

INCIDENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER CON SÍNTOMAS DEPRESIVOS: DATOS DEL REGISTRO DE DEMENCIAS DE GIRONA

ORIOL TURRÓ GARRIGA¹ Y JORDI LLINÀS REGLÀ^{1,2}

¹Registro de Demencias de Girona (ReDeGi), grupo de investigación en Envejecimiento, Discapacidad y Salud del Instituto Biomédico de Girona (IdIBGi). Institut d'Assistència Sanitària. Salt (Girona).

²Unitat de Valoració de la Memòria i les Demències. Hospital Santa Caterina. Institut d'Assistència Sanitària. Salt (Girona).

RESUMEN

El objetivo fue determinar la incidencia del diagnóstico de enfermedad de Alzheimer de inicio con síntomas depresivos (EA_Dep) y analizar sus características.

Se realizó un estudio transversal con datos procedentes del Registro de Demencias de Girona (2007-2014), que incluyen la identificación diagnóstica de enfermedad de Alzheimer (EA) según los criterios de la cuarta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV)* y sus características clínicas y sociodemográficas. También se obtuvo el consumo farmacológico durante el año del diagnóstico.

Se analizaron 2643 casos con diagnóstico de EA, de los cuales, 261 fueron EA_Dep (9,9%; intervalo de confianza [IC] del 95%: 8,7-11,0). Los pacientes con EA_Dep fueron más jóvenes que los demás casos de EA (77,9 frente a 80,5 años; *U* de Mann-Whitney = 227 789; nivel de significación estadística [*p*] < 0,001). Las variables que incrementaron el riesgo de diagnóstico de EA_Dep fueron: ser mujer (*odds ratio* [OR] = 1,754; IC del 95%: 1,255-2,451), inicio previo a los 65 años (OR = 0,951; IC del 95%: 0,933-0,970), presentar antecedentes personales de depresión (OR = 2,933; IC del 95%: 2,204-3,904) y ser derivados desde un centro de salud mental (OR = 2,909; IC del 95%: 1,539-5,500). El tratamiento antidepresivo más frecuente fueron los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS); el uso de antidepresivos de acción dual fue mayor en los casos con EA_Dep.

El diagnóstico de EA_Dep presenta características diferenciales respecto al conjunto de pacientes con EA que deberían tenerse en cuenta cuando aparecen síntomas depresivos en adultos mayores.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer; depresión; síntomas psicológicos y conductuales; demencia; tratamiento antidepresivo.



INTRODUCCIÓN

En el estudio realizado por el Dr. Alois Alzheimer con la paciente Augusta D., más allá de los hallazgos microscópicos tan representativos de la enfermedad de Alzheimer (EA) y que han generado múltiples estudios anatómico-funcionales, en el curso clínico, se describen también manifestaciones psiquiátricas como delirios de celotipia, agitación psicomotriz y síntomas depresivos¹. Estos síntomas fueron los responsables de la clasificación inicial de las demencias seniles como psicosis seniles².

Los síntomas neuropsiquiátricos asociados a las demencias presentan una prevalencia que oscila entre el 60 y el 80 % de los casos, y más del 80 % de los pacientes presentará uno o más síntomas a lo largo de la enfermedad³. Para la descripción de estos trastornos o síntomas, se ha consensuado la denominación *síntomas psicológicos y conductuales asociados a las demencias* (SPCD)⁴. Una definición que engloba los trastornos sensorio-perceptivos, las alteraciones del contenido del pensamiento, los trastornos del estado de ánimo y las alteraciones de la conducta, que cada vez son más reconocidos como elementos fundamentales del síndrome de demencia y con repercusiones clínicas tan importantes como el propio deterioro cognitivo⁵. Aunque los síntomas cognitivos son los que tradicionalmente han identificado al síndrome de demencia, los SPCD van adquiriendo cada vez más importancia en el proceso diagnóstico por las connotaciones clínicas, sociales y terapéuticas de las demencias en general y de la EA en particular. Los trastornos psicóticos y los trastornos del estado de ánimo son los principales trastornos asociados a la EA, siendo la apatía y la depresión los síntomas más frecuentes y, a menudo, preceden a la aparición de los trastornos cognitivos².

