

# **Enfermedades neurodegenerativas y depresión: una revisión teórica**

## **Trabajo de Fin de Grado de Psicología**

**Jimena Sánchez González**

**Tutorizado por Pablo García Medina**

**Curso Académico 2023-2024**

## Resumen

En esta revisión teórica analizamos una serie de trabajos y evidencias científicas que avalan la posibilidad de que la depresión y la demencia mantengan una relación causal, exponiendo distintos argumentos desde diversos puntos de vista (anatómico, funcional, conductual, clínico) desde los cuales se ha afirmado o desmentido la existencia de dicha asociación entre ambos trastornos. A pesar de las dudas que envuelven este debate, los resultados parecen señalar que la depresión y los síntomas depresivos son posibles factores de riesgo de las enfermedades neurodegenerativas, siendo esta un factor a tener en cuenta a la hora de realizar una detección temprana de la demencia.

*Palabras clave:* Demencia, Depresión, Deterioro Cognitivo, Factor de Riesgo, Pródromo

## Abstract

In this theoretical literature review we analyze a series of works and scientific evidence that support the possibility that depression and dementia maintain a causal relationship, exposing different arguments from various points of view (anatomical, functional, behavioral, clinical) from which it has been confirmed or denied the existence of said association between both disorders. Despite the doubts that surround this debate, the results seem to indicate that depression and depressive symptoms are possible risk factors for neurodegenerative diseases, this being a factor to take into account when carrying out early detection of dementia.

*Keywords:* Dementia, Depression, Cognitive Impairment, Risk Factor, Prodrome

## Introducción

La demencia es una de las principales enfermedades que afectan a la población mayor a nivel físico y psicológico, y, aunque la prevalencia cada día es menor, se espera que, para el 2.050, sean casi 2 millones de ancianos los que sufran de esta enfermedad en España (Menéndez, 2023). A pesar de estos datos, todavía la investigación no esclarece las causas directas de esta enfermedad así como el tratamiento más adecuado, por lo que la prevención es casi imposible y la atención que reciben los que la padecen es muy heterogénea y variable según el contexto en el que sean atendidos: centros psicológicos, residencias de ancianos, hospitales, etc. (Gil et al., 2007). Asimismo, la demencia, especialmente el Alzheimer, supone un gran reto para las familias de los pacientes en nuestro país, tanto a nivel emocional como económico, por lo que una mayor inversión en la investigación de esta enfermedad es altamente necesaria, siendo un trastorno incurable y de aparición inesperada.

Uno de los factores que se ha relacionado en las últimas décadas con la demencia es la depresión, aunque la incógnita de si esta es una causa directa, un agravante y/o catalizador de los síntomas o algún que otro pródromo temprano de la demencia aún está por resolverse. La mayor parte de los estudios sitúan a la depresión como un factor de riesgo de la demencia, haciendo hincapié en la mayoría de ellos en que el trastorno tiene que haberse dado en los últimos años antes de la aparición de la demencia y no ser una depresión de diagnóstico temprano, o como un pródromo, es decir, una de las primeras manifestaciones de la enfermedad antes de que la misma se desarrolle y presente los síntomas que la caracterizan. Sin embargo, hasta ahora, las investigaciones no han sido capaces, en base a los resultados, de confirmar sin ápice de duda una hipótesis u otra (Santacruz-Ortega et al., 2022).

A pesar de la evidencia, el debate continúa, debido, en gran parte, a que los síntomas depresivos se solapan y se confunden con los de muchos trastornos psicológicos y enfermedades médicas. Su tasa de comorbilidad con otros problemas de salud es extremadamente alta (migrañas, psoriasis, ansiedad, etc.); y, en la tercera edad, es la responsable de incrementar el riesgo de aparición de deterioro cognitivo, entre otros aspectos (Bastida et al., 2016). Conocer, con exactitud, el

impacto de la depresión en los pacientes con demencia se convierte en una tarea imposible. Además, debemos tener en cuenta que una de las características principales de las demencias, sobre todo en la demencia frontotemporal, es el comportamiento apático, desinhibido, compulsivo y emocionalmente inestable (aparte de la aparición de ideas suicidas, confusión, reducción del habla y los movimientos...), el cual podría confundirse con una conducta propia de un paciente con depresión mayor. De esta manera, la distinción entre un trastorno y otro y saber si la depresión es previa, concomitante o posterior a la aparición de demencia no resulta nada fácil. Aún faltan estudios longitudinales rigurosos sobre muestras más numerosas que nos permitan sacar una conclusión acertada.

El objetivo de esta revisión sistemática es analizar de manera exhaustiva las investigaciones y literatura científica existentes que abordan la relación entre la depresión y la demencia, con el propósito de ofrecer una visión integral y fundamentada sobre la asociación entre ambos trastornos. A través de la síntesis y el análisis crítico de los estudios disponibles, se busca identificar patrones, tendencias y posibles mecanismos subyacentes que vinculen estos dos trastornos mentales, contribuyendo así a la comprensión de sus interacciones y, en consecuencia, a la detección temprana de la demencia y al desarrollo de tratamientos más precisos para sus diferentes manifestaciones clínicas y sintomáticas.

## **Método**

Esta revisión teórica se ha llevado a cabo mediante la búsqueda de artículos científicos, libros y/u otras revisiones teóricas en las que el tema principal fueran las demencias, el deterioro cognitivo y la depresión. Para ello, se ha hecho uso de la herramienta de búsqueda Google Scholar usando los términos “Dementia”, “Depression”, “Prodrome”, “Cognitive Impairment”, “Risk Factors for Dementia”, entre otros. Los términos han sido introducidos en la mayoría de las ocasiones en inglés para aumentar la probabilidad de encontrar resultados que beneficiaran nuestra revisión, ya que en español parece haber menos literatura sobre el tema.

