

# Síntomas depresivos y riesgo de demencia

## El Framingham Heart Study

J. S. Saczynski<sup>1</sup>, PhD; A. Beiser<sup>2,3</sup>, PhD; S. Seshadri<sup>3</sup>, MD; S. Auerbach<sup>3</sup>, MD; P. A. Wolf<sup>3</sup>, MD, y R. Au<sup>3</sup>, PhD

<sup>1</sup>Department of Medicine and Meyers Primary Care Institute, University of Massachusetts Medical School, Worcester;

<sup>2</sup>Department of Biostatistics, Boston University School of Public Health, Boston, y <sup>3</sup>Department of Neurology, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, Estados Unidos

---

**Objetivos:** La depresión puede asociarse a un mayor riesgo de demencia, aunque los resultados en muestras poblacionales no han sido congruentes. Examinamos la asociación entre síntomas depresivos y demencia incidente durante un período de seguimiento de 17 años.

**Métodos:** Se valoró en 949 participantes de la cohorte original de Framingham (63,6 % mujeres; media de edad: 79 años) los síntomas depresivos en el momento basal (1990-1994) mediante la Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) de 60 puntos. Se utilizó un valor de corte  $\geq 16$  para definir la depresión, que estaba presente en el 13,2 % de la muestra.

La asociación entre síntomas depresivos basales y riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer (EA) se examinó mediante modelos de riesgos instantáneos proporcionales de Cox ajustados por edad, sexo, nivel educativo, concentración de homocisteína y APOE  $\epsilon 4$ .

**Resultados:** Durante el período de seguimiento de 17 años, 164 pacientes desarrollaron demencia y 136 presentaron EA. Desarrolló demencia el 21,6 % de los participantes que estaban deprimidos en el momento basal, en comparación con el 16,6 % de los que no estaban deprimidos. Los participantes deprimidos (CES-D  $\geq 16$ ) tenían un incremento de más del 50 % en el riesgo de demencia (*hazard ratio* [HR]: 1,72; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,04-2,84;  $p = 0,035$ ) y EA (HR: 1,76; IC 95 %: 1,03-3,01;  $p = 0,039$ ). Los resultados fueron similares cuando se incluyeron los individuos que tomaban medicación antidepresiva por depresión. Por cada incremento de 10 puntos en la CES-D, había un incremento significativo en el riesgo de demencia (HR: 1,46; IC 95 %: 1,18-1,79;  $p < 0,001$ ) y EA (HR: 1,39; IC 95 %: 1,11-1,75;  $p = 0,005$ ). Los resultados fueron similares al excluir a las personas con un posible deterioro cognitivo leve.

**Conclusiones:** La depresión se asocia a un mayor riesgo de demencia y EA en varones y mujeres ancianos seguidos durante un período de 17 años.

---

La depresión se asocia a deterioro cognitivo en adultos de edad avanzada<sup>1</sup>, y un meta-análisis efectuado en el año 2001 de estudios prospectivos y de tipo caso-control sobre la asociación entre depresión y demencia llegó a la conclusión de que la historia de depresión aproximadamente duplicaba el riesgo de demencia<sup>2</sup>. De hecho, varios estudios clínicos de tipo caso-control han aportado evidencia de una asociación entre historia basal de depresión o síntomas depresivos y riesgo de demencia 10 o más años después<sup>3-5</sup>. Sin embargo, los hallazgos de los estudios epidemiológicos longitudinales son menos uniformes; así, algunos de ellos comprobaron que la sintomatología depresiva era un factor de riesgo de demencia 3-7 años más tarde<sup>6-8</sup>, mientras que otros no observaron ninguna asociación<sup>9-11</sup> o sólo constataron una asociación en subgrupos seleccionados<sup>12-14</sup>. Una serie de factores pueden contribuir a la incongruencia de los hallazgos en los estudios longitudinales; en concreto, la duración del seguimiento, la edad de los participantes, los métodos de diagnóstico de demencia y cribado de depresión y el hecho de que se hubiera efectuado o no un control de posibles variables de confusión.

Este estudio examina la asociación entre síntomas depresivos en el momento basal y riesgo de demencia incidente durante un período de seguimiento de 17 años en participantes en el Framingham Heart Study.