La depresión geriátrica es un síndrome heterogéneo que incluye diferentes condiciones patológicas (depresión menor frente a mayor, de inicio precoz frente a tardío, depresión vascular frente a no vascular o la depresión como síndrome de disfunción ejecutiva). Todos estos trastornos están asociados a la presencia de síntomas depresivos, pero muestran diferencias según las características clínicas, los factores de riesgo, la estructura cerebral, las alteraciones funcionales, el curso clínico y la respuesta al tratamiento. Es posible que cada uno de estos tipos de depresión comprenda diferentes riesgos de desarrollar demencia. No obstante, se ha constatado que la depresión en la demencia incrementa la incapacidad funcional⁶, la frecuencia de trastornos alimentarios⁷, la morbilidad psicológica de los cuidadores⁸, el deterioro cognitivo⁹, el deterioro de las actividades cotidianas¹⁰, el ingreso en centros geriátricos¹⁰ y la mortalidad¹¹. La depresión, sin embargo, puede no tener una gran influencia en la evolución del deterioro cognitivo¹², pero la demencia con depresión conlleva unos mayores niveles de alteraciones funcionales y de conducta, lo que confirma que la depresión *per se* es una fuente complementaria de incapacidad.

El objetivo de este estudio fue determinar la incidencia del diagnóstico de EA con síntomas depresivos (EA_Dep), analizar las principales características diferenciales y describir el consumo de fármacos antidepressivos en el momento del diagnóstico.

METODOLOGÍA

Diseño, área geográfica de referencia y población estudiada

Estudio transversal de pacientes con EA procedentes de los datos recopilados por el Registro de Demencias de Girona (ReDeGi) entre 2007 y 2014. El ReDeGi registra datos demográficos y clínicos de los nuevos casos de demencia diagnosticados en

Correspondencia: O. Turró.

Correo electrónico: oriol.turro@ias.cat

los hospitales del sistema de salud pública de la Región Sanitaria de Girona (RSG). La RSG se encuentra en el noreste de Cataluña y tiene una superficie de 5517 km², una población de 740212 habitantes (según datos Instituto Nacional de Estadística a 1 de enero de 2014) y una densidad de población/km² de 134,2 habitantes.

Procedimiento de registro y variables registradas

El ReDeGi registra los casos incidentes de demencia utilizando criterios estandarizados para la definición de caso, siguiendo las directrices propuestas por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades. Los principios metodológicos y la estructura funcional de los ReDeGi se han expuesto anteriormente¹³. Los diagnósticos se basan en los criterios para el diagnóstico de demencia descritos en la cuarta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV)*¹⁴. También se registran características sociodemográficas (edad, sexo, residencia, estado civil, escolaridad) y clínicas (rendimiento cognitivo en el Miniexamen del Estado Mental [MMSE]¹⁵; la afectación cognitiva, funcional y conductual mediante la Blessed Dementia Rating Scale [BDRS]¹⁶, y el grado de intensidad de la demencia mediante la escala Clinical Dementia Rating [CDR]¹⁷), los factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia) y los antecedentes psicopatológicos (depresión o psicosis) que ocurren antes del diagnóstico de la demencia. La información recogida cumple los requisitos de confidencialidad establecidos por la legislación española.

Información sobre el consumo farmacológico

Esta información se obtuvo del cruce de la base de datos ReDeGi con la de la Unidad de Farmacia de la RSG del Servicio Catalán de la Salud (SCS).

Esta base de datos contiene todos los medicamentos prescritos por los profesionales del SCS que han sido dispensados en farmacias. La identificación de los pacientes se registró mediante el código de identificación personal incluido en su expediente médico y se establecieron los fármacos antidepresivos siguientes, según la codificación anatómica terapéutica y química (ATC). Se diferenciaron tres grandes grupos de fármacos: los inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas (INSM), los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y otros antidepresivos (OAD). La trazodona se excluyó del análisis de los antidepresivos por su elevada utilización para el control del ciclo circadiano de sueño-vigilia y otros trastornos de la conducta¹⁸.