En cuanto a los criterios de inclusión y exclusión, se ha intentado que las investigaciones no fueran muy antiguas, partiendo de la base de que el artículo menos reciente que teníamos era el de Reding et al. (1985), e intentando que ninguno fuera anterior al mismo. Respecto al idioma, como ya mencionamos, tuvimos que realizar la mayor parte de las búsquedas en inglés por la gran variedad y cantidad de artículos en este idioma.

En un primer momento, solo dimos por válidos aquellos artículos que hablaban de demencia frontotemporal, ya que la revisión iba encaminada a estudiar la relación entre la depresión y ese tipo de demencia en concreto. Sin embargo, debido a la falta de material científico que fuera tan específico y que no incluyera cualquier otra clase de demencia, descartamos esta opción e incluimos las enfermedades neurodegenerativas de forma general.

## Concepto de Demencia y su Relación con la Depresión

La demencia es una enfermedad denominada como neurodegenerativa, ya que suele aparecer debido a un deterioro que afecta al sistema nervioso central (Nitrini y Brucki, 2012) del cual no se suele conocer la causa directa, y se manifiesta a través de la afectación de las habilidades cognitivas, especialmente de la memoria, influyendo por ello en la autonomía y la vida social y profesional del paciente (Restrepo, 2024).

Normalmente, las demencias se dividen en primarias, en las que el deterioro se produce por una degeneración neuronal y anatómica en la que el origen de la enfermedad no está esclarecido; y en secundarias, en las que ese deterioro viene ocasionado por otro trastorno médico anterior como enfermedades vasculares, infecciosas, epilepsias, traumatismos, etc. (Amarista, 2002). Las primarias son las más comunes e incluyen las demencias más conocidas como el Alzheimer, la demencia senil o la enfermedad de Pick, conocida a día de hoy como demencia fronto-temporal (Custodio et al., 2018).

A pesar de estas clasificaciones, el DSM (manual usado en psicología para el diagnóstico y clasificación de los trastornos mentales), en su quinta y última versión, habla más bien de *delirium*, trastorno neurocognitivo menor y trastorno neurocognitivo mayor (lo que sería la demencia tal y como la definimos aquí), en el que los dos últimos se diferencian por la intensidad de los síntomas cognitivos (López-Álvarez y Agüera-Ortiz, 2015). El DSM-V establece los siguientes criterios diagnósticos (Tabla 1) para diagnosticar una demencia:

**Tabla 1.***Crterios diagnósticos del DSM-V para trastorno neurocognitivo mayor*

- 
- A. Evidencias de un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social) basada en:
1. Preocupación en el propio individuo, en un informante que le conoce o en el clínico, porque ha habido un declive significativo en una función cognitiva y
  2. Un deterioro sustancial del rendimiento cognitivo, preferentemente documentado por un test neuropsicológicos estandarizado o, en su defecto, por otra evaluación clínica cuantitativa.
- 
- B. Los déficits cognitivos interfieren con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas (es decir, por lo menos necesita asistencia con las actividades instrumentales complejas de la vida diaria, como pagar facturas o cumplir los tratamientos).
- 
- C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional.
- 
- D. Los déficits cognitivos no se explican mejor por otro trastorno mental (p.ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).
- 

Como ya hemos mencionado, en las demencias primarias es complicado conocer la causa directa o el origen específico a partir del cual comienza el deterioro. El Sistema Nacional de Salud de España (2011) establece como principales factores de riesgo de la demencia la edad, los factores de riesgo vascular, y algunos factores genéticos. Sin embargo, es muy difícil predecir la aparición de una enfermedad neurodegenerativa, y en las últimas décadas las investigaciones han intentado buscar otros predictores más fiables como pueden ser variables psicosociales (Conde-Sala, 2003) o trastornos psicológicos como la depresión, llegando a estimarse que entre un 5 y un 10% de los casos de demencia son causados por un trastorno depresivo. La duda de si existe realmente una relación causal entre ambas enfermedades aún sigue sin resolverse, y aunque compartan características neuroanatómicas, sintomáticas, fisiológicas y comportamentales, entre otras, se continúa estudiando la verdadera influencia de la depresión en el desarrollo en la vejez de demencia (Hernandez-Enseñat et al., 2024).

## **La Depresión Como Factor de Riesgo de la Demencia**

La mayor parte de los estudios se enfocan en contrastar la hipótesis de que la depresión antecede a la demencia y es independiente de ella (es decir, no es una manifestación temprana de la misma), estudiando a pacientes con depresión y sin presencia de deterioro cognitivo y elaborando un seguimiento posterior para comprobar si efectivamente se desarrolla demencia tras meses o años del diagnóstico de este trastorno del ánimo.

Ya en 1985, Reding et al. concluían su investigación con que la depresión podría estar relacionada con la aparición de demencia en la vejez, debido a que, de sus participantes sanos (sin demencia) pero con depresión (el 70% de todos los pacientes sanos), más de la mitad (57%) desarrolló tres años más tarde esta enfermedad neurodegenerativa.

Estos resultados se han visto asemejados en otras investigaciones como el conocido artículo de Devanand et al. (1996), en el que de una muestra de más de mil personas, se hizo un seguimiento a 478 de ellas, de las cuales, en un periodo de tiempo de entre 1 y 5 años, 61 desarrollaron demencia. De estas 61, 36 de ellas tenían depresión en el momento de inicio del estudio (siendo las personas con depresión un total de 173), es decir, un 21% de las personas con depresión y que peor rendimiento cognitivo tenían de base tuvieron un diagnóstico de demencia posterior durante los años de observación. Asimismo, se llevó a cabo un análisis de regresión de Cox para comprobar la influencia del estado de ánimo depresivo al inicio del estudio en el desarrollo futuro de demencia, y se obtuvo que el riesgo relativo (RR) de terminar sufriendo la enfermedad era más alto en aquellos individuos depresivos desde el principio. En este estudio también comprobaron que los pacientes que tenían depresión puntuaron menos en el Blessed Memory Information and Concentration Test (BMIC) y en la Blessed Functional Activity Scale (BFAS), pruebas que evalúan dominios cognitivos.

