando que el déficit en la velocidad del procesamiento era el único predictor de cada una de las puntuaciones obtenidas en los demás dominios cognitivos y que, a su vez, era afectado por factores de riesgo como la edad avanzada, bajo nivel educativo y severidad del episodio depresivo. Los hallazgos sugirieron que la velocidad de procesamiento es un factor mediador en el desempeño de otras funciones cognitivas y que factores de riesgo como la edad de inicio de la depresión y las enfermedades vasculares no influyen en el deterioro cognitivo en pacientes con depresión tardía. Sin embargo, en un estudio muy parecido Sheline et al., (2006) investigaron el desempeño cognitivo en pacientes con depresión tardía y exploraron la relación con predictores clínicos del déficit en las funciones cognitivas en un grupo de pacientes con depresión tardía que contaban con una edad promedio de 68

años, nivel educativo alto, en su mayoría mujeres, una edad de inicio de la depresión alrededor de los 55 años y con problemas vasculares. La evaluación neuropsicológica consistió en la exploración del lenguaje, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria episódica y funciones ejecutivas. Encontraron que los pacientes con depresión tardía mostraban un deterioro en la ejecución en todos los dominios cognitivos evaluados, y que tanto las funciones ejecutivas como la velocidad de procesamiento, juegan un papel central que influye directamente sobre el lenguaje, la memoria de trabajo y la memoria episódica e identificaron que el mejor predictor de riesgo para un peor desempeño son los problemas vasculares. Sus datos concuerdan con los encontrados por Butters et al con respecto a la velocidad de procesamiento como factor mediador de las demás funciones cognitivas, aunque también añaden que las funciones ejecutivas desempeñan un papel importante como mediador y que las enfermedades cerebrovasculares son un factor de riesgo para un deterioro cognitivo más severo.

Por otra parte, y profundizando más en la edad de inicio de la depresión como un posible factor de riesgo para presentar déficits cognitivos, Herrmann et al. (2007), a través de un meta-análisis, encontraron efectos claros en el funcionamiento cognoscitivo dependiendo si se trataba de una depresión de inicio temprano o una de inicio tardío. El análisis mostró que la depresión de inicio tardío está relacionada con un mayor deterioro en las funciones ejecutivas y en la velocidad del procesamiento, en comparación con los pacientes con depresión de inicio temprano, mientras que el patrón de deterioro en las pruebas de memoria episódica y semántica fue similar en ambos grupos de depresión. Sus conclusiones sugieren que los déficits en las funciones ejecutivas y en la memoria semántica en los pacientes con

depresión tardía son debidos a un aumento en la velocidad del procesamiento de la información y los trastornos en la memoria episódica se asocian con una reducción en el volumen del hipocampo.

Parece ser que los efectos del inicio tardío de la depresión, y la comorbilidad con enfermedades vasculares, juegan un papel importante en el deterioro cognitivo, lo cual fue confirmado por Rapp et al. (2005) quienes evaluaron el grado de deterioro de la atención, las funciones ejecutivas y la memoria episódica en pacientes con depresión de inicio temprano y pacientes con depresión de inicio tardío. Sus resultados mostraron que, en comparación con el grupo de adultos mayores, ambos grupos de pacientes con depresión tuvieron un déficit cognitivo más marcado y llevaron a cabo con una menor eficacia la ejecución las tareas de atención, funciones ejecutivas y memoria episódica. Al contrastar el perfil neuropsicológico entre ambos grupos de pacientes depresivos, se observó que los pacientes con depresión temprana tuvieron más problemas en realizar las tareas asociadas con la memoria episódica, mientras que en el grupo de pacientes con depresión de inicio tardío mostraron una pobre ejecución en tareas relacionadas con la atención y las funciones ejecutivas, además de presentar altos niveles de anhedonia y una alta comorbilidad con enfermedades cerebrovasculares. Estos autores sugieren que las alteraciones en la atención y funciones ejecutivas están estrechamente relacionadas con las anomalías fronto-subcorticales y con la presencia de enfermedades vasculares.