Análisis de los datos

Se realizó un análisis descriptivo de las variables utilizando medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, mientras que se calcularon las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Las características clínicas y demográficas entre los pacientes según el diagnóstico se compararon mediante la prueba de la χ^2 para las variables categóricas y comparaciones de medias para las variables continuas. La normalidad se comprobó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Se ajustó un modelo de regresión logística binaria para detectar las principales variables relacionadas con el diagnóstico de EA_Dep. Los resultados se expresaron como números absolutos y porcentajes, medias, desviaciones estándar (DE) y los IC del 95 %. Se consideraron pruebas estadísticamente significativas aquellas con un valor de significación estadística (p) < 0,05. El procesamiento y análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.).



RESULTADOS

Descripción de la muestra del estudio e incidencia de la enfermedad de Alzheimer con síntomas depresivos

En el período de 2007-2014, el ReDeGi registró un total de 3202 diagnósticos nuevos de EA, de los cuales, se obtuvo información del consumo farmacéutico de 2643 (84,5 %), que se analizan en este estudio. De estos, el 67,5 % fueron mujeres y la media

de edad fue de 80,4 años (DE = 6,5; rango: 51,8-101,0). El 68,5 % de los diagnósticos se realizaron en la fase leve de la enfermedad (CDR 1) (IC del 95 %: 66,7-70,3); el 24,3 %, en fase moderada (CDR 2) (IC del 95 %: 22,7-25,8); y el 7,2 % restante fueron en fase grave (CDR 3) (IC del 95 %: 6,2-8,2). En el momento del diagnóstico, el 71,6 % de los casos (IC del 95 %: 69,8-73,7) vivía en el propio domicilio y solo un 4,3 % estaba ingresado en un centro (IC del 95 %: 3,8-5,4). Las restantes características clínicas y sociodemográficas se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Descripción de la muestra de estudio

	Valores
Sexo (mujer), n (%)	1788 (67,5)
Edad , años (DE)	80,4 (6,5)
Grupos de edad , n (%)	
<65 años	115 (4,4)
65-75 años	616 (23,3)
75-85 años	1558 (58,9)
>85 años	354 (13,4)
Residencia , n (%)	
Domicilio propio	1857 (71,6)
Domicilio familiar	617 (23,8)
Ingresado/a	119 (4,6)
Estado civil (con pareja), n (%)	1206 (45,6)
CDR , n (%)	
Leve	1805 (68,5)
Moderado	641 (24,3)
Grave	189 (7,2)
Antecedentes familiares , n (%)	731 (30,3)
Antecedentes personales , n (%)	
HTA	1414 (57,6)
DM	452 (18,4)
DLPM	849 (34,6)
Depresión	532 (21,7)
Psicóticos	15 (0,6)

CDR: Clinical Dementia Rating; DE: desviación estándar; DLPM: dislipidemia; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial.

En cuanto al diagnóstico, la mayoría (80,0 %) cumplía criterios del *DSM-IV-TR* de *EA de inicio tardío sin complicaciones* (EA_nc); (IC del 95 %: 78,4-81,5). Del resto, el 4,4 % (IC del 95 %: 3,6-5,2) fueron casos con debut de los síntomas antes de los 65 años (pre-seniles). Un 9,9 % (n = 261) del total de los casos fueron diagnosticados de *EA con sintomatología depresiva* (EA_Dep) (IC del 95 %: 8,7-11,0), de los que 24 eran de inicio precoz, y un 6,9 % (n = 183) de *EA con sintomatología psicótica* (IC del 95 %: 5,9-7,9), con 5 casos de inicio precoz.