Otra investigación en la que también se realizó un seguimiento y en la que se obtuvieron resultados similares fue la de Andersen et al. (2005): de una muestra total de 3346 habitantes daneses, 362 mostraron un historial de depresión, obteniendo el 6% de los mismos un diagnóstico inmediato de Alzheimer. En estos participantes se observó un patrón similar: el riesgo de sufrir demencia se veía



incrementado cuando se había experimentado más de 2 episodios depresivos y cuando el diagnóstico de depresión se había dado hacía menos de 10 años. De esta forma, los investigadores quisieron comprobar si en el resto de la muestra se seguía la misma tendencia, recogiendo los antecedentes de depresión de los participantes al inicio del estudio mediante autoinformes y evaluándoles de forma regular durante los próximos años (2 años después y 5 años después del comienzo del estudio). A pesar de que la cantidad de sujetos fue disminuyendo con el tiempo, el porcentaje de nuevos pacientes con Alzheimer que además también habían tenido depresión se mantuvo (de todos los casos de Alzheimer nuevos que surgían en cada evaluación periódica, alrededor del 15% también tenía depresión). Fue la razón de probabilidades u odds ratio (OR) obtenida para este grupo de personas con depresión (OR = 1.7; CI = 1.0, 2.7) lo que llevó a los investigadores a confirmar que ciertamente este grupo, al principio, contemplaba más riesgos de padecer de demencia en los años posteriores que las personas que no tenían un historial de depresión. De esta misma manera, se evidenció que, dentro de los sujetos con depresión, los que habían sufrido más de 2 episodios también presentaban un riesgo mayor de ser diagnosticados de demencia (OR = 2.7; CI = 1.1, 6.6), afirmando lo hipotetizado al inicio del estudio.

La última investigación que avala esta hipótesis y en la que también se hizo un seguimiento exhaustivo (14 años) fue realizada en Australia, desde finales de los años 90 hasta 2.015, y, en ella, se diferenció entre participantes que habían tenido depresión anteriormente, que tenían depresión en el momento del estudio, y aquellos que no tenían historial de depresión ni pasado ni actual. A estos últimos se les dividió según si presentaban ningún síntoma depresivo, síntomas cuestionables, síntomas leves-moderados, o síntomas severos (la presencia de cualquiera de estos síntomas no implicaba que tuvieran un diagnóstico). La OR obtenida para el grupo de personas que tuvieron depresión en el pasado fue de 1.3 (CI = 1.2, 1.7) y para el grupo con depresión en la actualidad 1.5 (CI = 1.2, 2.0). Por ello, el riesgo relativo en estos sujetos de sufrir demencia en un futuro era significativo estadísticamente. De igual manera, en los participantes que tenían síntomas cuestionables, leves-moderados o severos, en comparación con los que no presentaban ningún síntoma, el riesgo de subdistribución (SHR) de tener un diagnóstico de demencia más

adelante también resultó significativo (1.2 (CI = 1.0, 1.4), 1.7 (CI = 1.4, 2.2) y 2.1 (CI = 1.4, 3.2)) (Almeida et al., 2017).

Sin embargo, no todos los estudios que han conseguido evidenciar la relación entre demencia y depresión han sido longitudinales. Algunos, como el de Woolley et al. (2008), han hecho el análisis una vez ya desarrollada la demencia. Trabajaron con 252 pacientes a los que se le había diagnosticado cualquiera de las siguientes enfermedades neurodegenerativas entre 1999 y 2008: demencia frontotemporal (del comportamiento), demencia semántica, afasia progresiva no fluida, Alzheimer, deterioro corticobasal, parálisis supranuclear progresiva y esclerosis lateral amiotrófica. Se registró, en cada paciente, si existían antecedentes de diagnóstico psiquiátrico o familiares de algún trastorno neurológico o clínico, cuándo empezaron los síntomas, entre otras variables. Como resultados, se obtuvo que un total de 28.2% de los pacientes con enfermedad neurodegenerativa habían recibido un diagnóstico de enfermedad psiquiátrica anterior, siendo la depresión el diagnóstico más común en todos los grupos. Los pacientes con demencia frontotemporal fueron los que más habían recibido un diagnóstico psiquiátrico previo (50.7%;  $p < .001$ ) y tenían más probabilidad de recibir diagnósticos de trastorno bipolar y esquizofrenia que los pacientes con otras enfermedades neurodegenerativas.

Esto no solo nos confirma la posibilidad de que exista una relación estrecha entre la depresión como factor de riesgo y la demencia, sino que posiblemente, como afirman autores como Kessing y Nilsson (2003), otros trastornos del ánimo también precedan a la aparición de enfermedades neurodegenerativas (Appleby y Rosenberg, 2007).

Para finalizar, debemos recalcar que también, dentro del debate sobre la asociación de estos trastornos, se ha comprobado que tanto la genética como las primeras experiencias vitales no influyen en la relación entre ambos, llegándose a descubrir que en pares de gemelos, tanto monocigóticos como dicigóticos, el riesgo de sufrir demencia es 3 veces mayor en el gemelo que ha tenido un historial de depresión que en el gemelo "sano", independientemente de que estos compartan características genéticas y vivencias tempranas similares (Brommelhoff et al., 2009). En este mismo estudio, cuando compararon a pares de gemelos con demencia con pares de gemelos sanos que ejercían de grupo control, se observó que, en los

controles, la probabilidad de padecer demencia era casi 2 veces mayor en aquellos individuos que habían tenido o tenían depresión diagnosticada.

