

¿Es la depresión un prodromo de las demencias?

¿Is depression a dementia prodrome?

Rafael Patrocinio Alarcón Velandia

RESUMEN

Las investigaciones de los últimos años han valorado a la depresión como un signo prodrómico para el desarrollo y presentación del síndrome demencial, especialmente en personas mayores de 55 años. Se ha considerado que el deterioro cognitivo es mayor cuando el paciente ha presentado episodios depresivos, convirtiéndose estos en factor de riesgo. El presente artículo considera los aspectos que correlacionan a la depresión como un pródrómo del síndrome demencial.

PALABRAS CLAVES. Depresión, Demencia, Trastornos del cognoscimiento.

(Rafael Patrocinio Alarcón Velandia. ¿Es la depresión un prodromo de las demencias?. *Acta Neurol Colomb* 2010;26:Sup (3:1):95-100).

SUMMARY

In the past years, researches have been focused on the study of depression as an early symptom in dementia development, especially in people over 65 years old. Researchers have found more cognitive deficit when patients have had depressive episodes; and for that reason they have taken depression as a risk factor for dementia. In summary, this paper focuses on depression as a first sign of dementia syndrome.

KEY WORDS. Depression, Dementia, Cognitive disorders..

(Rafael Patrocinio Alarcón Velandia. ¿Is depression a dementia prodrome?. *Acta Neurol Colomb* 2010;26:Sup (3:1):95-100).

INTRODUCCIÓN

La depresión es una tristeza patológica, con pérdida del placer y del interés por las actividades personales; se acompaña de alteraciones del sueño, fatiga, disminución del apetito, desmotivación, apatía, ideas de minusvalía, de culpa y autoreproches. Presenta problemas cognitivos como dificultades en la memoria (registro y evocación), en la atención, la concentración, el juicio, la capacidad de análisis y las funciones ejecutivas. Este cuadro clínico conduce a disfuncionalidad personal y con el entorno.

Al asociar la depresión con la demencia debemos plantearnos los siguientes cuestionamientos: existe asociación entre la depresión y el deterioro cognitivo o las demencias?, ¿son fenómenos comórbidos?, ¿el

deterioro cognitivo y las demencias son las causas de la depresión?, ¿es la depresión el pródrómo del deterioro cognitivo y la demencia?, ¿es la depresión un factor de riesgo de deterioro cognitivo y demencia?

Si definimos pródrómo como el malestar que precede a una enfermedad, la depresión sería un elemento predecesor de la demencia. Se estima que los pacientes con déficit cognoscitivo leve evolucionan a demencia en un porcentaje del 12 a 30% en el primer año y en un 24 a 48% en el segundo año (1).

Depresión y deterioro cognoscitivo

El trastorno cognitivo leve se asocia con síntomas depresivos y en la depresión pueden presen-

Recibido: 2/08/10. Revisado: 17/08/10. Aceptado: 27/08/10.

Rafael Patrocinio Alarcón Velandia. Médico Psiquiatra, MSP, Maestría en Psicogeriatría. Profesor Titular Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Tecnológica de Pereira.

Correo electrónico: alarcon@utp.edu.co

tarse trastornos cognitivos. Los estudios clínicos y epidemiológicos (2,3) sugieren que la presencia de depresión aumenta el riesgo de padecer demencia en los pacientes con trastornos cognitivos leves.

Segun Green Robert (4) de Boston University School of Medicine, la presencia de depresión 20 años antes del diagnóstico de Enfermedad de Alzheimer puede constituirse en un factor de riesgo para desarrollar este tipo de demencia. Por otro lado el estudio Depressive Symptoms Associated With Hereditary Alzheimer's Disease de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira (5) que evaluó la asociación de síntomas depresivos con Enfermedad de Alzheimer en una familia de 100 miembros; halló historia de factores hereditarios de Enfermedad de Alzheimer caracterizados por síntomas tempranos de demencia y estados depresivos. Los autores encontraron una alta prevalencia de síntomas depresivos como factor de riesgo de la Enfermedad de Alzheimer cuando los pacientes presentaban también como factor de riesgo el alelo ApoE e4.

La revisión realizada por Jorm AF (6) para establecer el impacto de la depresión en el funcionamiento cognitivo, informa dos meta-análisis: el primero con estudios de casos y controles con un riesgo relativo de 1.16 a 3.50; el segundo con estudios prospectivos con IC 95% y un riesgo relativo de 1.08 a 3.2.

