

## Influencia de la depresión en el diagnóstico inicial y evolutivo del deterioro cognitivo

Carlos Cenalmor-Aparicio, Natalia Bravo-Quelle, Jahir Miranda-Acuña, Elisa Luque-Buzo, Juan Herrera-Tejedor, Javier Olazarán-Rodríguez

**Introducción.** La depresión y el deterioro cognitivo mantienen una estrecha y compleja relación, que podría verse alterada por el tratamiento antidepresivo.

**Objetivo.** Analizar la influencia de la depresión y del tratamiento antidepresivo en el diagnóstico cognitivo inicial y evolutivo de los pacientes remitidos a neurología por quejas o sospecha de deterioro cognitivo.

**Pacientes y métodos.** Se estudió a todos los pacientes remitidos a una consulta de neurología por quejas o sospecha de deterioro cognitivo durante un período de nueve años. Se analizó la influencia de las variables demográficas y de las variables relacionadas con la depresión en el diagnóstico cognitivo y en la situación cognitivo-funcional inicial y tras un año de seguimiento.

**Resultados.** Se incluyó a 582 pacientes (edad media:  $77,6 \pm 7$  años; mujeres, 64,9%). La frecuencia de depresión actual o en el pasado era, respectivamente, del 25,4% y 17,2%. El 20,6% de los pacientes recibía tratamiento con fármacos antidepresivos y el 31,2% tomaba ansiolíticos/hipnóticos. Se dispuso de seguimiento al cabo de un año en 320 pacientes (59,8%). En el análisis ajustado, el tratamiento ansiolítico/hipnótico se asoció a una peor situación cognitiva y funcional inicial, mientras que la depresión en el pasado y la presencia de distimia en la visita inicial se asociaron a una evolución favorable ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones.** La depresión pasada o actual no es un factor de mal pronóstico en los pacientes remitidos al neurólogo por posible deterioro cognitivo.

**Palabras clave.** Demencia. Depresión. Deterioro cognitivo. Diagnóstico. Práctica clínica. Pronóstico.

### Introducción

La demencia y la depresión son síndromes clínicos muy prevalentes, especialmente en la edad avanzada, que comparten órgano diana –el cerebro– y que mantienen una estrecha relación. Múltiples hipótesis fisiopatológicas tratan de ilustrar esta relación, alumbrando un panorama complejo y multidireccional. Se estudia el papel del estrés oxidativo [1], de las alteraciones en la microglía [2], de la reducción del factor de crecimiento nervioso, que condiciona una neurogenia disminuida [3], y el papel de la inflamación [4], por mencionar las líneas de investigación más importantes. Por su parte, el estrés psicológico incrementaría la inflamación, y reduciría así la neurogenia y la neuroplasticidad [5,6].

Los posibles vínculos fisiopatológicos entre la depresión y el deterioro cognitivo se han estudiado principalmente en modelos experimentales y en pacientes con enfermedad de Alzheimer –primera causa de demencia en la población [7,8]–, pero también se han descrito vínculos entre la depresión y otros

tipos de demencia neurodegenerativa [9], y, por supuesto, entre la enfermedad cerebrovascular y la depresión [10,11]. Varios estudios epidemiológicos han detectado una asociación bidireccional entre los síntomas depresivos y la demencia [12,13], pero estos resultados no tienen por qué ser extrapolables al ámbito clínico, dada la disparidad de los escenarios y la diversidad de los posibles agentes implicados.

La presencia de depresión en la edad adulta aumenta el riesgo de desarrollar demencia en la vejez [14,15], aunque si la depresión se evalúa en etapas más próximas a la aparición del deterioro cognitivo, el tipo de asociación no es tan claro [16-18]. Por otra parte, la demencia puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de depresión [13], y los síntomas depresivos pueden enlentecer el procesamiento cognitivo y provocar un decremento en el desempeño funcional [19], retroalimentando así la asociación entre demencia y deterioro cognitivo. Sin embargo, el deterioro cognitivo puede comportar una menor consciencia de déficit y actuar como factor protector frente a la depresión. Además, escasas in-

Unidad de Geriatría; Hospital Nuestra Señora del Prado; Talavera de la Reina, Toledo (J. Herrera-Tejedor). Instituto Provincial de Psiquiatría (C. Cenalmor-Aparicio); Servicio de Neurofisiología (N. Bravo-Quelle); Servicio de Neurología (J. Miranda-Acuña, E. Luque-Buzo, J. Olazarán-Rodríguez); Hospital General Universitario Gregorio Marañón; Madrid, España.