### **La Depresión Tardía (*late on-set depression*) y Su Impacto en el Diagnóstico de Demencia**

Dentro del estudio de la relación entre el trastorno depresivo y la demencia, existen numerosos artículos que plantean la posibilidad de que sea la depresión tardía (*late on-set depression*), que normalmente se considera a aquella que ha sido diagnosticada en los últimos 10 años, la que realmente tiene un efecto significativo en el riesgo de sufrir demencia posteriormente, frente a un diagnóstico temprano de depresión. En investigaciones como las de Berger et al. (1999), se observó que los síntomas depresivos relacionados con la motivación y la falta de interés y energía eran mucho más potentes en pacientes con principios de Alzheimer, los cuales terminaron desarrollando la enfermedad 3 años después. Esta proximidad entre las manifestaciones de los síntomas de ambos trastornos podría causar confusión respecto a otras evidencias encontradas, y sugieren que, tal vez, la depresión solo sea parte de la fase preclínica del Alzheimer (Panza et al., 2010). Por ello, en las últimas décadas, los expertos han trabajado con participantes cuyo diagnóstico de depresión era anterior, evidenciando que aquellos en los que la aparición de la misma se dio en los últimos 10 años tenían entre 2 y 3 veces más de probabilidad de sufrir demencia (2.08; CI = 1.08, 5.06) (1.94; CI = 0.98, 3.84) y que aproximadamente el 50%-60% de dicha demencia era atribuible al trastorno depresivo (Buntinx et al., 1996; Zalsman et al., 2000).

Asimismo, otros artículos más recientes y con mayor amplitud de seguimiento a los sujetos han corroborado los resultados ya mencionados: mediante el análisis de gemelos y sujetos control (Brommelhoff et al., 2009) se comprobó que las personas que habían sido diagnosticadas de depresión en los últimos 10 años (partiendo del momento en el que se diagnostica la demencia) tenían una probabilidad de 4 veces o más de tener una enfermedad neurodegenerativa; otro estudio ya mencionado en este trabajo que obtuvo resultados similares fue el de Almeida et al. (2017), en el que la asociación entre depresión y demencia solo fue significativa entre los últimos 5-10 años de los 14 en total que los autores realizaron

el seguimiento; Singh-Manoux et al. (2017), estudiando a sus participantes durante 28 años, observaron que aquellos que informaron de síntomas depresivos al inicio (1.985) no tuvieron un riesgo significativo de tener demencia, pero los que comenzaron a desarrollarlos una década antes del final del estudio (2.003) sí que presentaron una probabilidad más alta, volviéndose este riesgo 9 veces mayor durante el año del diagnóstico; y, por último, en pacientes hospitalizados en el Departamento de Trastornos Afectivos y Psicóticos de la Universidad Médica de Lodz entre 2010 y 2020, que terminaron padeciendo de demencia frontotemporal (DFT), el 69% de ellos ingresaron primeramente por la aparición de algún trastorno psiquiátrico durante esos 10 años, presentando el 71% de ellos síntomas depresivos al menos moderados y el otro 29% depresión con rasgos psicóticos (Urban-Kowalczyck et al., 2022). También existen estudios de caso único, como el de Altunoz et al. (2022), en el que se presenta a un paciente de 59 años que empezó a desarrollar comportamientos depresivos (pensamientos suicidas, estado de ánimo apático, desesperación, problemas de conducta, etc.) pero eran resistentes a cualquier tratamiento y bastante graves. Por lo que, debido a la observación de atrofia frontotemporal en resonancia y a la aparición con el tiempo de otros síntomas menos relacionados con la depresión como incontinencia urinaria o problemas de lenguaje, se le terminó diagnosticando una demencia frontotemporal del comportamiento.

Algunos autores, aparte de relacionar la depresión de aparición tardía con la demencia, incluyen otras variables como el nivel educativo. Sin embargo, los resultados no parecen coincidir, ya que mientras unos afirman que es el bajo nivel educativo lo que potencia la influencia de la depresión en el deterioro cognitivo y que una buena educación actuaría como factor protector contra la misma (Pálsson et al., 1999), otros han encontrado que cuantos más años de formación académica haya recibido la persona, mayor es la probabilidad de que la depresión aumente el riesgo de que surja una demencia (Geerlings et al., 2000).

En oposición al argumento defendido por distintas investigaciones de que es la depresión tardía la que realmente afecta a las capacidades cognitivas de los mayores y, por tanto, la que puede llegar a mantener una relación causal con la demencia, tenemos a otros autores que han demostrado que es la aparición temprana de la depresión la que posiblemente tenga relación causal con un

diagnóstico en la vejez de demencia, Alzheimer o cualquier otra enfermedad neurodegenerativa (Pálsson et al., 1999, Geerlings et al., 2000). Se hipotetiza que esto puede significar que a mayor duración de la depresión a lo largo de la vida, tendremos mayores consecuencias psicológicas (Zalsman, 2000). Sin embargo, debido a la gran cantidad de artículos que defienden que es la depresión tardía la que sí podría aumentar el riesgo de sufrir de demencia (o en su defecto, ser esta una manifestación temprana de la enfermedad) y los pocos que han conseguido evidenciar que, en su lugar, es la depresión de aparición temprana la que puede llevarnos a desarrollar demencia durante la tercera edad, se cree que es recomendable seguir investigando y llevando a cabo experimentos como estos para arrojar luz sobre la importancia de determinar el momento de diagnóstico de la depresión.