Diferencias entre los subtipos de enfermedad de Alzheimer

Los casos con diagnóstico de EA_Dep no presentaron diferencias significativas en la valoración cognitiva (MMSE) respecto a los casos de EA_nc (*U* de Mann-Whitney = 270 850; *p* = 0,843), pero sí la presentaron en las actividades de la vida diaria (tabla 2).

El diagnóstico de EA_Dep fue más frecuente en mujeres ($\chi^2 = 21,3$; grados de libertad [gl] = 1; *p* < 0,001) y también fueron significativamente más

Tabla 2. Estudio comparativo de las características clínicas según el diagnóstico

	PRESENIL		SENIL	
	EA_nc	EA_Dep	EA_nc	EA_Dep
MMSE , media (DE)	19,8 (5,1)	18,9 (5,5)	18,01 (5,4)	18,2 (4,8)
BDRS , media (DE)				
Cognitivo	2,6 (1,5)	2,9 (1,6)	3,6 (1,6)	3,1 (1,5)*
Funcional	0,3 (1,4)	0,1 (0,4)	0,8 (1,6)	0,6 (1,3)
Conductual	2,7 (1,8)	3,8 (1,8)*	2,7 (1,8)	3,0 (1,6)*
Años de evolución de los síntomas[†] , media (DE)	3,3 (2,6)	3,3 (2,0)	2,5 (1,7)	2,5 (1,6)
CDR , n (%)				
Leve	77 (89,5)	18 (75,0)	1444 (68,5)	187 (79,6)*
Moderado	6 (7,0)	5 (20,8)	501 (23,8)	40 (17,0)
Grave	3 (3,5)	1 (4,2)	163 (7,7)	8 (3,4)
Antecedentes familiares , n (%)	37 (43,0)	10 (41,7)	619 (29,8)	65 (28,0)
Antecedentes personales , n (%)				
HTA	30 (34,9)	7 (29,2)	1242 (58,9)	135 (57,2)
DM	15 (17,4)	4 (16,7)	384 (18,2)	49 (20,8)
DLPM	24 (27,9)	11 (45,8)	723 (34,3)	91 (38,6)
Depresión [†]	21 (24,4)	15 (62,5)*	393 (18,7)	103 (43,6)*
Psicóticos	2 (2,3)	1 (4,2)	11 (0,5)	1 (0,4)

* *p* < 0,05 intragrupos; †: intergrupos; BDRS: Blessed Dementia Rating Scale; CDR: Clinical Dementia Rating; DE: desviación estándar; DLPM: dislipidemia; DM: diabetes mellitus; EA_Dep: enfermedad de Alzheimer con síntomas depresivos; EA_nc: enfermedad de Alzheimer no complicada; HTA: hipertensión arterial; MMSE: Mini-Mental State Examination.



jóvenes que los casos de EA_nc (77,9 años frente a 80,5 años; U de Mann-Whitney = 227 789; $p < 0,001$). En la distinción entre los diagnósticos seniles y pre-seniles, se observa que las principales diferencias se mantuvieron en la alteración de la conducta, siendo los casos con EA_Dep los que mayor puntuación presentaron. En los casos seniles, se mantuvo un menor deterioro valorado con el apartado cognitivo de la BDRS (U de Mann-Whitney = 176495; $p = 0,015$).

La derivación a las unidades hospitalarias de diagnóstico de demencia procedía, mayoritariamente,

de atención primaria (87,9 %), indistintamente del subtipo diagnóstico. Del total de casos derivados de los centros de salud mental (CSM), el 59,3 % fueron diagnósticos de EA_Dep.