## Métodos

### MUESTRA DEL ESTUDIO

El Framingham Heart Study es un estudio longitudinal de una cohorte de 5.209 individuos de la población general (55 % mujeres) que se inició en 1948. Desde el comienzo del estudio, los miembros supervivientes de la cohorte se han sometido a exámenes bienales regulares. En 1976-78 se estableció una cohorte inicial de 3.183 individuos

sin demencia (1.361 varones y 1.822 mujeres; media de edad: 71 ± 8 años; rango: 55-88 años), catalogados como cognitivamente indemnes a juzgar por los resultados de una batería neuropsicológica estandarizada (en 2.123 individuos)<sup>15</sup> o por la documentación de estado cognitivo normal en revisiones de historiales y exámenes posteriores.

En 1990, al comienzo del vigésimo segundo ciclo de exámenes bienales, seguían vivos 1.753 individuos de la cohorte inicial. De ellos, 1.166 (67 %) acudieron al examen correspondiente, y en 949 (81 %; 604 mujeres y 345 varones) que estaban exentos de demencia se valoró la presencia de síntomas depresivos. Estos participantes, que fueron seguidos durante un período de hasta 17 años (seguimiento promedio: 8 años) para identificar demencia incidente, conforman la población del presente análisis.

### APROBACIÓN DEL PROTOCOLO ESTÁNDAR, INSCRIPCIÓN Y CONSENTIMIENTO DE LOS PARTICIPANTES

Los datos se obtuvieron de acuerdo con un protocolo aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Boston University School of Medicine. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

### SÍNTOMAS DEPRESIVOS

Los síntomas depresivos se evaluaron mediante la Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)<sup>16</sup>, una escala de 20 ítems que comprende cuatro factores: estado de ánimo depresivo, dolencias somáticas, estado de ánimo positivo y relaciones interpersonales. Las puntuaciones en la CES-D van de 0 a 60, de forma que las puntuaciones más altas reflejan mayores síntomas depresivos. De acuerdo con las directrices de la CES-D, se utilizó una puntuación  $\geq 16$  para indicar alta sintomatología depresiva.

En el examen basal se documentó el tratamiento para la depresión con medicación antidepressiva, que incluía el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores de la monoaminoxidasa, agentes tricíclicos, cíclicos modificados y otros fármacos diversos clasificados como antidepressivos.

### COMPROBACIÓN DE CASOS DE DEMENCIA INCIDENTE

La comprobación de casos de demencia se llevó a cabo mediante un proceso en dos etapas, que ya se ha descrito anteriormente<sup>17</sup>. A modo de resumen, los participantes eran cribados primero con el Mini-Mental State Examination (MMSE), que se administraba a todos los miembros de la cohorte en cada examen bienal a partir del decimoséptimo ciclo de exámenes (1981). Se marcaban los casos potenciales para evaluación de seguimiento si su puntuación en el MMSE disminuía por debajo de los valores de corte ajustados por edad y nivel educativo, disminuía tres puntos respecto al examen inmediatamente precedente o disminuía cinco puntos entre todos los exámenes. En los posibles casos de demencia susceptibles de seguimiento, también se utilizaba información adicional para complementar las puntuaciones del MMSE. Esta información incluía los hallazgos del médico de atención primaria o de los historiales médicos del participante; hallazgos de estudios neurológicos complementarios (p. ej., el Precursors of Stroke Incidence and Prognosis Study); observaciones del personal clínico o el médico encargado de las evaluaciones bienales regulares; informes por parte del paciente o la familia de cambios en el estado cognitivo durante las actualizaciones telefónicas regulares del estado mental, y preocupaciones sobre el estado cognitivo expresadas por el participante o un familiar acompañante durante cualquier encuentro con personal del Framingham Study. Cualquiera de estas fuentes podía dar lugar a una evaluación de seguimiento en profundidad.

Los participantes con posible demencia eran sometidos a una exploración neurológica y una batería de tests neuropsicológicos de 90 minutos. Los participantes con signos de deterioro cognitivo eran reevaluados aproximadamente cada 1-2 años para documentar la progresión a demencia moderada o grave. Todos los participantes en los que se identificaba demencia posible o probable eran examinados por un panel de expertos compuesto como mínimo por un neurólogo y un neuropsicólogo. Los participantes catalogados como dementes cumplían los criterios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición (DSM-IV), tenían una intensidad de demencia equivalente al menos a 1,0 en la escala Clinical Dementia Rating (CDR)<sup>19</sup> y habían presentado síntomas de demencia durante un mínimo de seis meses. Los participantes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer (EA) cumplían los criterios de EA inequívoca, probable o posible del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association<sup>20</sup>.