### **La Depresión Como un Pródromo de la Demencia**

A pesar de la multitud de estudios que hemos comentado que ratifican y destacan el papel de la depresión tardía en el riesgo y diagnóstico de la demencia, diferenciar si esto es una consecuencia directa de los síntomas depresivos en la vejez o si, por el contrario, nos encontramos únicamente ante un pródromo de la demencia no es tan sencillo. Diversos artículos exponen la posibilidad de que la sintomatología depresiva previa a la aparición de la demencia mantenga una relación tan fuerte con la misma simplemente porque sea un indicio temprano de la enfermedad neurodegenerativa, como en Chen et al. (1999), cuyos autores no obtuvieron resultados estadísticos significativos respecto a aquellos sujetos que tenían depresión y luego desarrollaron demencia. Sin embargo, sí obtuvieron una OR alta cuando examinaron las posibilidades que tenían los participantes con demencia de sufrir de depresión una vez empezara el deterioro cognitivo de la enfermedad. Esto se asemeja a los resultados de otra investigación, en la que, aún cuando los individuos con depresión tenían más probabilidad de funcionar cognitivamente peor desde el principio y empeorar durante los primeros 6 años del experimento, en los que iniciaba la depresión en el periodo previo a la demencia tenían peor pronóstico que los que tenían depresión consistente desde hacía varios años (Bassuk et al., 1998). Este planteamiento de la depresión como una

manifestación pronta de las distintas clases de demencia se sugiere y se avala en algunos metanálisis, llegando a garantizar que los pacientes con demencia, especialmente con Alzheimer, suelen presentar estos síntomas depresivos justo antes del diagnóstico, independientemente del deterioro cognitivo y del avance del paciente hasta llegar a padecer el trastorno (Ismail et al., 2014).

### **Evidencias Neuroanatómicas de la Relación Entre Depresión y Demencia**

Otro tipo de resultados que sugieren que debe existir una fuerte relación entre la depresión y los distintos tipos de demencia son aquellos que relacionan ambos trastornos con daños estructurales y funcionales similares. En estudios que ya hemos mencionado en esta revisión tenemos evidencia de ello, como en el de Pálsson et al. (1999), donde, aparte de relacionar el nivel educativo y la depresión con la demencia, se encontró una asociación de las dos primeras con una cisura de Silvio más amplia (los participantes con nivel educativo alto y depresión tenían esta característica). Esto concuerda con conclusiones de otros artículos en los que se demostró que una cisura de Silvio mayor está presente en la mayor parte de casos de Alzheimer, siendo esto un signo de atrofia cortical en áreas contiguas (Benejam et al., 2008; Arriagada, 2016; Galindez et al., 2017). Además, el caso único que también referenciamos en este trabajo (Altunoz et al., 2022) presentaba una evidente atrofia frontotemporal, común en los pacientes con demencias y que suele relacionarse con el crecimiento de la cisura de Silvio, daños hipocampales, y pudiendo verse afectadas también las zonas frontales, temporales y laterales (Arriagada, 2016; Rodríguez et al., 2018; Jellinger, 2020). Para finalizar, destacamos un estudio en el que se logró demostrar que aquellos participantes con antecedentes de depresión mayor, pero que se encontraban en remisión, tenían un hipocampo más pequeño, respecto a los sujetos control, y áreas hipocampales de baja señal, estando ambos aspectos directamente vinculados a los días que había durado la depresión, por lo que, más que un reflejo del trastorno, estas particularidades anatómicas serían una consecuencia de haber tenido el trastorno y de su duración (Sheline et al., 1996). Consecuencias que luego podrían aumentar la probabilidad de tener problemas de memoria (función relacionada con el

hipocampo) y, como resultado, sufrir una demencia en la vejez. Jorm (2001), en su revisión teórica, plantea varias hipótesis respecto a la relación entre depresión y demencia, y una de ellas es justamente que la depresión supone un factor de riesgo porque daña el hipocampo mediante la acción de los glucocorticoides, que si son liberados durante un tiempo prolongado tienen efectos tóxicos en el hipocampo, secreción que es también propia del Alzheimer (Sapolsky et al., 1986).

### **Otros Trastornos Psicopatológicos Relacionados con la Demencia**

Para concluir nuestro análisis de la interacción entre depresión y demencia, destacamos que la hipótesis de que exista una posible relación causa-efecto entre ambas se sustenta también en que se ha comprobado que diversos trastornos, sobre todo del estado de ánimo y con rasgos depresivos, aumentan el riesgo de sufrir una enfermedad neurodegenerativa, especialmente en el caso del Alzheimer.

Se ha comprobado que la depresión está altamente relacionada con el Alzheimer o incluso con la demencia vascular, más que con otras enfermedades neurodegenerativas, y que la ansiedad podría ser un factor de riesgo para otro tipo de demencias, como la demencia frontotemporal (Hébert, 2000; Rasmussen, 2018; Kuring, 2020).

Otras psicopatologías menos comunes, como el trastorno bipolar (Cooper y Holmes, 1998; Kessing et al., 1999), el trastorno por estrés postraumático (Greenberg et al., 2014) o la psicosis (Ballard et al., 2000) también se han asociado, aunque en menor medida, con el riesgo de sufrir demencia, siendo el primero especialmente importante debido a su sintomatología depresiva, ya que parece ser que es el número de episodios depresivos de este trastorno los que aumentan la probabilidad de aparición de la demencia (Kessing et al., 2004). En el caso del TEPT, aún está por comprobarse si su efecto podría llegar a verse en población normal y no solo en veteranos de la guerra (Qureshi et al., 2010; Yaffe et al., 2010; Sobczak, 2021), pero parece ser que sí que podría haber cierta relación debido a los cambios fisiológicos y estructurales que produce el TEPT y que son similares a los de la depresión y a los observados en pacientes con demencia, como la reducción

del volumen del hipocampo o de la sustancia gris del área orbitofrontal (Gianaros, 2007).

## **Discusión**

Nuestro objetivo en esta revisión era, mediante el análisis de literatura científica sobre el tema, estudiar la relación entre depresión y demencia y observar el efecto y las consecuencias de la primera sobre la segunda.