Köhler, Thomas, Barnett y O'Brien (2010) examinaron el patrón de deterioro cognitivo en el tiempo y los efectos del estado de ánimo, la etapa de remisión, la edad de inicio y el tratamiento con antidepresivos sobre estos

déficits cognitivos en pacientes con depresión tardía durante el episodio depresivo, 6 y 18 meses y, hasta 4 años después del tratamiento. La evaluación neuropsicológica abarcó medidas de memoria episódica, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento. Sus resultados mostraron que en la mayoría de los pacientes con depresión tardía hubo un deterioro cognitivo que persistió después de 6 y 18 meses de tratamiento. Los autores sugirieron que lo que subyace al deterioro en la memoria episódica y en las funciones ejecutivas es una lentificación en la velocidad del procesamiento, sin que se observe una influencia de la severidad de los síntomas, el estado de remisión y el tratamiento farmacológico y que, en algunos pacientes, podría durar hasta 4 años después de la remisión, muy probablemente debido a cambios cerebrales que se observan en la depresión de inicio tardío.

El deterioro cognitivo encontrado a través de la evaluación neuropsicológica se confirma con las investigaciones acerca de la actividad cerebral durante tareas cognitivas. Los pacientes con depresión de inicio tardío muestran una reducción en el flujo sanguíneo cerebral en la

Conclusiones

A pesar de que la presencia de la depresión mayor durante el envejecimiento no es una condición normal, su prevalencia e incidencia, así como su comorbilidad con la demencia, es alta, especialmente con la Enfermedad de Alzheimer y enfermedades cerebrovasculares, por lo que la depresión tardía es realmente un problema de salud pública.

En la depresión tardía, los marcadores biológicos y las alteraciones neuropsicológicas son parecidos a las que se encuentran en la Enfermedad de Alzheimer, y en algunos puntos, con la demencia vascular. Tanto en la depresión como en la Enfermedad de Alzheimer existe una disminución de la cantidad de serotonina y dopamina (Reinikainen, Soininen, & Riekkinen, 1990), aunque sólo en la depresión se observa una

región dorsal de la corteza del cíngulo anterior y en el hipocampo en comparación con sujetos controles durante una tarea de fluidez verbal, estrechamente vinculada con las funciones ejecutivas (de Asis et al., 2001), así como una hipoactivación en la región ventrolateral izquierda de la corteza prefrontal y del hipocampo durante una tarea de memoria verbal declarativa (Grön, Bittner, Schmitz, Wunderlich, & Riepe, 2002).

Lo anterior nos indica que el perfil del deterioro cognitivo que presentan los pacientes con depresión tardía se caracteriza por alteraciones en la velocidad del procesamiento y las funciones ejecutivas afectan directamente a otros dominios cognitivos y que los factores de riesgo que afectan directamente este desempeño son la edad tardía de inicio de la depresión y las enfermedades cerebrovasculares.

recuperación parcial en los déficits cognitivos después del tratamiento farmacológico. La presencia de una gran cantidad de hiperintensidades en la sustancia blanca cortico-subcortical que afecta al circuito fronto-estriado se observa en personas mayores con depresión de inicio tardío, en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y demencia vascular, mientras que la reducción del volumen del hipocampo solo en la depresión, principalmente de inicio temprano, y en la Enfermedad de Alzheimer, lo cual sugiere que podría existir un mecanismo cerebral común entre estas tres condiciones médicas. Por otra parte, los déficits en las funciones ejecutivas, la memoria y la velocidad del procesamiento característicos en la depresión tardía, se asocian con las

alteraciones neuroanatómicas, donde la lentificación en la velocidad del procesamiento y el deterioro de las funciones ejecutivas se explican con la anomalía en el funcionamiento del circuito frontoestriatal, mientras que las alteraciones en la memoria episódica con la atrofia hipocampal.

Finalmente, los estudios señalan una estrecha relación entre la depresión de aparición tardía y la demencia e indican, por una parte, que la historia de depresión y la edad son dos factores importantes para la aparición de la demencia y, por otra parte, parece ser que el intervalo entre el inicio de la depresión y el diagnóstico de demencia juega un papel muy importante para considerar que la depresión es un síntoma temprano de la demencia, ya que se ha encontrado que aquellos pacientes con depresión de inicio tardío tienen mayor probabilidad de desarrollar una demencia a corto plazo.

Referencias

Alexopoulos, G. S., Meyers, B. S., Young, R. C., Campbell, S., Silbersweig, D., & Charlson, M. (1997). 'Vascular depression' hypothesis. *Archives of General Psychiatry*, *54*, 915-922.

American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV* (4. ed.). Washington, DC.

Andreescu, C., & Aizenstein, H. (2011). MRI studies in late-life mood disorders. MRI studies in late-life mood disorders. Current topics in behavioral neurosciences , Dec 14, [Epub ahead of print].