### VALORACIÓN DE LAS VARIABLES DE CONTROL

Los factores demográficos (edad, sexo y nivel educativo), consumo de alcohol (dicotomizado como ninguno/alguno) y estado actual de tabaquismo (fumador, no fumador) se valoraron mediante un cuestionario en el momento basal. La historia de accidente cerebrovascular (ACV), diabetes, enfermedad cardiovascular e hipertensión se valoró a partir de los historiales clínicos. Los niveles de homocisteína se determinaron utilizando cromatografía líquida de alto rendimiento con detección fluorométrica<sup>21</sup>. El coeficiente de variación de este análisis era del 9%<sup>22</sup>. La presencia de alelos particulares del genotipo de apolipoproteína E se determinó mediante enfoque isoeléctrico del plasma y se confirmó por genotipificación del ácido desoxirribonucleico (ADN)<sup>23,24</sup>. Los participantes con un alelo *APOE*  $\epsilon 4$  (genotipos  $\epsilon 2/\epsilon 4$ ,

$\epsilon 3/\epsilon 4$  o  $\epsilon 4/\epsilon 4$ ) se compararon con los que no tenían dicho alelo. La relación cintura-cadera se calculó a partir de mediciones realizadas en la exploración clínica basal.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Cada participante aportó hasta 17 años de seguimiento desde el examen basal (ciclo 22, 1990-1994) hasta el desarrollo de demencia o el final de la participación en el estudio (por muerte, última evaluación o año 2008). Consideramos dos definiciones de depresión clínica. La primera se basaba exclusivamente en la puntuación en la CES-D, usando 16 como valor de corte ( $\geq 16$  = depresión). La segunda incluía en el grupo con depresión a los participantes que estaban tomando medicación antidepressiva, fuera cual fuera su puntuación en la CES-D. Para asegurar que los resultados no dependieran del valor de corte utilizado en la CES-D, y para examinar la asociación entre incremento progresivo de los síntomas depresivos y riesgo de demencia, también se calculó el riesgo de demencia por cada incremento de 10 puntos en la CES-D de 60 puntos. Utilizamos modelos de regresión de riesgos instantáneos proporcionales de Cox para comparar a los participantes con y sin depresión por lo que respecta al desarrollo de demencia incidente y para examinar la *hazard ratio* [HR] asociada a cada incremento de 10 puntos en la CES-D. Se examinaron dos modelos principales: el modelo 1, ajustado por edad y sexo, y el modelo 2, ajustado, además, por nivel educativo, concentración de homocisteína y *APOE*  $\epsilon 4$ . En dos modelos suplementarios generados sobre el modelo 1 también se introdujeron ajustes por factores importantes de riesgo vascular (ACV prevalente y antecedentes de diabetes, enfermedad cardiovascular e hipertensión), estado actual de tabaquismo, consumo de alcohol y relación cintura-cadera. Confirmamos que se cumplía el supuesto de proporcionalidad de los riesgos instantáneos incluyendo términos para interacciones con el tiempo de seguimiento. Es más probable que el riesgo de demencia cambie

en función de la edad que del tiempo de calendario; por consiguiente, en nuestros análisis primarios utilizamos la edad como escala cronológica, ajustándola por truncamiento por la izquierda en el momento de la inscripción. La edad de supervivencia se definió como la edad en el momento del diagnóstico de demencia en las personas que la desarrollaron, o como la edad en el momento de la muerte en las personas que fallecieron sin demencia; en los demás individuos, los datos se dieron por concluidos a la edad en que se verificó por última vez que estaban exentos de demencia.

Teniendo en cuenta hallazgos previos según los cuales el sexo<sup>13,14</sup>, el alelo *APOE*  $\epsilon 4$ <sup>25</sup> y el nivel educativo<sup>12</sup> modifican el efecto de la asociación entre depresión y demencia, también evaluamos si había interacciones significativas entre depresión y estos tres factores. Constatamos una interacción significativa entre depresión y sexo para el riesgo de demencia, pero esta interacción dependía de la definición de depresión (puntuación CES-D únicamente,  $p = 0,063$ ; puntuación CES-D + medicación antidepressiva,  $p = 0,033$ ); así pues, no realizamos análisis separados para los varones y las mujeres.