#### Correspondencia:

Dr. Javier Olazarán Rodríguez. Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Doctor Esquerdo, 46. E-28007 Madrid.

#### E-mail:

franciscojavier.olazaran@salud.madrid.org

Aceptado tras revisión externa: 23.03.17.

#### Cómo citar este artículo:

Cenalmor-Aparicio C, Bravo-Quelle N, Miranda-Acuña J, Luque-Buzo E, Herrera-Tejedor J, Olazarán-Rodríguez J. Influencia de la depresión en el diagnóstico inicial y evolutivo del deterioro cognitivo. Rev Neurol 2017; 65: 63-9.

© 2017 Revista de Neurología

investigaciones han abordado la importancia del tipo de síndrome depresivo o de su gravedad [17,20,21].

Para mayor complejidad, debemos añadir en este escenario los fármacos psicótropos, actores hasta hace bien poco ignorados, pero cada día más presentes [22]. Los fármacos antidepressivos podrían atenuar el riesgo de desarrollar demencia en los pacientes con depresión [23-25], mientras que otros psicótropos, como las benzodiacepinas –muy usadas en el contexto de la depresión– podrían aumentar el riesgo de enfermedad de Alzheimer [26,27].

El objetivo primario de este artículo es analizar de forma longitudinal la influencia de la depresión en el diagnóstico cognitivo y en la situación cognitiva y funcional inicial y evolutiva de los pacientes remitidos por quejas o sospecha de deterioro cognitivo. De forma secundaria, se analiza la influencia de los fármacos antidepressivos y de los ansiolíticos/hipnóticos en el diagnóstico inicial y evolutivo.

## Pacientes y métodos

Se incluyó en el estudio, de forma consecutiva, a todos los pacientes remitidos a una consulta de neurología por quejas o sospecha de deterioro cognitivo que no tenían un diagnóstico psiquiátrico distinto de la depresión. Los pacientes fueron incluidos durante un período ininterrumpido de nueve años (desde mayo de 2003 hasta abril de 2012), y todos ellos fueron estudiados por el investigador principal (J.O.R.) durante la práctica clínica habitual. La mayoría de los pacientes (85,5%) habían sido remitidos por médicos de atención primaria.

Se llevó a cabo una anamnesis semiestructurada, tanto al paciente como al acompañante, que abarcaba antecedentes médicos personales (incluida la depresión), antecedentes médicos familiares, tratamiento farmacológico actual, y síntomas cognitivos, afectivos y conductuales actuales. Se realizó una exploración general, una exploración neurológica y un examen de estado mental, que incluía para todos los pacientes una adaptación española del *Minimental State Examination* (MMSE) de Folstein [28], además de otros tests cognitivos breves opcionales (test del reloj, test de animales en un minuto, etc.), en función de las características y necesidades de cada paciente. El neurólogo cumplimentó con el cuidador el cuestionario de actividades de la vida diaria instrumentales de Pfeffer (FAQ) [29] y, de forma independiente, una enfermera administró al paciente la versión abreviada de 15 ítems de la escala de depresión de Yesavage (GDS) [30].

El diagnóstico de normalidad cognitiva, alteración cognitiva leve y demencia se realizó de acuerdo con la escala de gravedad de la demencia de Hughes (CDR) [31]: el estadio 0 de la CDR era equivalente a normalidad cognitiva; el estadio 0,5, a alteración cognitiva leve, y los estadios 1-3, a demencia. El mismo neurólogo realizó también un diagnóstico psiquiátrico de acuerdo con el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición revisada* (DSM-IV-TR) [32]. El diagnóstico cognitivo y el diagnóstico psiquiátrico se establecieron sin conocer los resultados de la GDS.

## Análisis estadístico

Se utilizaron medidas de frecuencia, tendencia central y dispersión para la descripción de las variables de estudio. La asunción de normalidad se inspeccionó mediante los índices de asimetría y de apuntamiento. Se crearon grupos de estudio en función del diagnóstico cognitivo en la primera visita –normalidad cognitiva, alteración cognitiva leve y demencia– y se compararon las variables relacionadas con la depresión en dichos grupos, utilizando el test de chi al cuadrado en el caso de las variables categóricas y el análisis de la varianza en el caso de las variables cuantitativas. Dado que la mayoría de variables no seguían una distribución normal, se aplicó el test de Scheffé para explorar las diferencias entre los grupos de estudio cuando la prueba global de la varianza resultó significativa ( $p < 0,05$ ).