Consumo de fármacos antidepresivos

El 46,6 % de los diagnósticos de EA consumieron fármacos antidepresivos en el año del diagnóstico (IC del 95 %: 44,7-48,5). En la tabla 3, se presenta el consumo por subtipos de fármacos. Como era de

Tabla 3. Frecuencia de consumo de fármacos antidepresivos

Fármacos antidepresivos*	Global n (%)	EA_nc n (%)	EA_Dep n (%)
N	2461 (100)	2200 (89,4)	261 (10,6)
Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina			
Citalopram	426 (16,1)	313 (14,2)	92 (35,2)
Paroxetina	185 (7,0)	139 (6,3)	31 (11,9)
Escitalopram	159 (6,0)	113 (5,1)	32 (12,3)
Sertralina	143 (5,4)	103 (4,7)	28 (10,7)
Fluoxetina	90 (3,4)	69 (3,1)	17 (6,5)
Fluvoxamina	05 (0,2)	5 (0,2)	0 (0,0)
Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas			
Amitriptilina	52 (2,0)	42 (1,9)	7 (2,7)
Dopamina	16 (0,6)	12 (0,5)	2 (0,8)
Imipramina	04 (0,2)	4 (0,1)	8 (0,4)
Maprotilina	03 (0,1)	3 (0,1)	0 (0,0)
Nortriptilina	02 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,4)
Doxepina	01 (0,05)	1 (0,05)	0 (0,0)
Otros antidepresivos			
Trazodona	476 (18,0) [†]	377 (17,1)	42 (16,1)
Venlafaxina	110 (4,2)	67 (3,0)	34 (13,0)
Mirtazapina	85 (3,2)	60 (2,7)	21 (8,0)
Duloxetina	47 (1,8)	33 (1,5)	11 (4,2)
Mianserina	08 (0,3)	8 (0,4)	0 (0,0)
Bupropión	07 (0,3)	2 (0,1)	3 (1,1)
Reboxetina	01 (0,05)	1 (0,05)	0 (0,0)

* En 306 (24,8 %) casos, consta haber cambiado de fármaco antidepresivo a lo largo del año diagnóstico; [†]222 casos (8,4 %) consumieron fármacos antidepresivos y trazodona.

EA_Dep: enfermedad de Alzheimer con síntomas depresivos; EA_nc: enfermedad de Alzheimer no complicada.

esperar, los casos con diagnóstico de EA_Dep presentaron mayor consumo de antidepresivos que los casos de EA_nc (el 85,1 % frente al 42,4 %; $\chi^2 = 170,8$; $gl = 1$; $p < 0,001$).

El consumo de estos fármacos fue superior en las mujeres ($\chi^2 = 21,3$; $gl = 1$; $p < 0,001$), en los casos más jóvenes (U de Mann-Whitney = 773 247; $p < 0,001$) y en los pacientes preseniles ($\chi^2 = 8,8$; $gl = 1$; $p = 0,003$). Los casos con demencia leve presentaron mayor consumo (48,8 %) que los casos con demencia moderada y grave (42,6 % y 39,7 %, respectivamente; $\chi^2 = 11,8$; $gl = 1$; $p < 0,001$). En la figura 1, se presenta el consumo de los grandes grupos de fármacos antidepresivos según la edad de inicio de los síntomas y el subtipo diagnóstico.

Los antecedentes de depresión fueron significativamente mayores en los casos con posterior diagnóstico de EA_Dep ($\chi^2 = 96,1$; $gl = 1$; $p < 0,001$), aunque no se hallaron diferencias significativas respecto a los demás antecedentes recogidos.

La trazodona fue prescrita en el 17,0% de los casos (IC del 95 %: 15,5-18,5), sin diferencias entre los

casos de EA_Dep y EA_nc ($\chi^2 = 0,2$; $gl = 1$; $p = 0,671$), pero sí se observó un mayor consumo en los casos con sintomatología psicótica (31,3 %).