A su vez el deterioro cognitivo en el anciano, puede acompañar un cuadro depresivo (7). La presencia de signos de deterioro cognitivo no es excepcional en el anciano deprimido; por tanto es preciso establecer si los episodios depresivos se constituyen en pródromos de una demencia (8); para ello es necesario recoger información sobre el inicio y la evolución de la psicopatología, la sintomatología clínica y sus características, la comorbilidad y otros procesos orgánicos que puedan estar originando cuadros depresivos, además del impacto y los efectos de algunos medicamentos (9).

Depresión y demencia

Las investigaciones han planteado seis hipótesis para relacionar la depresión con el síndrome demencial (6): la primera, los tratamientos para la depresión se constituyen en un factor de riesgo

para la demencia; la segunda, la depresión y la demencia tiene factores de riesgo comunes; la tercera, la depresión es un pródromo de la demencia; la cuarta, la depresión es una reacción temprana del declive cognitivo; la quinta, la depresión afecta la aparición de la demencia; la sexta, la depresión es un factor causal de la demencia. Hay evidencia de que la depresión puede ser un factor de riesgo para desarrollar una demencia, especialmente cuando se lesionan áreas hipocampales por acción crónica de los glucocorticoides.

La depresión y la demencia parecen compartir factores de riesgo como son los genéticos, las enfermedades orgánicas que afectan el cerebro, los estilos de vida poco saludables, los factores demográficos, los eventos vitales negativos permanentes y las estructuras de personalidades conflictivas como la paranoide, la obsesivo compulsiva, la esquizoide y las narcisísticas.

Cuando los pacientes presentan una crisis depresiva, las áreas cognitivas alteradas son: la ejecutiva, la amnésica y la psicomotora (10).

En pacientes ancianos eutímicos hay un leve compromiso en la función ejecutiva, la memoria, la atención, la concentración y las habilidades visoespaciales (11). Durante los episodios agudos de depresión los pacientes demuestran alteración cognitiva significativa. En la pasada década, las investigaciones coincidieron en el hallazgo de que el desempeño en tareas neurocognitivas en casi todos los dominios mayores estaba alterado durante las crisis depresivas. Hallazgos más recientes indican que algunos déficits neurocognitivos no remiten completamente durante los periodos de eutimia. Más recientemente los estudios se han realizado durante la remisión de los síntomas afectivos con hallazgos que sugieren persistencia de leve alteración neurocognitiva, incluyendo déficits en atención, memoria y en algunas funciones ejecutivas. Las alteraciones neurocognitivas persistentes durante los periodos de eutimia tienen un profundo impacto en la vida de los pacientes con trastorno depresivo con una influencia directa en el curso clínico, resultado funcional y funcionamiento psicosocial, haciendo de esto un blanco importante para el tratamiento (12).

Se ha descrito un desempeño alterado en la atención en pacientes con trastornos depresivos. La atención sostenida o vigilancia está alterada en

sujetos con depresión y las alteraciones observadas no remiten completamente durante la eutimia. Adicionalmente los déficits en atención selectiva durante los episodios agudos no se normalizan durante la eutimia (12,13).

Las dificultades en la evocación se asocian a la falta de motivación (poco esfuerzo para buscar y utilizar claves) (13). Los pacientes con depresión frecuentemente se quejan de problemas de memoria y se caracterizan objetivamente por déficits significativos en memoria inmediata y a corto plazo, memoria de reconocimiento verbal y visual, memoria de trabajo espacial y denominación a largo plazo. El desempeño en pruebas verbales de renombre inmediato y tardío está alterado en pacientes cuyos síntomas depresivos han remitido. El desempeño en memoria visual es un área que ha recibido poca atención en pacientes eurítmicos con trastorno depresivo.

Estudios recientes indican que la alteración en las funciones ejecutivas es el déficit neurocognitivo más consistentemente en pacientes mayores con depresión. Los estudios han demostrado déficits en componentes de función ejecutiva incluyendo planeación, programación, control cognitivo y fluencia verbal (12). En pacientes con depresión hay dificultades para los cambios conceptuales y contextuales; debido al déficit en la adquisición, retención y reutilización de habilidades. El lenguaje en los depresivos se caracteriza por un discurso bradilálico. En los deprimidos se observa enlentecimiento psicomotor y apatía (13).

Las relaciones biológicas de la depresión y el síndrome demencial (14) está determinadas por: pérdida de células noradrenérgicas en el *locus cerúleus*, pérdida serotoninérgica en el núcleo dorsal del *raphe*, procesos apoptóticos comunes, marcadores genéticos comunes, alteraciones en el hipocampo, cortezas prefrontal y orbitofrontal.