## Resultados

En esta muestra de 949 participantes, la media de edad era de 79 años (desviación estándar [DE]: 5), y el 63,6 % eran mujeres. La puntuación media de la muestra en la CES-D en el momento basal fue de 7,5 (DE: 7,8), con 125 (13,2 %) participantes que tenían una puntuación de 16 o superior y que, por lo tanto, fueron clasificados como con depresión; otros 39 (4,1 %) estaban deprimidos a juzgar por los registros de medicación. En la tabla 1 se presentan las características basales de los participantes según el estado de depresión. En comparación con los individuos sin depresión, los pacientes con depresión eran significativamente más ancianos y tenían más probabilidades de ser mujeres y menos probabilidades de haber estudiado más

TABLA 1. Características basales de los participantes según su estado de depresión en la CES-D\*

	Síntomas depresivos		p
	No (n = 824)	Sí (n = 125)	
Edad, años, media ± DE	79 ± 5	81 ± 6	0,017
Mujeres	62	75	0,004
Nivel educativo			
Sólo enseñanza primaria	3	7	
Bachillerato	26	40	
Algún grado superior	37	33	
Licenciatura	35	20	< 0,001
Tabaquismo actual	8,4	8,8	0,882
Cualquier consumo de alcohol	50	27	< 0,001
Homocisteína mediana	11,0	12,1	0,064 <sup>b</sup>
<i>APOE</i> ε4	19	23	0,391
ACV prevalente	5,2	5,6	0,859
Historia de diabetes	12,8	19,6	0,058
Hipertensión en estadio 1+	72	72	0,903
Historia de ECV	29	46	< 0,001
Relación cintura-cadera, media ± DE	0,93 ± 0,09	0,92 ± 0,08	0,278
Medicación anti depresiva	3,4	8,8	0,005

\*Todos los valores son porcentajes, a menos que se indique lo contrario.

<sup>b</sup>Mediante cálculo logarítmico.

ACV: accidente cerebrovascular; CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; DE: desviación estándar; ECV: enfermedad cardiovascular.

allá del bachillerato. Era menos probable que los pacientes con depresión consumieran alcohol y más probable que tuvieran una historia de enfermedad cardiovascular. El nivel de homocisteína, la relación cintura-cadera, el estado actual de tabaquismo y los antecedentes de ACV, diabetes e hipertensión no variaban según el estado de depresión.

Durante el período de seguimiento de 17 años, desarrollaron demencia 164 individuos. Después del ajuste por características demográficas, nivel de homocisteína y alelo *APOE* ε4, los participantes deprimidos (CES-D ≥ 16) tenían una probabilidad más de 1,5 veces mayor de desarrollar demencia (HR: 1,72; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,04-2,84;  $p = 0,035$ ) que los individuos sin depresión (CES-D < 16) (tabla 2, modelo 2 de demencia). Se obtuvieron resultados similares al incluir

la medicación anti depresiva en la definición de depresión: los participantes con depresión tenían una probabilidad significativamente mayor de desarrollar demencia (HR: 1,67; IC del 95 %: 1,05-2,66;  $p = 0,031$ ). Utilizando la puntuación total en la CES-D, también examinamos el impacto sobre el riesgo de demencia de cada incremento de 10 puntos en los síntomas depresivos, y comprobamos que el riesgo de demencia incidente era casi un 50 % mayor (HR: 1,46; IC del 95 %: 1,18-1,79;  $p < 0,001$ ) por cada incremento de 10 puntos en la CES-D de 60 puntos.

La depresión también se asoció a un mayor riesgo de EA, que se desarrolló en 136 participantes. En concreto, los participantes con depresión, en comparación con los individuos sin depresión, tenían una probabilidad más de 1,5 veces mayor de

**TABLA 2. Asociación entre síntomas depresivos y riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer: el Framingham Heart Study (cohorte original)**

	Demencia (casos/n)					
	Modelo 1 (164/949) <sup>a</sup>			Modelo 2 (137/736) <sup>b</sup>		
	HR	IC del 95 %	<i>p</i>	HR	IC del 95 %	<i>p</i>
CES-D $\geq$ 16	1,78	1,17-2,71	0,007	1,72	1,04-2,84	0,035
CES-D $\geq$ 16 o prescripción de antidepresivos <sup>c</sup>	1,74	1,17-2,59	0,006	1,67	1,05-2,66	0,031
CES-D continua <sup>d</sup>	1,39	1,16-1,65	< 0,001	1,46	1,18-1,79	< 0,001

<sup>a</sup>Modelo 1, ajustado por edad y sexo.

<sup>b</sup>Modelo 2, ajustado por edad, sexo, nivel educativo, homocisteína y *APOE*  $\epsilon 4$ .

<sup>c</sup>La depresión se definió como una puntuación  $\geq$  16 en la CES-D o el uso de medicación antidepresiva.