Con el fin de evaluar de forma más precisa y sensible la posible influencia de la depresión y de los fármacos en el deterioro cognitivo, se llevó a cabo un análisis de regresión multivariable en el que se introdujeron en bloque las posibles variables de confusión (edad, sexo y escolaridad) y, como variables independientes, se incluyeron paso a paso las relacionadas con la depresión. En este análisis se utilizaron como variables dependientes el MMSE (situación cognitiva) y la suma de las seis categorías de la CDR (situación cognitivo-funcional) en la visita inicial, así como la variación en ambas medidas al cabo de un año. Se aplicó un valor de  $p < 0,05$  para entrar en el modelo y de  $p > 0,10$  para salir.

Los cálculos estadísticos se ejecutaron mediante pruebas de dos colas con el programa SPSS v. 16.0.

## Resultados

Se seleccionaron 602 pacientes, de los cuales 22 fueron excluidos por tener un diagnóstico psiquiátrico distinto de la depresión según el DSM-IV-TR (11

pacientes con trastorno de ansiedad, cuatro con trastorno adaptativo, tres con trastorno ansioso-depresivo, dos con esquizofrenia, uno con trastorno bipolar y uno con trastorno delirante crónico). Además, en 39 pacientes no se disponía de diagnóstico cognitivo, y en otros seis, el diagnóstico cognitivo no era encuadrable dentro de los grupos de estudio (dos pacientes con síndrome confusional y cuatro con síndrome neuroconductual focal). Por tanto, se incluyeron 535 pacientes, la mayoría de los cuales (99,4%) acudieron a la consulta acompañados de un informador fiable (33,5%, el cónyuge; 52%, el hijo; 14,5%, otra relación). La edad media de los pacientes fue de  $77,6 \pm 7,0$  años y 347 (64,9%) eran mujeres. Tenían depresión en la visita inicial 136 pacientes (25,4%), con la siguiente distribución tipológica: depresión mayor (14,7%), remisión de depresión mayor (2,2%), depresión menor (36,8%) y distimia (46,3%). Habían tenido depresión (de cualquier tipo) en el pasado 92 pacientes (17,2%). La frecuencia de toma de antidepresivos y de ansiolíticos/hipnóticos en la visita inicial fue, respectivamente, del 20,6% y 31,2%.

Como era de esperar, se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de estudio en la edad, el rendimiento cognitivo y la autonomía funcional, pero no se encontraron diferencias en el resto de las variables demográficas ni en las variables relacionadas con la depresión (Tabla I).

Se dispuso de seguimiento al cabo de un año en 320 pacientes (59,8%). Los pacientes para los que se dispuso de seguimiento recibían con más frecuencia tratamiento antidepresivo en comparación con los pacientes en los que el seguimiento no se realizó (24,7% frente a 14,4%;  $p < 0,005$ ). Las demás variables de estudio, recogidas en la visita inicial, fueron comparables en los dos grupos ( $p > 0,05$  para todas las variables; no se muestran esos datos).

En el análisis de regresión se encontró una asociación entre el tratamiento con fármacos ansiolíticos/hipnóticos y una peor puntuación en la CDR en la visita inicial. Asimismo, se observó una asociación entre el antecedente de depresión en el pasado y una evolución cognitiva favorable (MMSE), y entre la presencia de distimia en la visita inicial y una evolución menos desfavorable en la situación cognitivo-funcional (CDR) ( $p < 0,05$ ; Tabla II).