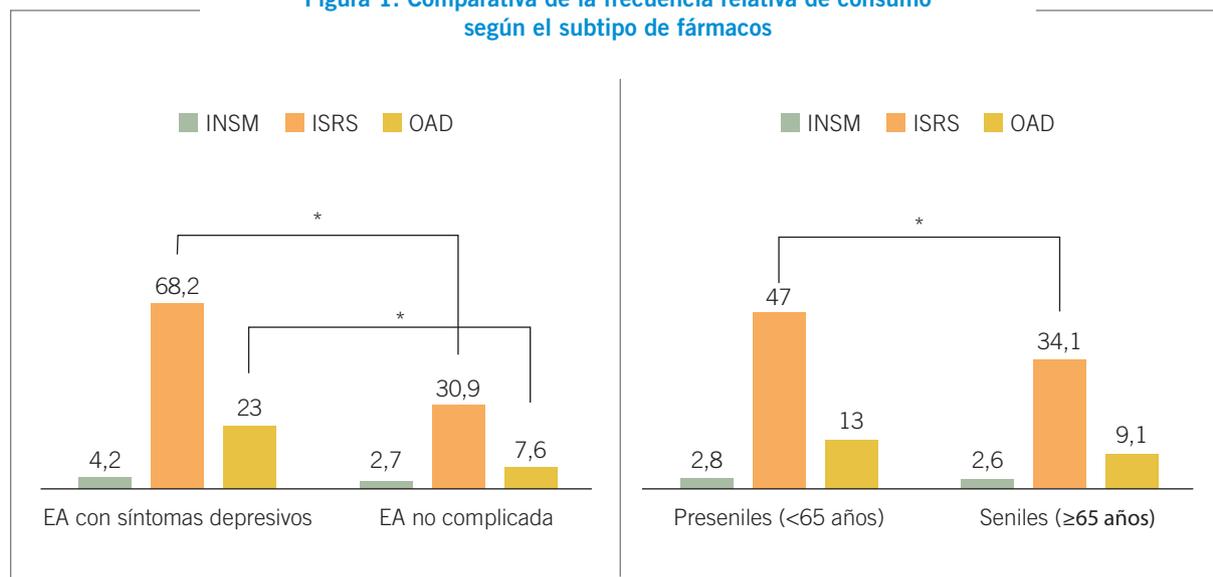
Factores de riesgo de enfermedad de Alzheimer con síntomas depresivos

El modelo ajustado de regresión logística binaria confirmó que el diagnóstico de EA_Dep estaba vinculado, principalmente, a ser mujer (*odds ratio* [OR] = 1,754; IC del 95 %: 1,255-2,451), al inicio precoz (OR = 0,951; IC del 95 %: 0,933-0,970), a presentar antecedentes personales de depresión (OR = 2,933; IC del 95 %: 2,204-3,904) y ser derivado desde un CSM (OR = 2,909; IC del 95 %: 1,539-5,500).

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia del diagnóstico de EA_Dep predominantes y analizar las principales características. De los resultados obtenidos, se puede destacar la concurrencia

Figura 1. Comparativa de la frecuencia relativa de consumo según el subtipo de fármacos



* $p < 0,05$; EA: enfermedad de Alzheimer; INSM: inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina; OAD: otros antidepresivos.



de la depresión con el diagnóstico de EA, ya sea como síntoma que predispone a la enfermedad o como síntoma asociado a ella, según se desprende del número de casos que recibían tratamiento antidepressivo. También fue relevante la mayor incidencia de diagnósticos de EA_Dep en los pacientes pre-seniles y la asociación de los antecedentes personales de depresión al diagnóstico de EA_Dep.

Numerosos estudios han demostrado que la presencia de depresión es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar demencia¹⁹⁻²². Un estudio de metanálisis reciente ha concluido que la depresión a edades avanzadas se asocia significativamente al riesgo de desarrollar tanto demencia en general como EA y demencia vascular específicamente²³. El mayor nivel de síntomas depresivos previos al diagnóstico se ha asociado a la incidencia de deterioro cognitivo leve (52,2 %) y de demencia (17,9 %), además de a un rápido declive cognitivo después del inicio de la demencia²⁴.

En nuestro estudio, la incidencia del diagnóstico de EA_Dep fue del 9,9 % de los nuevos diagnósticos realizados en la atención especializada, con un leve incremento (11,4 %) al analizar solo los casos en fase leve o inicial. Aunque no se observaron diferencias en el MMSE, sí hubo, en los casos con diagnóstico EA_Dep, un mejor rendimiento cognitivo y una mayor presencia de los trastornos de la conducta en la BDRS. La depresión es un factor de riesgo de demencia y puede, además, ser uno de los principales síntomas de inicio del deterioro cognitivo²⁴.