<sup>d</sup>La puntuación en la CES-D se examinó por incrementos de 10 puntos.

CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; EA: enfermedad de Alzheimer; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

**TABLA 3. Asociación entre síntomas depresivos y riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer entre los participantes sin posible deterioro cognitivo en el momento basal: el Framingham Heart Study**

	Demencia (casos/n)					
	Modelo 1 (164/949) <sup>a</sup>			Modelo 2 (137/736) <sup>b</sup>		
	HR	IC del 95 %	<i>p</i>	HR	IC del 95 %	<i>p</i>
CES-D $\geq$ 16	2,03	1,23-3,37	0,006	2,10	1,16-3,81	0,014
CES-D $\geq$ 16 o prescripción de antidepresivos <sup>c</sup>	1,87	1,14-3,05	0,013	1,95	1,11-3,43	0,020
CES-D continua <sup>d</sup>	1,41	1,14-1,75	0,002	1,50	1,16-1,93	0,002

<sup>a</sup>Modelo 1, ajustado por edad y sexo.

<sup>b</sup>Modelo 2, ajustado por edad, sexo, nivel educativo, homocisteína y *APOE*  $\epsilon 4$ .

<sup>c</sup>La depresión se definió como una puntuación  $\geq$  16 en la CES-D o el uso de medicaciones antidepresivas.

<sup>d</sup>La puntuación en la CES-D se examinó por incrementos de 10 puntos.

CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; EA: enfermedad de Alzheimer; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

desarrollar EA (HR: 1,76; IC del 95 %: 1,03-3,01; *p* = 0,039; tabla 2, modelo 2 de EA), y por cada incremento de 10 puntos en la puntuación de la CES-D, había un incremento del 40 % en el riesgo de EA (HR: 1,39; IC del 95 %: 1,11-1,75; *p* = 0,005). Cuando incluimos el uso de medicación antidepre-

siva en la definición de depresión, los participantes con depresión, en comparación con los individuos sin depresión, tenían un riesgo más del 50 % mayor de desarrollar EA, aunque esta asociación no alcanzaba significación estadística (HR: 1,57; IC del 95 %: 0,94-2,62; *p* = 0,082).

Sólo EA (casos/n)					
Modelo 1 (136/949) <sup>a</sup>			Modelo 2 (115/736) <sup>b</sup>		
HR	IC del 95 %	<i>p</i>	HR	IC del 95 %	<i>p</i>
1,89	1,21-2,96	0,005	1,76	1,03-3,01	0,039
1,65	1,06-2,56	0,026	1,57	0,94-2,62	0,082
1,35	1,11-1,63	0,003	1,39	1,11-1,75	0,005

Sólo EA (casos/n)					
Modelo 1 (136/949) <sup>a</sup>			Modelo 2 (115/736) <sup>b</sup>		
HR	IC del 95 %	<i>p</i>	HR	IC del 95 %	<i>p</i>
2,11	1,21-3,65	0,008	2,18	1,14-4,16	0,019
1,85	1,08-3,19	0,026	1,91	1,02-3,57	0,042
1,35	1,06-1,72	0,016	1,41	1,05-1,88	0,022

Los resultados fueron similares cuando, en los dos modelos suplementarios generados sobre el modelo 1 –que sólo estaba ajustado por edad y sexo–, introdujimos ajustes adicionales por factores importantes de riesgo vascular (ACV prevalente y antecedentes de diabetes, hipertensión y

enfermedad cardiovascular), tabaquismo actual, consumo de alcohol y relación cintura-cadera. En el modelo ajustado por factores de riesgo vascular, los participantes con depresión tenían un riesgo dos veces mayor de demencia (HR; 2,01; IC del 95 %: 1,20-3,31; *p* = 0,006; datos no presentados) y EA (HR: 1,97; IC del 95 %: 1,15-3,39; *p* = 0,014) que los individuos sin depresión. De forma similar, cuando realizamos ajustes por estado actual de tabaquismo, consumo de alcohol y relación cintura-cadera, los individuos con depresión tenían un riesgo un 80 % mayor de demencia (HR: 1,82; IC del 95 %: 1,14-2,89; *p* = 0,012) y EA (HR: 1,83; IC del 95 %: 1,11-3,02; *p* = 0,017) en comparación con los individuos sin depresión.