## Discusión

Se llevó a cabo un estudio observacional en condiciones de práctica clínica habitual para conocer en qué medida distintos aspectos relacionados con la depresión pueden influir en el diagnóstico cogniti-

**Tabla I.** Variables de estudio en función del diagnóstico cognitivo en la primera visita.

	NC (n = 21)	ACL (n = 409)	Demencia n = 105)	p	
Edad (años)	$76,8 \pm 5,9^a$	$76,5 \pm 6,6^b$	$81,9 \pm 6,8^{a,b}$	$< 0,0005$	
Mujeres	47,6%	63,7%	72,4%	0,062	
Estudios	Analfabeto	9,5%	10,2%	19,0%	0,317
	Primarios incompletos	47,6%	43,0%	35,2%	
	Primarios completos	38,1%	42,0%	41,0%	
	Superiores	4,8%	4,8%	4,8%	
Depresión en el pasado	33,3%	16,8%	16,3%	0,142	
Depresión en la actualidad	Síntomas depresivos (GDS)	$4,9 \pm 2,9$	$5,1 \pm 3,5$	$5,1 \pm 3,2$	0,959
	Depresión mayor	0,0%	4,2%	2,9%	0,547
	Depresión menor	9,5%	9,3%	9,5%	0,977
	Distimia	14,3%	13,0%	6,7%	0,142
Tratamiento antidepresivo	33,3%	20,3%	19,2%	0,329	
Tratamiento ansiolítico/hipnótico	28,6%	29,7%	37,5%	0,299	
Rendimiento cognitivo (MMSE)	$20,8 \pm 4,9^a$	$19,4 \pm 4,8^b$	$13,1 \pm 5,6^{a,b}$	$< 0,0005$	
Dependencia funcional (FAQ)	$4,0 \pm 5,4^a$	$8,2 \pm 7,0^a$	$21,2 \pm 6,5^a$	$< 0,0005$	

ACL: alteración cognitiva leve; FAQ: cuestionario de actividades de la vida diaria instrumentales de Pfeffer; GDS: escala de depresión de Yesavage (versión de 15 ítems); MMSE: test minimal de Folstein; NC: normalidad cognitiva. <sup>a,b</sup> Los grupos con la misma letra volada presentan diferencias estadísticamente significativas entre sí ( $p < 0,05$ ; test de Scheffé).

vo inicial y evolutivo de los pacientes remitidos a una consulta de neurología por quejas o sospecha de deterioro cognitivo. Como era de esperar, el rendimiento cognitivo fue menor en los pacientes con alteración cognitiva leve y con demencia, y también se observó una mayor dependencia en las actividades de la vida diaria instrumentales en esos dos grupos de estudio (Tabla II). Este último resultado viene a apoyar la validez del diagnóstico cognitivo realizado, dado que la escala de actividades de la vida diaria instrumentales fue administrada de forma independiente.

La depresión es la comorbilidad psiquiátrica más frecuente en la mayoría de enfermedades neurológicas. En nuestro estudio se obtuvo una prevalencia transversal del 25%, porcentaje ligeramente inferior al observado en el ictus agudo [11], pero superior al descrito en otras enfermedades [33]. Llama la aten-

**Tabla II.** Variables predictivas del rendimiento cognitivo (MMSE) y de la gravedad de la demencia (CDR).

	Primera visita (n = 535)				Evolución al año (n = 320)			
	MMSE		CDR		MMSE		CDR	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
Edad	-0,34	< 0,0005	0,35	< 0,0005	-0,07	0,263	0,18	0,002
Sexo	-0,23	< 0,0005	0,08	0,079	-0,20	0,840	0,10	0,071
Estudios	0,34	< 0,0005	-0,08	0,061	0,09	0,176	-0,01	0,790
Depresión en el pasado	NI		NI		0,19	0,002	NI	
Distimia	NI		NI		NI		-0,15	0,011
T. ansiolítico/hipnótico	NI		0,09	0,040	NI		NI	

Se siguió un modelo de regresión en dos etapas. Primero se introdujeron en bloque las variables de ajuste (edad, sexo y estudios) y después se introdujeron, paso a paso, las variables independientes de interés ( $p$  para entrar < 0,05;  $p$  para salir > 0,10). Las siguientes variables no permanecieron en ninguno de los modelos: tratamiento antidepressivo, depresión mayor, depresión menor y GDS. CDR: escala de gravedad de la demencia de Hughes (suma de casillas); GDS: escala de depresión de Yesavage (versión de 15 ítems); MMSE: test minimental de Folstein; NI: variable no incluida en el modelo; T: trastorno.

ción la elevada prevalencia de tratamiento farmacológico antidepressivo o ansiolítico/hipnótico en nuestra muestra (aproximadamente la mitad de los pacientes recibía alguno de estos tratamientos) (Tabla I), pero esta prevalencia es tan sólo ligeramente superior a la observada en esta franja de edad en la población española [34,35]. El elevado uso de fármacos ansiolíticos/hipnóticos, junto con la relación encontrada entre consumo de ansiolíticos y la peor situación cognitivo-funcional inicial (Tabla II), alertan de un posible uso excesivo de estos fármacos, especialmente en una población sensible y predispuesta a las alteraciones cognitivas y a las caídas, como es la anciana [36]. Lo mismo se podría afirmar del uso de fármacos antidepressivos, cuyos efectos secundarios tienden a olvidarse en la práctica clínica [37], manteniéndose el tratamiento durante años, muchas veces sin una clara indicación [38].