El aumento en los niveles de cortisol (glucocorticoides) producen cambios macro y microscópicos neuroanatómicos especialmente en el hipocampo lo cual afecta la memoria. La hipercortisolemia en la depresión se ha relacionado con atrofia hipocámpica y con atrofia neuronal como resultado del estrés agudo en donde hay reducción de expresión de factores de crecimiento en el hipocampo; en el estrés crónico se produce atrofia y muerte neuronal en el hipocampo. La reducción de las concentra-

ciones diurnas de cortisol en pacientes depresivos se ha relacionado con mejorías en las pruebas neuropsicológicas.

La acción de los glucocorticoides, las citoquinas, la isquemia, la anoxia, la hipoglucemia, las neurotoxinas y los virus producen muerte neuronal, fenómeno ligado a estados depresivos.

El daño del hipocampo ocurre durante los episodios depresivos y predice un déficit en la memoria episódica de los sujetos depresivos, que puede ser persistente o incluso progresivo. Hay una relación entre la duración de la enfermedad afectiva, el número de episodios depresivos o ambos con el deterioro cognitivo.

Las lesiones subcorticales y de los ganglios basales, observadas en la RM, se consideran causantes de depresión o al menos factores de vulnerabilidad para la depresión. Estas lesiones predecirán en pacientes depresivos, un trastorno cognitivo que no es reversible, o que persistirá a pesar de la remisión de los síntomas afectivos.

Los circuitos comunes de alteración fronto-subcortical entre la depresión y la demencia son: lóbulo frontal, dorsolateral, orbitofrontal y cíngulo anterior; en el estriado los núcleos caudado, putamen y *acumbens*, *Globus pallidus* y la sustancia nigra; del tálamo el núcleo dorsal medial y núcleo ventral anterior.

Hay factores biológicos predisponentes de depresión en demencia (15) como son: la neurodegeneración en áreas productoras de neurotransmisores: el *locus cerúleus*, la sustancia *nigra* y el núcleo dorsal del *rafé* medio. La disminución de las neuronas noradrenérgicas y la disminución de noradrenalina en la corteza. La disminución de acetilcolina en la corteza; las alteraciones del metabolismo serotoninérgico, especialmente del gen transportador de serotonina, y un incremento de la monoamino-oxidasa, y la presencia de otros procesos orgánicos.

Las principales anomalías neuroanatómicas del trastorno depresivo mayor que se relacionan con una posterior evolución a demencia (16) son: disminución de los volúmenes de los núcleos caudados, *acumbens* y putamen, disminución del cortex prefrontal y cortex orbital izquierdo, alteraciones del hipocampo.

Katona C y Aldrige (17) recomiendan determinar la presencia de una serie de signos para detectar la depresión en pacientes con demencia como son: apariencia triste, agitación diurna, lentitud en el lenguaje, retraso psicomotor, pérdida del apetito, despertar temprano y variación diurna del humor.

La presentación clínica de la depresión con disfunción cognitiva (18) se caracteriza por: retardo psicomotor, pérdida del interés, sentimientos de culpabilidad, pobre introspección y discapacidad funcional.

En el estudio de prevalencia de depresión y demencia en ancianos en la ciudad de Pereira, 2004-2006 (19) del Grupo de Psicogeriatría y Demencias, Facultad de Ciencias de la Salud, -Universidad Tecnológica de Pereira, se encontró que los pacientes mayores de 55 años con síntomas depresivos o depresión mayor presentaban mayor riesgo de deterioro cognitivo y posterior evolución a demencia. El 51,4% de los pacientes con deterioro cognitivo presentaban síntomas depresivos y solamente el 31,6% de los demenciados.

Se ha evidenciado una clínica depresiva prodrómica de demencia consistente en: una mayor intensidad del deterioro de las funciones cognitivas y de los cambios comportamentales, trastornos del sueño de mayor intensidad, mayor pérdida del placer y del interés por las actividades, síntomas depresivos o hipomaniacos tardíos, labilidad afectiva, disforia, disminución de la energía y fatiga, conductas motoras extrañas, alteraciones del apetito y quejas somáticas permanentes e inespecíficas, disminución de la autoestima y sentimientos de inutilidad, y mayores dificultades adaptativas y para mantener su independencia y autonomía, dificultad para planear actividades y desorganización en su realización, trastornos de la sexualidad y desinhibición: hipersexualidad, cuadros de agitación o inhibición motora y apatía, mayor resistencia al tratamiento psicofarmacológico antidepressivo.