Los resultados señalan que, efectivamente, la depresión está altamente vinculada con la demencia, ya no solo por la gran frecuencia de aparición de ambas durante la vejez, sino por las similitudes compartidas entre ellas: síndromes, más que trastornos o enfermedades, con causas y síntomas heterogéneos y variables según el caso, que incluso llegan a confundirse entre sí a la hora de diagnosticar una u otra en pacientes mayores (Korczyn y Halperin, 2009).

Aunque hay otros factores de riesgo más evidentes, como el sexo o la edad (Fernández Martínez et al., 2008), la depresión parece ser que está altamente implicada en el deterioro cognitivo progresivo de personas que han sufrido este trastorno (Wilson et al., 2002), sobre todo cuando esta ha estado presente durante muchos años, entendiéndose que a más tiempo padeciendo de síntomas depresivos, mayores serán las consecuencias en las habilidades cognitivas y funcionales (Sheline et al., 1996; Pálsson et al., 1999; Barnes et al., 2006; Herrmann et al., 2007; Geerlings et al., 2008). Además, en algunas de las investigaciones mencionadas en este trabajo se explica que sus participantes no llegaban a tener depresión, sino que solo presentaban algún síntoma relacionado (normalmente “estado de ánimo disfórico”, “pérdida de interés/motivación”, “apatía”, etc.), por lo que aún sin el diagnóstico pero con algún episodio o contacto con la sintomatología depresiva se puede ver aumentado el riesgo de demencia (Bassuk et al., 1998; Berger et al., 1999), señalando así la considerable influencia de la depresión sobre el estado cognitivo de una persona.

Asimismo, las evidencias neuroanatómicas y fisiológicas que presentamos en el penúltimo apartado dejan clara la existencia de una asociación entre depresión y demencia, aparte de otros numerosos estudios que relacionan diversos cambios



fisiológicos con los dos trastornos como el incremento de placas  $\beta$ -amiloides (muy característico en pacientes con Alzheimer) que se cree que se debe a los altos niveles de secreción de glucocorticoides ocurridos en personas con depresión (Rapp et al., 2006), formación de ovillos neurofibrilares y nudos de neuropilos (Rapp et al., 2008), y problemas vasculares (Butters et al., 2008), entre otros.

## **Conclusiones y limitaciones**

En conclusión, todo apunta a que podríamos afirmar que la depresión sí es un factor de riesgo que facilita la aparición de demencia y otros trastornos neurodegenerativos, aunque es importante enfatizar que probablemente actúen factores mediadores como el nivel educativo y socioeconómico, primeras manifestaciones del trastorno depresivo, otras enfermedades (p.ej., diabetes, hipertensión, infartos), etc. Sin embargo, debido a la amplia literatura existente que plantea la depresión como un pródromo, no podemos definir con certeza el papel de la depresión en este campo, a pesar de que la mayoría de estudios parecen apuntar a que el trastorno depresivo o incluso sus síntomas, de forma aislada y sin diagnóstico, sí que aumentan el riesgo de deterioro cognitivo, daños neurológicos y, en consecuencia, de demencia.

Sigue siendo necesario prolongar los estudios y que se monitorice a los pacientes con depresión temprana y observar si posteriormente se da el desarrollo de una demencia (Byers y Yaffe, 2011).

Las posibles limitaciones de esta revisión pueden haber afectado a la búsqueda y presentación de la información, como que la mayoría de las investigaciones se encuentran en inglés, o son muy antiguas, incluso anteriores a que se reconocieran ciertas demencias como tal o tuvieran la denominación que tienen ahora (p.ej., demencia frontotemporal, que antes se consideraba una “pseudodemencia” o enfermedad de Pick). Asimismo, la diversidad de estudios y tipos de demencia que encontramos hacen que los resultados también se entremezclen y sean confusos, ya que hay artículos que hablan de demencias de forma general, otros que solo se centran en el Alzheimer, otros en los que solo se estudia a pacientes con demencia vascular... llevándonos a cuestionarnos si las

conclusiones a las que hemos llegado vienen determinadas por aspectos como este.

## Referencias

- Almeida, O. P., Hankey, G. J., Yeap, B. B., Golledge, J., y Flicker, L. (2017). Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. *Translational psychiatry*, 7(5), e1117-e1117.
- Altunoz, U., Menstell, J., y Ziegenbein M. (2022). When depression envelops frontotemporal dementia: The differential diagnostic frame through a case report. *European Psychiatry*, 65(1), 648-649.
- Amarista, F. J. (2002). Demencia. *Gaceta Médica de Caracas*, 110(3), 310-317.
- Andersen, K., Lolk, A., Kragh-Sørensen, P., Petersen, N. E., y Green, A. (2005). Depression and the risk of Alzheimer disease. *Epidemiology*, 16(2), 233-238.
- Appleby, B. S., y Rosenberg, P. (2007). Mania as a possible prodrome to dementia. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 19(2), 194-194.
- Arriagada, P. (2016). Neuropatología De Las Demencias Neurodegenerativas. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(3), 297-308.
- Ballard, C., Neill, D., O'brien, J., McKeith, I. G., Ince, P., y Perry, R. (2000). Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *Journal of affective disorders*, 59(2), 97-106.
- Barnes, D. E., Alexopoulos, G. S., Lopez, O. L., Williamson, J. D., y Yaffe, K. (2006). Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. *Archives of general psychiatry*, 63(3), 273-279.
- Bassuk, S., Berkman, L., y Wypij, D. (1998). Depressive symptomatology and incident cognitive decline in an elderly community sample. *Archives of General Psychiatry*, 55(12), 1073-1081.
- Bastida, J. D., Pomés, N. P., Font, S. J., y Eickhoff, A. F. (2016). La depresión: un predictor de demencia. *Revista española de geriatría y gerontología*, 51(2), 112-118.
- Benejam, B., Solana, E., Poca, M. A., Junque, C., y Sahuquillo, J. (2008). Alteraciones cognitivas en pacientes con hidrocefalia crónica del adulto ("normotensiva"). Propuesta de un protocolo para su evaluación clínica. *Neurocirugía*, 19(4), 309-321.
- Berger, A. K., Fratiglioni, L., Forsell, Y., Winblad, B., y Backman, L. (1999). The occurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of AD: a population-based study. *Neurology*, 53(9), 1998-1998.