Para tener en cuenta la influencia potencial de los síntomas depresivos en la etapa prodrómica de la demencia y examinar la causalidad inversa, entre los 949 individuos sin demencia también excluimos a 67 con posible deterioro cognitivo leve (DCL). Entre los 882 participantes sin demencia ni posible DCL en el momento basal, 106 desarrollaron demencia (72 mujeres, 34 varones) y 88 desarrollaron EA (57 mujeres, 31 varones). En esta submuestra definida de forma más conservadora, se registraron resultados similares. Los participantes con depresión –definida como una puntuación  $\geq 16$  en la CES-D, y también como una puntuación  $\geq 16$  en la CES-D o uso de medicación antidepresiva– tenían el doble de probabilidades de desarrollar demencia (HR: 2,10; IC del 95 %: 1,16-3,81; *p* = 0,014; y HR: 1,95; IC del 95 %: 1,11-3,43; *p* = 0,020; tabla 3, modelo 2 de demencia) y EA (HR: 2,18; IC del 95 %: 1,14-4,16; *p* = 0,019; y HR: 1,91; IC del 95 %: 1,02-3,57; *p* = 0,042; tabla 3, modelo 2 de EA), después del ajuste por factores demográficos, homocisteína y alelo *APOE*  $\epsilon 4$ , en comparación con los participantes sin depresión. Por cada incremento de 10 puntos en la puntuación de la CES-D, había un incremento del 50 % en el riesgo de demencia (HR: 1,50; IC del 95 %: 1,16-1,93; *p* = 0,002) y un incremento del 40 % en el riesgo de EA (HR: 1,41; IC del 95 %: 1,05-1,88; *p* = 0,022). Los resultados fueron similares cuando excluimos a los partici-

pantes que desarrollaron demencia en el curso de los tres años siguientes a la medición de la depresión ( $n = 104$ ; datos no presentados).

## Discusión

En este estudio de una cohorte de la población, la depresión se asoció a un riesgo significativamente mayor de demencia y EA incidentes en varones y mujeres ancianos durante un período de seguimiento de 17 años. El hecho de tener depresión casi duplicaba el riesgo de demencia y EA tras controlar edad y sexo. Los resultados no variaron al introducir ajustes por nivel educativo, homocisteína y *APOE*  $\epsilon 4$ , ni tampoco cuando se excluyeron los individuos posible DCL.

La depresión, caracterizada como historia de depresión mayor o alta sintomatología depresiva, se ha identificado como un factor de riesgo tanto de demencia como de declive cognitivo en una serie de estudios publicados anteriormente<sup>1-7</sup>. Sin embargo, también se han descrito incongruencias en los resultados, sobre todo de estudios prospectivos<sup>8-11</sup>. Además, algunos estudios sólo han observado diferencias significativas en el riesgo de demencia en subgrupos específicos relacionados con el nivel educativo o el sexo<sup>13,26</sup>. Una limitación de los estudios prospectivos anteriores sobre la asociación entre depresión y riesgo de demencia es el período de seguimiento relativamente corto después de la valoración de la depresión. Con pocas excepciones<sup>6</sup>, los estudios han informado sobre seguimientos  $\leq 5$  años entre la valoración de la depresión y el diagnóstico de demencia<sup>7,9,11,12</sup>. Con tiempos cortos de seguimiento entre la valoración de la depresión y el diagnóstico de demencia, es difícil determinar si la depresión aumenta el riesgo de demencia o si la sintomatología depresiva está aumentada como consecuencia del proceso demencial. Nuestros hallazgos apoyan trabajos previos que identificaron la depresión como un factor de riesgo de demencia y EA, y amplían

este hallazgo a un período de seguimiento de hasta 17 años.

No está claro si la depresión es un factor de riesgo de demencia o si los síntomas depresivos son un signo temprano de patología demencial<sup>8,9,12</sup>. Es difícil establecer una relación de causalidad, y los métodos con los que se ha examinado varían entre los estudios publicados sobre la asociación entre depresión en las etapas tardías de la vida y riesgo de demencia. Una serie de estudios han excluido a los individuos con DCL, determinado por las puntuaciones en el MMSE, para explicar la depresión como un signo prodrómico de demencia<sup>12</sup>. Otros estudios abordan la causalidad mediante modelos estadísticos (p. ej., controlando el rendimiento cognitivo basal)<sup>6</sup>. Debido a la cuidadosa averiguación de casos y la definición de la fecha de inicio de la demencia, en nuestros análisis principales no excluimos a participantes por sus puntuaciones en el MMSE. Sin embargo, los resultados se mantuvieron constantes cuando excluimos al subgrupo de participantes con posible DCL. Esto pretendía abordar la cuestión de la causalidad inversa, y sugiere que la depresión en estos participantes no se asociaba a demencia clínica temprana.