El diagnóstico de distimia en la primera visita se asoció a una evolución favorable (deterioro cognitivo-funcional menos acusado) al cabo de un año (Tabla II). Este dato contradice las observaciones de la mayoría de estudios, donde la norma es que los síntomas depresivos se asocien a un peor pronóstico cognitivo [39,40]. Para comprender mejor este resultado debe tenerse en cuenta el ámbito clínico del estudio y la diversificación realizada en el diagnóstico de la depresión. Una explicación plausible sería que las quejas cognitivas de los pacientes con

distimia aparecieron en más casos como efecto del síndrome afectivo y no como síntoma de una demencia incipiente [41], algo que no habría ocurrido con tanta frecuencia en los cuadros depresivos más graves, que tienen una mayor probabilidad de aparecer en el contexto de una enfermedad que produce demencia [16,19,20]. Los estudios epidemiológicos habituales comparan a las personas con síntomas depresivos con el resto de personas de la población o de la comunidad, mientras que en el estudio que aquí se presenta todos los pacientes acudían a consulta por sospecha de deterioro cognitivo; de esta forma, habría sido más fácil detectar una diferencia sutil como ésta entre los diferentes cuadros depresivos.

La asociación observada entre episodios depresivos en el pasado y mejor evolución cognitiva (MMSE) al año (Tabla II) también contradice algunas investigaciones realizadas en el pasado [14,15]. A nuestro entender, la explicación podría ser un sesgo de evocación debido a la omisión de los episodios depresivos previos por parte de los pacientes con peor capacidad cognitiva, aunque prácticamente todos acudieron a la consulta acompañados de un informador fiable. De nuevo, una explicación alternativa sería la ‘contaminación’, en el ámbito de estudio, de pacientes con trastornos afectivos primarios y, por tanto, mejor evolución cognitiva.

Como objetivo secundario se analizó el posible efecto protector de los antidepressivos para la demencia, hipótesis que no pudo ser confirmada. El tamaño muestral no muy elevado y el período relativamente corto de seguimiento pudieron haber influido en estos resultados. En cualquier caso, los datos disponibles actualmente son contradictorios: ciertos estudios han mostrado un efecto protector de los antidepressivos –especialmente los tricíclicos– frente a la demencia [22-24], mientras que otros estudios no han encontrado diferencias [22,42] o incluso concluyeron que los antidepressivos –especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina– se asociaban a un riesgo aumentado de demencia [22,43]. Sea como fuere, está claro que los síntomas depresivos empeoran el rendimiento cognitivo [18], y que la mejoría en los síntomas depresivos conlleva, sobre todo en el anciano, una mejoría de la función cognitiva [44]. Aunque son numerosos los elementos neurobiológicos que hacen sospechar un efecto directo de los antidepressivos en la cognición [45], queda por resolver si este efecto es independiente o no de la mejoría sintomática de la depresión.

En cuanto al uso de fármacos ansiolíticos/hipnóticos, apuntábamos en la introducción que podrían