- Brommelhoff, J. A., Gatz, M., Johansson, B., McArdle, J. J., Fratiglioni, L., y Pedersen, N. L. (2009). Depression as a risk factor or prodromal feature for dementia? Findings in a population-based sample of Swedish twins. *Psychology and aging*, 24(2), 373.
- Buntinx, F., Kester, A., Bergers, J., y Knottnerus, J. A. (1996). Is depression in elderly people followed by dementia? A retrospective cohort study based in general practice. *Age and ageing*, 25(3), 231-233.
- Butters, M. A., Young, J. B., Lopez, O., Aizenstein, H. J., Mulsant, B. H., Reynolds III, C. F., DeKosky, S. T., y Becker, J. T. (2008). Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues in clinical neuroscience*, 10(3), 345-357.
- Byers, A. L., y Yaffe, K. (2011). Depression and risk of developing dementia. *Nature Reviews Neurology*, 7(6), 323-331.
- Castellanos Pinedo, F., Cid Gala, M., Duque San Juan, P., y Martín, Z. (2011). Abordaje integral de la demencia. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*, 35(2), 39-45.
- Chen, P., Ganguli, M., Mulsant, B. H., y DeKosky, S. T. (1999). The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: a community-based prospective study. *Archives of general psychiatry*, 56(3), 261-266.
- Conde-Sala, J. L. (2003). Factores de riesgo psicosocial y personalidad premórbida en enfermos con demencia: un estudio de casos y controles. *Revista Española de geriatría y gerontología*, 38(1), 10-24.
- Cooper, B., y Holmes, C. (1998). Previous psychiatric history as a risk factor for late-life dementia: a population-based case-control study. *Age and Ageing*, 27(2), 181-188.
- Custodio, N., Montesinos, R., y Alarcón, J. O. (2018). Evolución histórica del concepto y criterios actuales para el diagnóstico de demencia. *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 81(4), 235-249.
- Devanand, D., Sano, M., Tang, M., Taylor, S., Gurland, B., Wilder, D., Stern, Y., 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(2), 175-182.
- Fernández Martínez, M., Castro Flores, J., Pérez de las Heras, S., Mandaluniz Lekumberri, A., Gordejuela Menocal, M., y Zarranz Imirizaldu, J. J. (2008). Risk factors for dementia in the epidemiological study of Mungualde County (Basque Country-Spain). *BMC neurology*, 8, 1-8.

- Galindez, J., Surur, A., Pessini, L., Lopez Galletti, N., y Cabral, D. Alteraciones estructurales en enfermedades neurodegenerativas. Póster presentado en: Congreso Internacional de Diagnóstico por Imágenes; 25-27 de mayo de 2017; Córdoba (Argentina).
- Geerlings, M., Bouter, L., Schoevers, R., Beekman, A., Jonker, C., Deeg, D., Schmand, B., Adèr, H., Bouter, L., y Tilburg, W. (2000). Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease: Results of two prospective community-based studies in The Netherlands. *The British Journal of Psychiatry*, 176(6), 568-575.
- Geerlings, M. I., den Heijer, T., Koudstaal, P. J., Hofman, A., y Breteler, M. M. B. (2008). History of depression, depressive symptoms, and medial temporal lobe atrophy and the risk of Alzheimer disease. *Neurology*, 70(15), 1258-1264.
- Gianaros, P. J., Jennings, J. R., Sheu, L. K., Greer, P. J., Kuller, L. H., y Matthews, K. A. (2007). Prospective reports of chronic life stress predict decreased grey matter volume in the hippocampus. *Neuroimage*, 35(2), 795-803.
- Gil, P., Regidor, J., Arriola, E., García, J. A., y Ruipérez, I. (2007). La demencia en España: evolución desigual entre las necesidades de los pacientes y la oferta asistencial desde la geriatría. *Revista de Calidad Asistencial*, 22(5), 234-242.
- Greenberg, M. S., Tanev, K., Marin, M. F., y Pitman, R. K. (2014). Stress, PTSD, and dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 10, S155-S165.
- Hébert, R., Lindsay, J., Verreault, R., Rockwood, K., Hill, G., y Dubois, M. F. (2000). Vascular dementia: incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke*, 31(7), 1487-1493.
- Hernandez-Enseñat, D., Wong-Guerra, M., Ramírez-Sánchez, J., Fonseca-Fonseca, L. A., y Nuñez-Figueroa, Y. (2024). La depresión como factor de riesgo de la demencia: fisiopatología y modelos preclínicos de estudio. *Psiquiatría Biológica*, 31(1), 100439.
- Herrmann, L., Goodwin, G., y Ebmeier, K. (2007). The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychological medicine*, 37(12), 1693-1702.
- Ismail, Z., Malick, A., Smith, E. E., Schweizer, T., y Fischer, C. (2014). Depression versus dementia: is this construct still relevant?. *Neurodegenerative Disease Management*, 4(2), 119-126.
- Jellinger, K. A. (2020). Neuropathology of the Alzheimer's continuum: An update. *Free Neuropathology*, 1.