Hay diversos mecanismos mediante los cuales la depresión puede incidir sobre el riesgo de demencia. Los cambios inflamatorios crónicos que se observan en la depresión –posiblemente como consecuencia del estrés– pueden contribuir al desarrollo de demencia y EA<sup>27</sup>. En particular, los niveles de interleucina 6, proteína C reactiva y factor de necrosis tumoral alfa están elevados en las personas con depresión, y también pueden asociarse a un mayor riesgo de demencia<sup>28,29</sup>. El factor neurotrófico derivado del cerebro, una neurotrofina que puede desempeñar un papel en la plasticidad sináptica, está reducido en la depresión, y niveles bajos de dicho factor también se asocian a demencia, especialmente EA<sup>30,31</sup>.

La depresión también puede asociarse a factores vasculares, tal como propone la hipótesis de la depresión vascular, según la cual la patología vascular contribuye a la patogénesis de la depresión en etapas tardías de la vida<sup>32</sup>. De hecho, varios



grandes estudios epidemiológicos han constatado que los pacientes con síntomas depresivos presentan patología cerebrovascular—observada en estudios de neuroimagen y cuantificada por la intensidad de la lesión de la sustancia blanca<sup>33</sup>—, así como un incremento de la rigidez arterial, valorada por la distensibilidad de la arteria carótida y la velocidad de la onda de pulso<sup>34</sup>. Sin embargo, cuando controlamos los principales factores de riesgo vascular, nuestros resultados no variaron.

Diversos factores de estilo de vida asociados a depresión prolongada, como dieta, actividad física e integración social, pueden aumentar el riesgo de demencia. Los estudios epidemiológicos poblacionales han demostrado que el déficit de vitamina B<sub>12</sub> y los niveles elevados de homocisteína se asocian a depresión en adultos de edad avanzada y a un mayor riesgo de demencia y EA<sup>35,36</sup>. Se ha sugerido una asociación bidireccional entre actividad física y depresión: mientras que algunos estudios han comunicado que la actividad física disminuye como consecuencia de la depresión<sup>37</sup>, otros apuntan que el cambio en el nivel de actividad es un factor de riesgo potencial de depresión<sup>38</sup>. El cambio en la actividad física también puede ser un marcador de depresión. Las personas deprimidas pueden reducir sus niveles de implicación social, lo que también se asocia a un mayor riesgo de demencia<sup>39</sup>.

Entre los puntos fuertes de este estudio, cabe destacar su diseño de cohorte poblacional, con un seguimiento de hasta 17 años para detectar demencia incidente y métodos rigurosos de comprobación de casos. La cohorte estaba bien caracterizada por lo que respecta a factores cognitivos y de salud; en consecuencia, fuimos capaces de controlar una serie de posibles factores de confusión. Algunas limitaciones de este estudio son que no se incluyeron grupos étnicos/raciales diversos y la falta de documentación psiquiátrica que avalara la presencia o ausencia de depresión. No pudimos examinar la duración de los síntomas depresivos ni dispusimos de información sobre la observancia del tratamiento antidepressivo. Tampoco fuimos capaces de excluir la posibilidad de que la depresión permita la detección más temprana de demencia, y no controlamos los cambios en la sustancia blanca, ya que no se efectuaron mediciones sistemáticas por resonancia magnética en el momento en que se valoró la depresión. Además, no pudimos controlar la actividad física, la integración social y los patrones del sueño, que se asocian al riesgo de demencia y pueden estar alterados en la depresión. Tal como ocurre con todos los estudios longitudinales, la población aquí descrita es más joven y saludable que la cohorte original basal del Framingham Heart Study.