relacionarse con un riesgo aumentado de demencia; sin embargo, a pesar de la asociación inicial con una peor situación cognitivo-funcional, nuestro estudio no mostró una peor evolución en los pacientes que tomaban este tipo de fármacos. Al igual que sucede con los antidepresivos, los datos empíricos acerca de la relación entre benzodiacepinas y demencia son contradictorios. Numerosos estudios señalan la existencia de asociación entre uso de benzodiacepinas y riesgo de demencia, incluidos estudios de casos y controles [25] y estudios de cohortes [26]. Sin embargo, el estudio más reciente publicado –un estudio de cohortes con 3.434 participantes– no ha confirmado la asociación [46], al igual que un estudio de casos y controles publicado previamente [47]. Los efectos agudos de las benzodiacepinas sobre la memoria y la cognición quedaron descritos hace ya años, en diferentes trabajos clásicos [48], y hoy en día se especula sobre la alteración del acceso a la reserva cognitiva que estos fármacos podrían generar a largo plazo [49]. Por otro lado, se ha señalado que la fase prodrómica de la demencia incluye con cierta frecuencia síntomas como el insomnio, la ansiedad o el síndrome depresivo, que suelen requerir instauración de tratamiento con benzodiacepinas, lo cual podría ser una explicación no causal de la asociación mostrada en la mayoría de los estudios [50]. Esta explicación podría servir también para justificar los resultados dispares observados en los estudios que analizaron la asociación entre fármacos antidepresivos y demencia [22-24,40,41].

Los pacientes sin seguimiento presentaban una menor frecuencia de tratamiento antidepresivo (14,4% frente a 24,7% en los pacientes con seguimiento). La mayor frecuencia de tratamiento antidepresivo en los pacientes que acudieron a revisión podría deberse a un efecto positivo de estos fármacos en el desempeño de las actividades de la vida diaria instrumentales [44], o incluso a una posible prevención de la mortalidad [51], pero también podría tratarse de un marcador inespecífico, reflejo de unos mejores cuidados y atención médica general. Sea como fuere, la asociación entre menor frecuencia de tratamiento antidepresivo y pérdida de seguimiento plantea preguntas y retos importantes para la práctica clínica habitual. Los pacientes con síntomas depresivos deberían recibir una mayor cantidad de recursos médicos y sociales y, desde luego, cuando está indicado, no se deberá negar a estos pacientes el tratamiento farmacológico antidepresivo.

El estudio presentado tiene la fortaleza de ofrecer resultados sólidos, derivados de una inclusión consecutiva y sistemática, sin apenas criterios de ex-

clusión, y de un tamaño de muestra elevado. Creemos asimismo que el estudio es relevante y oportuno porque analiza la relación entre procesos muy prevalentes –la depresión y el deterioro cognitivo– con potenciales repercusiones en el pronóstico y el tratamiento. Sin embargo, el estudio tiene importantes limitaciones, la mayoría de ellas inherentes a la investigación realizada en el ámbito de la práctica clínica. La aplicación de una entrevista semiestructurada ha demostrado ser más adecuada para el diagnóstico del síndrome depresivo que la aplicación de los criterios del DSM [52]. Por otro lado, el hecho de que aspectos esenciales del estudio (tratamiento antidepresivo) fueran diferentes en los pacientes para los que no se dispuso de seguimiento cuestiona la generalización de los resultados, dejando abierta la posibilidad de que el tratamiento antidepresivo sea un elemento protector en el desarrollo del deterioro cognitivo y de la dependencia. En tercer lugar, las herramientas cognitivas empleadas pudieron no haber sido lo suficientemente sensibles para detectar diferencias entre los distintos grupos de interés. Por último, no se analizaron por separado las distintas causas de demencia. Es posible que la depresión se asocie sólo con ciertos tipos de demencia, como la demencia vascular [10] o la enfermedad de Alzheimer [7,8], o que lo haga con más fuerza en unos tipos que en otros.

#### Bibliografía

1. Michel TM, Pülschen D, Thome J. The role of oxidative stress in depressive disorders. *Curr Pharm Des* 2012; 18: 5890-9.
2. Sibille E, French B. Biological substrates underpinning diagnosis of major depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 1893-909.
3. Krishnan V, Nestler EJ. Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1305-20.
4. Geogin-Lavialle S, Moura DS, Salvador A, Chauvet-Gelinier JC, Launay JM, Damaj G, et al; French Mast Cell Study Group. Mast cells' involvement in inflammation pathways linked to depression: evidence in mastocytosis. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 1511-6.
5. Hayley S, Poulter MO, Merali Z, Anisman H. The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity. *Neuroscience* 2005; 135: 659-78.
6. Iwata M, Ota KT, Li XY, Sakaue F, Li N, Duthheil S, et al. Psychological stress activates the inflammasome via release of adenosine triphosphate and stimulation of the purinergic type 2X7 receptor. *Biol Psychiatry* 2016; 80: 12-22.
7. Baba H, Nakano Y, Maeshima H, Satomura E, Kita Y, Suzuki T, et al. Metabolism of amyloid- $\beta$  protein may be affected in depression. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 115-20.
8. Santos LE, Beckman D, Ferreira ST. Microglial dysfunction connects depression and Alzheimer's disease. *Brain Behav Immun* 2016; 55: 155-65.
9. Tsopelas C, Stewart R, Savva GM, Brayne C, Ince P, Thomas A, et al; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Neuropathological correlates of late-life depression in older people. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 109-14.
10. Taylor WD, Aizenstein HJ, Alexopoulos GS. The vascular



- depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 963-74.
11. Carnés-Vendrell A, Deus-Yela J, Molina-Seguín J, Pifarré-Paredero J, Purroy F. Actualización de la depresión postictus: nuevos retos en pacientes con ictus *minor* o ataque isquémico transitorio. *Rev Neurol* 2016; 62: 460-7.
  12. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 323-34.
  13. Huang CQ, Wang ZR, Li YH, Xie YZ, Liu QX. Cognitive function and risk for depression in old age: a meta-analysis of published literature. *Int Psychogeriatr* 2011; 23: 516-25.
  14. Olazarán J, Trincado R, Bermejo-Pareja J. Cumulative effect of depression on dementia risk. *Int J Alzheimers Dis* 2013; 2013: 457175.
  15. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 530-8.
  16. Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 323-31.
  17. Mirza SS, Wolters FJ, Swanson SA, Koudstaal PJ, Hofman A, Tiemeier H, et al. 10-year trajectories of depressive symptoms and risk of dementia: a population-based study. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 628-35.
  18. Panza F, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco AM, Imbimbo BP, et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18: 98-116.
  19. Brown PJ, Liu X, Sneed JR, Pimontel MA, Devanand DP, Roose SP. Speed of processing and depression affect function in older adults with mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21: 675-84.
  20. Kaup AR, Byers AL, Falvey C, Simonsick EM, Satterfield S, Ayonayon HN, et al. Trajectories of depressive symptoms in older adults and risk of dementia. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 525-31.
  21. Simões do Couto F, Lunet N, Ginó S, Chester C, Freitas V, Maruta C, et al. Depression with melancholic features is associated with higher long-term risk for dementia. *J Affect Disord* 2016; 202: 220-9.
  22. Àvila-Castells P, Garre-Olmo J, Calvó-Pexas L, Turró-Garriga O, Alsina E, Carmona O, et al. Drug use in patients with dementia: a register-based study in the health region of Girona (Catalonia/Spain). *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1047-56.
  23. Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Do continued antidepressants protect against dementia in patients with severe depressive disorder? *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26: 316-22.
  24. Pelton GH, Harper OL, Roose SP, Marder K, D'Antonio K, Devanand DP. Combined treatment with memantine/escitalopram for older depressed patients with cognitive impairment: a pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016; 31: 648-55.
  25. Lee CW, Lin CL, Sung FC, Liang JA, Kao CH. Antidepressant treatment and risk of dementia: a population-based, retrospective case-control study. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: 117-22.
  26. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 2014; 349: g5205.
  27. Shash D, Kurth T, Bertrand M, Dufouil C, Barberger-Gateau P, Berr C, et al. Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia: a population-based cohort study. *Alzheimers Dement* 2016; 12: 604-13.
  28. Blesa R, Pujol M, Aguilar M, Santacruz P, Bertrán-Serra I, Hernández G, et al. Clinical validity of the 'mini-mental state' for Spanish speaking communities. *Neuropsychologia* 2001; 39: 1150-7.
  29. Olazarán J, Mouronte P, Bermejo F. Validez clínica de dos escalas de actividades instrumentales en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 2005; 20: 395-401.
  30. Burns A, Lawlor B, Craig S, eds. Assessment scales in old age psychiatry. London: Martin Dunitz; 1999.
  31. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982; 140: 566-72.
  32. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV-TR. Barcelona: Masson; 2002.
  33. Pozuelo-Moyano B, Benito-León J. Trastornos afectivos y psicóticos en la esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2015; 61: 503-8.
  34. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Secretaría de Estado de Servicios Sociales e Igualdad. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Encuesta sobre alcohol y drogas en población general en España: EDADES 2011-2012. Madrid; 2013.
  35. Serna C, Cruz I, Galván L, Real J, Gascó E, Soler-González J. Evolution of the prevalence and incidence of consumption of antidepressants in a Spanish region (2002-2007). *Ment Health Fam Med* 2010; 7: 9-15.
  36. Paquin AM, Zimmerman K, Rudolph JL. Risk versus risk: a review of benzodiazepine reduction in older adults. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 1-16.
  37. Bet PM, Hugtenburg JG, Penninx BW, Hoogendijk WJ. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1443-51.
  38. Piek E, Van der Meer K, Nolen WA. Guideline recommendations for long-term treatment of depression with antidepressants in primary care—a critical review. *Eur J Gen Pract* 2010; 16: 106-12.
  39. Devanand DP, Sano M, Tang MX, Taylor S, Gurland BJ, Wilder D, et al. Depressed mood and the incidence of Alzheimer's disease in the elderly living in the community. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 175-82.
  40. Byers AL, Covinsky KE, Barnes DE, Yaffe K. Dysthymia and depression increase risk of dementia and mortality among older veterans. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012; 20: 664-72.
  41. McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, Woldeyohannes HO, Gallagher LA, Kudlow P, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety* 2013; 30: 515-27.
  42. Bali V, Holmes HM, Johnson ML, Chen H, Fleming ML, Aparasu RR. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in reducing the risk of dementia in elderly nursing home residents with depression. *Pharmacotherapy* 2016; 36: 38-48.
  43. Jones HE, Joshi A, Shenkin S, Mead GE. The effect of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in comparison to placebo in the progression of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* 2016; 45: 448-56.
  44. Doraiswamy PM, Krishnan KR, Oxman T, Jenkyn LR, Coffey DJ, Burt T, et al. Does antidepressant therapy improve cognition in elderly depressed patients? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58: M1137-44.
  45. Banasr M, Duman RS. Regulation of neurogenesis and gliogenesis by stress and antidepressant treatment. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2007; 6: 311-20.
  46. Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ* 2016; 352: i90.
  47. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Benzodiazepine use and risk of developing Alzheimer's disease or vascular dementia: a case-control analysis. *Drug Saf* 2015; 38: 909-19.
  48. Curran HV. Tranquillising memories: a review of the effects of benzodiazepines on human memory. *Biol Psychol* 1986; 23: 179-213.
  49. Pariante A, De Gage SB, Moore N, Bégau B. The benzodiazepine-dementia disorders link: current state of knowledge. *CNS Drugs* 2016; 30: 1-7.
  50. Richard E, Reitz C, Honig LH, Schupf N, Tang MX, Manly JJ, et al. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia. *JAMA Neurol* 2013; 70: 374-82.