- Jorm, A. (2001). History of Depression as a Risk Factor for Dementia: An Updated Review. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 35(6), 776-781.
- Kessing, L. V., Olsen, E. W., Mortensen, P. B., y Andersen, P. K. (1999). Dementia in affective disorder a case-register study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 100(3), 176-185.
- Kessing, L. V., y Nilsson, F. M. (2003). Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *Journal of affective disorders*, 73(3), 261-269.
- Kessing, L. V., y Andersen, P. K. (2004). Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder?. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(12), 1662-1666.
- Korczyn, A. D., y Halperin, I. (2009). Depression and dementia. *Journal of the neurological sciences*, 283(1-2), 139-142.
- Kuring, J. K., Mathias, J. L., y Ward, L. (2020). Risk of Dementia in persons who have previously experienced clinically-significant Depression, Anxiety, or PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of affective disorders*, 274, 247-261.
- López-Álvarez, J., y Agüera-Ortiz, L. F. (2015). Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría*, 5(1), 3-14.
- Menéndez, E. P. (2023). La ciudad para personas con demencia: Metodología para integrar el diseño y la calidad de vida en las ciudades europeas (Doctoral dissertation, Universidad Politécnica de Madrid).
- Nitrini, R., y Bruck, S. M. (2012). Demencia: definición y clasificación. *Revista neuropsicología, neuropsiquiatría y neurociencias*, 12(1), 75-98.
- Pálsson, S., Aevansson, Ó., y Skoog, I. (1999). Depression, cerebral atrophy, cognitive performance and incidence of dementia: population study of 85-year-olds. *The British Journal of Psychiatry*, 174(3), 249-253.
- Panza, F., Frisardi, V., Capurso, C., D'Introno, A., Colacicco, A. M., Imbimbo, B. P., Santamato, M.D., Vendemiale, G., Seripa, D., Pilotto, A., Capurso, A., y Solfrizzi, V. (2010). Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum?. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(2), 98-116.
- Qureshi, S. U., Kimbrell, T., Pyne, J. M., Magruder, K. M., Hudson, T. J., Petersen, N. J., Yu, H., Schulz, P. E., y Kunik, M. E. (2010). Greater Prevalence and Incidence of

- Dementia in Older Veterans with Posttraumatic Stress Disorder. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(9), 1627-1633.
- Rapp, M. A., Schnaider-Beeri, M., Grossman, H. T., Sano, M., Perl, D. P., Purohit, D. P., Gorman, J. M., y Haroutunian, V. (2006). Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Archives of general psychiatry*, 63(2), 161-167.
- Rapp, M. A., Schnaider-Beeri, M., Purohit, D. P., Perl, D. P., Haroutunian, V., y Sano, M. (2008). Increased neurofibrillary tangles in patients with Alzheimer disease with comorbid depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(2), 168-174.
- Rasmussen, H., Rosness, T. A., Bosnes, O., Salvesen, O., Knutli, M., y Stordal, E. (2018). Anxiety and Depression as Risk Factors in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease: The HUNT Study. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*, 8(3), 414-425.
- Reding, M., Haycox, J., y Blass, J. (1985). Depression in Patients Referred. *Archives of Neurology*, 42.
- Restrepo, F. J. (2024). Longevidad y demencia. *Revista Medicina*, 46(1), 7-9.
- Rodríguez, L. R., Salazar, D. T., García, N. F., Hernández, L. P., & Guinea, Ó. F. (2018). Magnetic resonance imaging in dementia. *Radiología (English Edition)*, 60(6), 476-484.
- Santacruz-Ortega, M. D. P., Cobo-Charry, M. F., y Mejía-Arango, S. (2022). Relación entre la depresión y la demencia. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 31(1), 96-104.
- Sapolsky, R. M., Krey, L. C., y McEwen, B. S. (2002). The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Science of Aging Knowledge Environment*, 2002(38), cp21-cp21.
- Sheline, Y. I., Wang, P. W., Gado, M. H., Csernansky, J. G., y Vannier, M. W. (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(9), 3908-3913.
- Sobczak, S., Olf, M., Rutten, B., Verhey, F., y Deckers, K. (2021). Comorbidity rates of Posttraumatic Stress Disorder in dementia: a systematic literature review. *European Journal of Psychotraumatology*, 12(1), 1883923.
- Speck, C. E., Kukull, W. A., Brenner, D. E., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Pfanschmidt, M. L., Thompson, J. D., y Larson, E. B. (1995). History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease. *Epidemiology*, 6(4), 366-369.

- Singh-Manoux, A., Dugravot, A., Fournier, A., Abell, J., Ebmeier, K., Kivimäki, M., y Sabia, S. (2017). Trajectories of depressive symptoms before diagnosis of dementia: a 28-year follow-up study. *JAMA psychiatry*, 74(7), 712-718.
- Urban-Kowalczyck, M., Kasjaniuk, M., Smigielski, J., y Kotlicka-Antczak, M. (2022). Major Depression and Onset of Frontotemporal Dementia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 18, 2807-2812.
- Wilson, R. S., Barnes, L. L., Mendes de Leon, C. F., Aggarwal, N. T., Schneider, J. S., Bach, J., Pilat, J., Arnold, S. E., Evans, D. A., y Bennett, D. A. (2002). Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*, 59(3), 364-370.
- Woolley, J. D., Khan, B. K., Murthy, N. K., Miller, B. L., y Rankin, K. P. (2011). The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *Journal of Clinical Psychiatry*, 72(2), 126.
- Yaffe, K., Vittinghoff, E., Lindquist, K., Barnes, D., Covinsky, K. E., Neylan, T., Kluse, M., y Marmar, C. (2010). Posttraumatic stress disorder and risk of dementia among US veterans. *Archives of general psychiatry*, 67(6), 608-613.
- Zalsman, G., Aizenberg, D., Sigler, M., Nahshony, E., Karp, L., y Weizman, A. (2000). Increased risk for dementia in elderly psychiatric inpatients with late-onset major depression. *The Journal of nervous and mental disease*, 188(4), 242-243.