Ballmaier, M., Toga, A. W., Blanton, R. E., Sowell, E. R., Lavretsky, H., Peterson, J.,

A pesar de los datos expuestos en esta revisión, en los estudios epidemiológicos existe una falta de consenso que apoye de forma clara si la depresión es causa o síntoma de la demencia, mientras que la evidencia fisiológica, más que aclarar dicha relación, intenta explicar las causas de las alteraciones cognitivas en la depresión tardía. Por lo tanto, es de suma importancia seguir realizando estudios que vayan dirigidos a caracterizar la asociación temporal entre la depresión y la demencia. Diversas cuestiones metodológicas deberán tomarse en cuenta, entre ellas, la forma de diagnosticar depresión (a través de un autorreporte o de una exploración médica), la presencia de síntomas cognitivos que podrían alterar el diagnóstico de depresión, la duración de los estudios longitudinales y la edad a la que se evaluó a los participantes.

Pham, D., & Kumar, A. (2004). Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: An MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *American Journal of Psychiatry*, *161*(1), 99-108.

Beekman, A. T. (2011). Neuropathological correlates of late-life depression. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *11*(7), 947-9.

Butters, M. A., Whyte, E. M., Nebes, R. D., Begley, A. E., Dew, M. A., Mulsant, B. H., et al. (2004). The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Archives of General Psychiatry*, *61*(6), 587-595.

- Copeland, J. R., Beekman, A. T., Braam, A. W., Dewey, M. E., Delespaul, P., Fuhrer, R., et al. (2004). Depression among older people in Europe: The EURODEP studies. *World Psychiatry*, 3(1), 45-49.
- de Asis, J. M., Stern, E., Alexopoulos, G. S., Pan, H., Van Gorp, W., Blumberg, H., et al. (2001). Hippocampal and anterior cingulate activation deficits in patients with geriatric depression. *American Journal of Psychiatry*, 158(8), 1321-1323.
- Devanand, D. P., Sano, M., Tang, M. X., Taylor, S., Gurland, B. J., Wilder, D., Stern, Y., & Mayeux, R. (1996). Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Archives of General Psychiatry*, 53, 175-182.
- Grön, G., Bittner, D., Schmitz, B., Wunderlich, A. P., & Riepe, M. W. (2002). Subjective memory complaints: Objective neural markers in patients with Alzheimer's disease and major depressive disorder. *Annals Neurology*, 51(4), 491-498.
- Herrmann, L. L., Goodwin, G. M., & Ebmeier, K. P. (2007). The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychological Medicine*, 37, 1693-1702.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Koretz, D., Merikangas, K. R., et al. (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 289, 3095-3105.
- Köhler, S., Thomas, A. J., Barnett, N. A., & O'Brien, J. T. (2010). The pattern and course of cognitive impairment in late-life depression. *Psychological Medicine*, 40, 591-602.
- Korczyn, A. D., & Halperin, I. (2009). Depression and dementia. *Journal of the Neurological Sciences*, 283, 139-142.
- Lai, T. J., Payne, M. E., Byrum, C. E., Steffens, D. C., Ranga, K., & Krishnan, R. (2000). Reduction of orbital frontal cortex volume in geriatric depression. *Biological Psychiatry*, 48(10), 971-975.
- Lenoir, H., Dufouila, C., Auriacombe, S., Lacombe, J.-M., Dartigues, J.-F., Ritchie, K., & Tzourio, C. (2011). Depression history, depressive symptoms, and incident dementia: The 3C Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 26, 27-38.
- Li, G., Wang, L. Y., Shofer, J. B., Thompson, M. L., Peskind, E. R., McCormick, et al. (2011). Temporal relationship between depression and dementia: findings from a large community-based 15-year follow-up study. *Archives of General Psychiatry*, 68(9), 970-977.
- Luijckendijk, H. J., van den Berg, J. F., Dekker, M. J., van Tilburg, H. R., Otte, W., Smit, F., et al. (2008). Incidence and recurrence of late-life depression. *Archives of General Psychiatry*, 65(12), 1394-1401.
- Mayo Clinic (2011a). Alzheimer's or depression: Could it be both? Recuperado Noviembre 24, 2011, desde <http://www.mayoclinic.com/health/alzheimer/s/HQ00212>
- Mayo Clinic (2011b). Depression (major depression). Recuperado Noviembre 24, 2011, de

<http://www.mayoclinic.com/health/depression/DS00175/METHOD=print>

Ownby, R. L., Crocco, E., Acevedo, A., John, V., Loewenstein, D. (2006). Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Archives of General Psychiatry*, 63(5):530-8.