Depresión vascular

El concepto de depresión vascular fue introducido por Alexopoulos en 1997(20) y Krishnan y colaboradores en 1997 (21) basados en la observación de lesiones en el subcortex y en estructuras fronto-subcorticales en pacientes que posteriormente

desarrollaron síntomas de depresión tardía. También se encontraron daños en las arterias que irrigan las vías subcorticales estriato-palido-tálamo-corticales afectando los neurotransmisores que regulan los mecanismos de la afectividad, predisponiendo al desarrollo de un estado depresivo. En los últimos años el reporte de estudios induce a pensar que los pacientes con ACV presentan síntomas depresivos y deterioro cognitivo frontal en una proporción mayor que en poblaciones controles, con una morbimortalidad más elevada y mayor resistencia al tratamiento antidepressivo. Alexopoulos describió una serie de características clínicas para entender el cuadro clínico de depresión vascular: evidencia clínica de enfermedad cerebrovascular, presencia de lesiones cerebrales isquémicas detectadas por neuroimágenes, inicio de la sintomatología depresiva después de la tercera década, o cambio del curso clínico de la depresión, deterioro cognitivo, especialmente frontal, retardo psicomotor, invalidez o deterioro físico, ausencia de historia familiar de estados depresivos y baja conciencia de su estado de enfermedad.

La discusión se ha centrado en si la depresión conduce a un mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular o viceversa. Se sugiere que los estados depresivos son primarios y conducen a ACV por las siguientes razones: por aumento de la actividad trombótica, aumento de la agregación plaquetaria, hipercortisolemia, aumento de la actividad inmune y la presencia de factores de riesgo genéticos como es la presencia de ApoE/4. Además la presencia de aterosclerosis puede predisponer a isquemia y conducir a depresión.

La relación entre depresión y enfermedad cerebrovascular se ha documentado en diversos estudios como: los de Newman y colaboradores (1999) que reportaron mayor prevalencia de deprimidos con demencia vascular que en Enfermedad de Alzheimer (22). El estudio de House y colaboradores (1991) evidenció que de 20 a 50% de los pacientes con infarto cerebral desarrollan depresión en el primer año de vida (23), especialmente cuando se lesiona el hemisferio izquierdo (24).

Los pacientes con enfermedad cerebrovascular son más lábiles afectivamente en ausencia de un cuadro depresivo franco. Se ha reportado una alta proporción de infartos cerebrales silenciosos en pacientes deprimidos, especialmente en ausencia

de predisposición genética o factores psicosociales precipitantes, como lo sugiere el estudio de Fujikawa y colaboradores, 1997 (25).

Se reportaron anomalías de sustancia blanca y gris en lóbulos frontales y ganglios basales observadas con RM, en pacientes con depresión de inicio tardío en los estudios de O'Brien, 1996 (26) y Greenwald y colaboradores, 1998 (27).

Hay mayores factores de riesgo vascular en deprimidos tardíos según Balwin y Tomesson (1995) (28). La presencia de síntomas característicos como ideación depresiva reducida, incremento del retardo psicomotor, deterioro cognitivo mayor, especialmente disfunción ejecutiva (20). La pérdida de células gliales y reducción cortical frontal se ha reportado en personas deprimidas en los estudios de Rajkowska, (29).

CONCLUSIONES

Es evidente que los estados depresivos pueden constituirse en un factor de riesgo para la presentación posterior del síndrome demencial. El auge de los estudios nos indican que debemos intensificar la calidad de nuestros criterios clínicos e instrumentos de medición para los estados depresivos que nos sirvan para la detección temprana del deterioro cognitivo que tardíamente puede evolucionar hacia una demencia. El clínico debe estar alerta y estudiar la presencia de depresión y deterioro cognitivo concomitante en adultos, como una estrategia para el diagnóstico y tratamiento temprano y oportuno.

REFERENCIAS

1. RAVOGLIA G, FORTI P, MAIOLI F, MARTELLI M, SERVADEI L, BRUNETTI N, PONTIERI G AND MARIANI E. Conversion of Mild Cognitive Impairment to dementia: Predictive role of Mild Cognitive Impairment subtypes and vascular risk factors. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21:51-58
2. DEVANAND DP, SANO M, TANG M, ET AL. Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 175-182.
3. BASSUK S, BERKMAN L, WYPIJ D. Depressive symptomatology and incident cognitive decline in an elderly community sample. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 1073-1081.

4. GREEN ROBER TC. Depression Symptoms Linked to Alzheimer's disease, *Arch Neurol* 2003; 60:753-759.

5. SANCHEZ-CONTRERAS MONICA Y, OSORIO-VARGAS PAULA A, RENGIFO-RAMOS LUCERO AND ALARCÓN-VELANDIA RAFAEL P. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias, Volume XX Number X, Month 200X 1-5.