## Referencias bibliográficas

1. Barnes DE, Alexopoulos GS, Lopez OL, Williamson JD, Yaffe K. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the Cardiovascular Health Study. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:273–279.
2. Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Aust NZ J Psychiatry* 2001;35:776–781.
3. Jorm AF, van Duijn CM, Chandra V, et al. Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies: EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991;20:S43–S47.
4. Speck CE, Kukull WA, Brenner DE, et al. History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1995;6:366–369.
5. Green RC, Cupples LA, Kurz A, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE study. *Arch Neurol* 2003;60:753–759.
6. Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk

- of AD in older persons. *Neurology* 2002;59: 364–370.
7. Devanand DP, Sano M, Tang M-X, 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.
  8. Berger AK, Fratiglioni L, Forsell Y, Winblad B, Backman L. The occurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of AD: a population-based study. *Neurology* 1999;53: 1998–2002.
  9. Chen P, Ganguli M, Mulsant BH, DeKosky ST. The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: a community-based prospective study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56: 261–266.
  10. Becker JT, Chang YF, Lopez OL, et al. Depressed mood is not a risk factor for incident dementia in a community-based cohort. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:653–663.
  11. Henderson AS, Korten AE, Jacomb PA, et al. The course of depression in the elderly: a longitudinal community-based study in Australia. *Psychol Med* 1997;27:119–129.
  12. Geerlings MI, Bouter LM, Schoevers R, et al. Depression and risk of cognitive decline and Alzheimer's disease: results of two prospective community-based studies in the Netherlands. *Br J Psychiatry* 2000;176:568–575.
  13. Fuhrer R, Dufouil C, Dartigues J. Exploring sex differences in the relationship between depressive symptoms and dementia incidence: prospective results from the PAQUID Study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1055–1063.
  14. Forno G, Palermo M, Donohue J, Karagiozis H, Zondeman A, Kawas C. Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2005;57:381–387.
  15. Farmer ME, White LR, Kittner SJ, et al. Neuropsychological test performance in Framingham: a descriptive study. *Psychol Rep* 1987;60:1023–1040.
  16. Radloff L. The CES-D Scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Methods* 1977;1: 385–401.
  17. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, et al. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke* 2006;37: 345–350.
  18. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
  19. Berg L. Clinical Dementia Rating (CDR). *Psychopharmacol Bull* 1988;24:637–639.
  20. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34: 939–944.
  21. Araki A, Sako Y. Determination of free and total homocysteine in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr* 1987; 422:43–52.
  22. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocystinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270:2693–2698.
  23. Ordovas JM, Litwack-Klein L, Wilson PW, Schaefer MM, Schaefer EJ. Apolipoprotein E isoform phenotyping methodology and population frequency with identification of apoE1 and apoE5 isoforms. *J Lipid Res* 1987;28:371–380.
  24. Welty FK, Laboz C, Tucker KL, Ordovas JM, Wilson PWF, Schaefer EJ. Frequency of ApoB and ApoE gene mutations as causes of hypobetalipoproteinemia in the Framingham offspring population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1745–1751.
  25. Irie F, Masaki KH, Petrovitch H, et al. Apolipoprotein E 4 allele genotype and the effect of depressive symptoms on the risk of dementia in men: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:906–912.
  26. Dal Forno G, Palermo MT, Donohue JE, Karagiozis H, Zondeman AB, Kawas CH. Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2005; 57:381–387.
  27. Leonard BE. Inflammation, depression and dementia: are they connected? *Neurochem Res* 2007;32:1749–1756.
  28. Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam Study. *Arch Neurol* 2004;61:668–672.

29. Miller GE, Stetler CA, Carney RM, Freedland KE, Banks WA. Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002;90:1279–1283.
30. Zuccato C, Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol* 2009;5:311–322.
31. Tsai S-J. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between major depression and Alzheimer's disease? *Med Hypoth* 2003;61:110–113.
32. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:915–922.
33. Steffens DC, Helms MJ, Krishnan KR, Burke GL. Cerebrovascular disease and depression symptoms in the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1999;30:2159–2166.
34. Tiemeier H, Breteler MM, van Popele NM, Hofman A, Witteman JC. Late-life depression is associated with arterial stiffness: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1105–1110.
35. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MMB. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *Am J Psychiatry* 2002;159:2099–2101.
36. Penninx BWJH, Guralnik JM, Ferrucci L, Fried LP, Allen RH, Studer SP. Vitamin B12 deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the Women's Health and Aging Study. *Am J Psychiatry* 2000;157:715–721.
37. van Gool CH, Kempen GI, Penninx BW, Deeg DJ, Beekman AT, van Eijk JT. Relationship between changes in depressive symptoms and unhealthy lifestyles in late middle aged and older persons: results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Age Ageing* 2003;32:81–87.
38. Lampinen P, Heikkinen R-L, Ruoppila I. Changes in intensity of physical exercise as predictors of depressive symptoms among older adults: an eight-year follow-up. *Prev Med* 2000;30:371–380.
39. Saczynski JS, Pfeifer LA, Masaki K, et al. The effect of social engagement on incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol* 2006;163:433–440.