En nuestro estudio, el consumo de fármacos antidepressivos durante el año del diagnóstico fue superior al de otros estudios sobre depresión en la EA y mucho mayor que en los estudios de población anciana sin demencia^{20,24-26}. Si bien la gran mayoría de casos con diagnóstico de EA_Dep consumía fármacos antidepressivos en el momento del diagnóstico, un consumo tan elevado de estos fármacos en los pacientes con EA podría denotar dificultades para el manejo de la depresión en la vejez, su diagnósti-

co o el adecuado tratamiento de sus síntomas²⁷. Los ISRS fueron el principal tratamiento administrado, tanto en los casos con diagnóstico de EA_Dep como en los casos de EA_nc.

Los ISRS han sido recomendados por la administración como fármacos de primera elección en pacientes ancianos, por su forma de dosificación más sencilla y porque permiten iniciar tratamientos con dosis terapéuticas, lo que hace menos frecuente la necesidad de ajustar la dosis. Por otro lado, tienen un diferente perfil de efectos secundarios, en general, mucho más benignos, y resultan mucho más seguros tanto en su uso terapéutico como en caso de sobredosis^{28,29}. En los pacientes con diagnóstico de EA_Dep, se observó un incremento del consumo de fármacos duales (recaptación de noradrenalina y serotonina) como la venlafaxina o la mirtazapina, que, en el caso de la mirtazapina, aporta un mayor efecto sedante y promueve el apetito, lo que puede resultar interesante en pacientes con demencia³⁰. Finalmente, cabe poner de relieve el mínimo uso de los fármacos tricíclicos, con mayor efecto anticolinérgico, como la imipramina o la nortriptilina³¹.

Una de las principales limitaciones de este estudio es que el ReDeGi no registra el diagnóstico de depresión, por lo que no se especifica el tipo de depresión que presenta o ha presentado el paciente, así como el tiempo de evolución de los síntomas depresivos, ni del consumo farmacológico. Por lo tanto, no se ha podido determinar si el consumo de fármacos antidepressivos es anterior o posterior al diagnóstico de demencia, al tiempo de evolución, a los antecedentes o la dirección en los cambios de tratamiento. Tampoco es posible garantizar el consumo real de dichos fármacos antidepressivos, ya que los datos son relativos a los fármacos retirados de las farmacias con la cobertura del Sistema Nacional de Salud.

Nuestro estudio sugiere que podrían ser identificados como pacientes con EA aquellos con antecedentes de depresión que, sin causa aparente, ini-