Panza, F., Frisardi, V., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Imbimbo, B. P., et al. (2010). Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: Possible continuum? *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(2), 98-116.

Rapp, M. A., Dahlman, K., Sano, M., Grossman, H. T., Haroutunian, V., & Gorman, J. M. (2005). Neuropsychological differences between late-onset and recurrent geriatric major depression. *American Journal of Psychiatry*, 162, 691-698.

Reinikainen, K. J., Soininen, H., & Riekkinen, P. J. (1990). Neurotransmitter changes in Alzheimer's disease: Implications to diagnostics and therapy. *Journal of Neurosciences Research*, 27, 576-586.

Saczynski, J. S., Beiser, A., Seshadri, S., Auerbach, S., Wolf, P. A., & Au, R. (2010). Depressive symptoms and risk of dementia: The Framingham Heart Study. *Neurology*, 75, 35-41.

Salloway, S., Malloy, P., Kohn, R., Gillard, E., Duffy, J., Rogg, J., Tung, G., Richardson, E., Thomas, C., Westlake, R. (1996). MRI and neuropsychological differences in early and late life onset

geriatric depression. *Neurology*, 46(6), 1567-74.

Sapolsky, R. M. (2000). The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biological Psychiatry*, 48, 713-714.

Shah, P. J., Glabus, M. F., Goodwin, G. M., & Ebmeier, K. P. (2002). Chronic, treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy. *British Journal of Psychiatry*, 180(5), 434-440.

Sheline, Y. I., Barch, D. M., Garcia, K., Gersing, K., Pieper, C., Welsh-Bohmer, K., Steffens, D. C., & Doraiswamy, P. M. (2006). Cognitive function in late life depression: Relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biological Psychiatry*, 60, 58-65.

Sheline, Y. I., Sanghavi, M., Mintun, M. A., & Gado, M. H. (1999). Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression. *Journal of Neurosciences*, 19(12), 5034-5043.

Speck, C. E., Kukull, W. A., Brenner, D. E., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., et al. (1995). History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease. *Epidemiology*, 6, 366-369.

Steffens, D. C., Payne, M. E., Greenberg, D. L., Byrum, C. E., Welsh-Bohmer, K. A., Ryan Wagner, H., & MacFall, J. R. (2002). Hippocampal volume and incident dementia in geriatric depression. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 10(1), 62-71.

- Swaab, D. F., Bao, A. M., & Lucassen, P. J. (2005). The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Research Review, 4*, 141-194.
- Teresi, J., Abrams, R., Holmes D, Ramirez, M., & Eimicke, J., (2001). Prevalence of depression and depression recognition in nursing homes. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 36*, 613–620.
- Thomas, A. J., Gallagher, P., Robinson, L. J., Porter, R. J., Young, A. H., Ferrier, I. N., & O'Brien, J. T. (2009). A comparison of neurocognitive impairment in younger and older adults with major depression. *Psychological Medicine, 39*, 725-733.
- Thomas, A. J., & O'Brien, J. T. (2008). Depression and cognition in older adults. *Current Opinion in Psychiatry, 21*, 8-13.
- Tupler, L. A., Ranga, K., Krishnan, R., McDonald, W. M., Dombeck, C. B., D'Souza, S., & Steffens, D. C. (2002). Anatomic location and laterality of MRI signal hyperintensities in late-life depression. *Journal of Psychosomatic Research, 53*(2), 665-676.
- Waraich, P., Goldner, E. M., Somers, J. M., & Hsu, L. (2004). Prevalence and incidence studies of mood disorders: a systematic review of the literature. *Canadian Journal of Psychiatry, 49*, 124-138.
- Wilkins, C. H., Mathews, J., & Sheline, Y. I. (2009). Late life depression with cognitive impairment: Evaluation and treatment. *Clinical Interventions in Aging, 4*, 51-57.
- Wilson, R. S., Barnes, L. L. , Mendes de Leon, C. F., Aggarwal, N. T., Schneider, J. S., Bach, J., et al. (2002). Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology, 59*, 364-370.
- Winter, Y., Korchounov, A., Zhukova, T. V., & Bertschi, N. E. (2011). Depression in elderly patients with Alzheimer dementia or vascular dementia and its influence on their quality of life. *Journal of Neurosciences in Rural Practice, 2*(1), 27-32.
- Wu, M., Andreescu, C., Butters, M. A., Tamburo, R., Reynolds, C. F III., & Aizenstein, H. (2011). Defaultmode network connectivity and white matter burden in late-life depression. *Psychiatry Research, 194*(1), 39-46.