6. JORM AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review, *Gerontology* 2000; 46:219-227.

7. SÁNCHEZ MANUEL. Clínica y manejo terapéutico del trastorno afectivo bipolar en el anciano, *Revista aula de psiquiatría* 2002: XIV.

8. FERNÁNDEZ F, ROCHE S, GUIJA JA, GORDÓN GE. Dificultades en la evaluación de los trastornos afectivos del anciano. Departamento de psiquiatría Universidad de Sevilla. *Revista de Psicogeriatría* 2003:3.

9. ALARCÓN R. trastorno Afectivo Bipolar en el anciano. *Revista de Psicogeriatría* 2003; 3:80-86.

10. CLARK, IVERSON & GOODWIN, CAVANAGH, VAN BECK, MUIR & BLACKWOOD. En Alarcón, R. trastorno Afectivo Bipolar en el anciano. *Revista de Psicogeriatría*. 2003; 3:80-86.

11. MARTÍNEZ, A. Deterioro cognitivo en pacientes bipolares eutímicos: implicaciones para la evolución clínica y funcional. *Bipolar Disorders* 2005; 3: 77-85.

12. BURDICK KE, BRAGA RJ, GOLDBERG JE, MALHOTRA AK. Cognitive dysfunction in bipolar disorder. *CNS Drugs* 2007; 21: 971-981

13. MARTÍNEZ A, GOODWIN GM, VIETA E. El mito de la ausencia de disfunciones cognitivas en el trastorno afectivo bipolar. Vieta E ed. Trastorno Bipolares: avances clínicos y terapéuticos. Madrid: Ecditorial Médica Panamericana 2005

14. CANNON-SPOOR HE, LEVY JA, ZUBESCO GS, COHEN RM, MIRZA N, PUTNAM K, SUDERLAND T. Effects of previous major depressive illness on cognition in Alzheimer disease patients, *J Am AAGP* 2005;13:312-318

15. POWERS R. Neurobiology of aging. In: Coffey E, Cummings J, editors Textbook of Geriatric Neuropsychiatry, Washington, *Am Psychiatry Press* 1994:71-98

16. SMALL GW, LEITER F. Neuroimaging for diagnosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(Suppl. 8):4-7.

17. KATONA C, ALDRIGE C. The dexamethasone suppression test and depressive signs in dementia. *J Affect Disord* 1985; 8:83-9.

18. ALEXOPOULOS GS, MEYER BS, YOUNG RC, ET AL. Clinical defined vascular depression, *Am J Psychiatry*, 1997;154: 562-565.

-
19. **ALARCON-VELANDIA RAFAEL P.** Texto Demencia y Depresión en Ancianos de la ciudad de Pereira. Pereira: Editorial Postergraph, 2006.
20. **ALEXOPOULOS GS, MEYER BS, YOUNG RC, ET AL** Clinical defined vascular depression, *Am J Psychiatry* 1997, 154: 562-565.
21. **KRISHNAN KR, HAYS J AND BLAZER DG.** MRI defined vascular depression, *Am J of Psychiatry* 1997;154: 497-501.
22. **NEWMAN SC.** The prevalence of depression in Alzheimer's disease and vascular dementia in a population sample, *Journal of Affective Disorders* 1999, 52:169-176.
23. **HOUSE A, DENNIS M, MOGRIDEGE L ET AL.** Mood disorders in the year after first stroke, *British J of Psychiatry* 1991, 158:83-92.
24. **ROBINSON RG, KUBOS KL, STARR LK, ET AL.** Mood disorders in stroke patients: importance of location of the lesion, *Brain* 1984, 107: 81-93.
25. **FUJIKAWA T, YANAI I AND YAMAWAKI S,** Psycho-social stressors in patients with major depression and silent cerebral infarction, *Stroke* 1997, 28: 1123-1125.
26. **O'BRIEN J, DESMOND P, AMES D ET AL.** A magnetic resonance imaging study of white matter lesions in depression and Alzheimer's disease, *British J of Psychiatry* 1996, 168: 477-485
27. **GREENWALD BS, KRAMER E, KRISHNAN KR.** Neuroanatomic localization on magnetic resonance imaging signal hyperintensities in geriatric depression, *Stroke* 1998, 29:613-619.
28. **BALDWIN RC, TOMENSON B.** Depression in late life. A comparison of symptoms and risk factors in early and late onset cases, *British J of Psychiatry* 1995, 167:649-652.
29. **RAJKOWSKA G, MIGUEL HIDALGO JJ, WEI J, ET AL.** Morpho-metric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression, *Biological Psychiatry* 1999, 45: 1085-1098