51. Ryan J, Carriere I, Ritchie K, Stewart R, Toulemonde G, Dartigues JF, et al. Late-life depression and mortality: influence of gender and antidepressant use. *Br J Psychiatry* 2008; 192: 12-8.
52. Knapskog AB, Barca ML, Engedal K. A comparison of the validity of the Cornell Scale and the MADRS in detecting depression among memory clinic patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 32: 287-94.

### Influence of depression on the initial diagnosis and the evolution of cognitive impairment

**Introduction.** Depression and cognitive impairment maintain a close and complex relationship, which could be modified by pharmacological treatment.

**Aim.** To analyze the influence of depression and antidepressive medication on the initial diagnosis and the evolution of cognitive impairment.

**Patients and methods.** All the patients derived to a Neurology clinic due to complaints or suspicion of cognitive impairment, during a period of nine years, were studied. The influence of demographic and depression-related variables on initial cognitive diagnosis, cognitive-functional situation and 1-year evolution were analyzed.

**Results.** A total of 582 patients were included (mean age:  $77.6 \pm 7.0$ ; 64.9% women). Frequency of current and past depression were, respectively, 25.4% and 17.2%. In addition, 20.6% of the patients were taking antidepressant medication and 31.2% were on anxiolytic/hypnotic treatment. One-year follow-up visit was available in 320 (59.8%) of patients. In the adjusted analysis, anxiolytic/hypnotic treatment was associated with a worse cognitive-functional situation in the initial visit, while past depression and presence of dystimia were associated with a favorable evolution ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Past or current depression are not associated with bad prognosis in patients derived to neurologist due to possible cognitive impairment.

**Key words.** Clinical practice. Cognitive impairment. Dementia. Depression. Diagnosis. Prognosis.