cion en la vejez un nuevo episodio depresivo. Por otro lado, los pacientes en seguimiento en los CSM por clínica depresiva recurrente, que presentan un nuevo episodio en la edad adulta-mayor, sin factores de riesgo vascular y con mala respuesta al tratamiento farmacológico habitual deberían ser considerados como casos con alto riesgo de enfermedad neurodegenerativa de inicio con síntomas depresivos³². Ya que la depresión puede ser un factor de riesgo modificable para prevenir o retrasar la demencia, debería incrementarse su atención para una detección precoz en diferentes dispositivos asistenciales²⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiatr Psych-gerichtl Med.* 1907; 64:146-8.
2. Berrios GE. Non-cognitive symptoms and the diagnosis of dementia. Historical and clinical aspects. *Br J Psychiatry Suppl.* 1989;(4):11-6.
3. Assal F, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Curr Opin Neurol.* 2002;15(4):445-50.
4. Finkel SL, Costa e Silva J, Cohen G, Miller S, Sartorius N. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr.* 1996;8 Suppl 3:497-500.
5. Lawor B. Managing behavioural and psychological symptoms in dementia. *Br J Psychiatry.* 2002;181:463-5.
6. Tery L, Wagner A. Alzheimer's disease and depression. *J Consult Clin Psychol.* 1992;60(3):379-91.
7. Cullen P, Abid F, Patel A, Coope B, Ballard CG. Eating disorders in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1997; 12(5):559-62.
8. Donaldson C, Tarrier N, Burns A. Determinants of carer stress in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1998;13(4):248-56.
9. Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Marin DB, Laitman LB, Hermann CK, Mohs RC, et al. Dementia with co-existent major depression. *Am J Psychiatry.* 1989; 146(11):1472-8.
10. Rovner BW, Broadhead J, Spencer M, Carson K, Folstein MF. Depression and Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 1989;146(3):350-3.
11. Vilalta-Franch J, Planas-Pujol X, López-Pousa S, Llinàs-Reglà J, Merino-Aguado J, Garre-Olmo J. Depression subtypes and 5-years risk of mortality in aged 70 years: a population-based cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012;27(1):67-75.
12. Haupt M, Kurz A, Greifenhagen A. Depression in Alzheimer's disease: Phenomenological features and association with severity and progression of cognitive and functional impairment. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1995;10(6):469-76.
13. Garre-Olmo J, Flaqué M, Gich J, Osuna-Pulido T, Turbau J, Vallmajo N, et al.; Registry of Dementia of Girona Study Group (ReDeGi Group). A clinical registry of dementia based on the principle of epidemiological surveillance. *BMC Neurol.* 2009;9:5-15.
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 1994.
15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-Mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
16. Blessed G, Tomilson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry.* 1968;114(512):797-811.
17. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993; 43(11):2412-4.
18. López-Pousa S, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Turón-Estrada A, Pericot-Nierga I. Trazodone for Alzheimer's disease: a naturalistic follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2008;47(2):207-15.
19. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Mattis S, Kakuma T. The course of geriatric depression with «reversible dementia»: a controlled study. *Am J Psychiatry.* 1993;150(11):1693-9.
20. Vilalta-Franch J, López-Pousa S, Llinàs-Reglà J, Calvó-Pexas L, Merino-Aguado J, Garre-Olmo J. Depression subtypes and 5-year risk of dementia and Alzheimer disease in patients aged 70 years. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(4):341-50.
21. Steffens DC, McQuoid DR, Potter GG. Amnestic mild cognitive impairment and incident dementia and Alzheimer's disease in geriatric depression. *Int Psychogeriatr.* 2014;26(12):2029-36.
22. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology.* 2010;75(1): 35-41.
23. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF 3rd. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry.* 2013;202(5):329-35.



24. Wilson RS, Capuano AW, Boyle PA, Hoganson GM, Hibel LP, Shah RC, et al. Clinical-pathologic study of depressive symptoms and cognitive decline in old age. *Neurology*. 2014;83(8):702-9.
25. Cuijpers P, Beekman AF, Reynolds CF 3rd. Preventing depression: a global priority. *JAMA*. 2012;307(10):1033-4.
26. Bhalla RK, Butters MA, Becker JT, Houck PR, Snitz BE, Lopez OL, et al. Patterns of mild cognitive impairment after treatment of depression in the elderly. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17(4):308-16.
27. Knapskog AB, Barca ML, Engedal K. Prevalence of depression among memory clinic patients as measured by the Cornell Scale of Depression in Dementia. *Aging Ment Health*. 2014;18(5):579-87.
28. Mann JJ. The medical management of depression. *N Engl J Med*. 2005;353(17):1819-34.
29. Travé-Rodríguez AL, Reneses-Sacristán A. Manejo de los fármacos en el tratamiento de la depresión. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2002;26(1):1-8.
30. Fuentes-Cuenca S, Mérida-Casado E. Protocolo terapéutico de la depresión en el anciano. *Medicine*. 2011;10(86):5851-4.
31. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07.
32. Holtzer R, Scarmeas N, Wegesin DJ, Albert M, Brandt J, Dubois B, et al. Depressive symptoms in Alzheimer's disease: natural course and temporal relation to function and cognitive status. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(12):2083-9.