

---

## Síndromes depresivos asociados a deterioro cognitivo

### *Depressive syndromes associated to cognitive deterioration*

---

J.A. Martínez-Larrea

---

#### RESUMEN

La presencia de síntomas depresivos y cuadros depresivos clínicamente significativos es frecuente entre los pacientes con deterioro cognitivo. Las muestras clínicas indican que entre el 30-50% de los pacientes con deterioro cognitivo presentan síntomas depresivos. Los síntomas depresivos son una fuente importante de discapacidad funcional adicional a la causada por el deterioro cognitivo. Por otra parte, los pacientes de edad avanzada con episodios depresivos mayores sin demencia presentan habitualmente déficits cognitivos que también empeoran el funcionamiento general. Aunque los síntomas depresivos y el deterioro cognitivo pueden darse de forma independiente o coexistir sin aparente conexión, cada vez existen más datos que sugieren una correlación que pudiera llegar incluso a ser etiológica. El nihilismo terapéutico ha sido la reacción más frecuente ante estos cuadros. Sin embargo, los tratamientos específicos o sintomáticos han demostrado ser eficaces en el tratamiento de los síntomas depresivos de los pacientes con alteraciones cognitivas, mejorando de forma significativa el funcionamiento general de los mismos.

**Palabras clave.** Depresión. Deterioro cognitivo. Tratamiento.

#### ABSTRACT

The presence of depressive symptoms and clinically significant depressive pictures is frequent amongst patients with cognitive deterioration. Clinical samples indicate that between 30-50% of patients with cognitive deterioration show depressive symptoms. Depressive symptoms are an important source of functional disability additional to that caused by cognitive deterioration. On the other hand, elderly patients with serious depressive episodes without dementia normally show cognitive deficits that also worsen general functioning. Although depressive symptoms and cognitive deterioration can arise independently, or co-exist without apparent connection, there is an increasing body of data suggesting a correlation that might even be etiological. Therapeutic nihilism has been the most frequent reaction to these pictures. Nonetheless, specific or symptomatic treatments have shown themselves to be efficient in treating the depressive symptoms of patients with cognitive alterations, significantly improving their general functioning.

**Key words:** Depression. Cognitive deterioration. Treatment.

ANALES Sis San Navarra 2002; 25 (Supl. 3): 105-115.

Unidad de Psiquiatría, Hospital Virgen del Camino

**Correspondencia:**  
Jesús Alfredo Martínez Larrea  
Unidad de Psiquiatría  
Hospital Virgen del Camino  
Irunlarrea, 4  
31008 Pamplona  
Tfno. 948 422488; 948 422489  
Fax 948 429924  
E-mail: amatinl@cfnavarra.es

## INTRODUCCIÓN

La población general, muchos profesionales de la salud, incluso especialistas en neurología y psiquiatría consideran que es "normal" que aquellos ancianos afectados por enfermedades cerebrales que disminuyen el rendimiento cognitivo sufran alteraciones emocionales y se encuentren depresivos. Y lo consideran normal puesto que estas enfermedades implican un riesgo vital, un alto grado de incapacidad y son progresivas. Estas personas contemplan únicamente los factores psicosociales depresivógenos. La tendencia se acentúa si se considera que el deterioro cognitivo es "normal" en edades avanzadas. Estas atribuciones erróneas conducen a un nihilismo terapéutico que afecta significativamente la calidad de vida de los ancianos, cuando no la duración misma de la vida<sup>1</sup>.

Sin embargo, existen datos que ponen en evidencia que muchos trastornos emocionales asociados al deterioro cognitivo son síntomas fundamentales de la enfermedad en sí y no sólo una respuesta emocional a una situación desesperada. Por lo tanto, estos síntomas de la enfermedad deben ser identificados y pueden ser tratados con éxito<sup>2</sup>.

De hecho, muchos de los trastornos afectivos que se manifiestan por primera vez en edades avanzadas son considerados secundarios a enfermedades somáticas. Lo que se ha dado en denominar "fenocopias" de la depresión. Múltiples estudios han demostrado que los episodios depresivos y trastornos bipolares que se inician pasados los 50 años tienen una menor incidencia de trastornos afectivos en familiares, a diferencia de los de inicio más temprano<sup>3</sup>.

Clínicamente los síntomas depresivos y cognitivos se pueden presentar con diferente intensidad. Las alteraciones del estado de ánimo se pueden manifestar desde los síntomas depresivos aislados, pasando por las reacciones depresivas y distimias, hasta los episodios depresivos graves. Los trastornos cognitivos pueden reflejarse únicamente en forma de quejas subjetivas de pérdida de memoria, o manifestarse en distintos grados de deterioro cognitivo, antes de llegar a constituir una demencia

franca. La combinación de ambos tipos de síntomas con sus distintos niveles de intensidad dentro de una misma patología, la posible coexistencia de los dos trastornos y la posibilidad de paso de un trastorno al otro constituyen retos estimulantes en la clínica y en la investigación<sup>4</sup>.

## PROBLEMAS EPIDEMIOLÓGICOS Y DIAGNÓSTICOS

Los trastornos depresivos afectan alrededor del 10% de los ancianos que viven en la comunidad, entre el 15 y el 35% de los que viven en residencias geriátricas, dependiendo de las características del centro, entre el 10 y el 20% de los que son hospitalizados, en torno al 40% de los que padecen un problema somático y están en tratamiento por ello, y dan lugar al 50% de las hospitalizaciones de personas de la tercera edad en unidades de Psiquiatría de Hospital General<sup>5</sup>.

La población geriátrica padece una alta incidencia de trastornos que asocian síntomas depresivos y deterioro cognitivo. Así por ejemplo, la incidencia de depresión secundaria a enfermedad de Parkinson se ha estimado en torno al 40%<sup>6</sup>, la prevalencia de síndrome depresivo post-ictus entre un 30 y un 50%<sup>7</sup> y la incidencia de depresión secundaria a enfermedad de Alzheimer entre el 10 y el 20%<sup>8</sup>.

Frente a los datos expuestos anteriormente, en poblaciones comunitarias de ancianos con enfermedad de Alzheimer, la prevalencia de episodios depresivos no superaba el 1,5% y la incidencia a dos años el 1,3%<sup>9</sup>.

Sin embargo, la prevalencia de episodios depresivos en personas de edad avanzada institucionalizada, que constituye la población con mayor prevalencia de demencia, es 6 veces mayor que la prevalencia de episodios depresivos en la comunidad de individuos de edad avanzada no institucionalizados<sup>10,11</sup>.

Por otra parte, algunos estudios han puesto de manifiesto que la prevalencia de los episodios depresivos en la comunidad de individuos no institucionalizados sin demencia disminuye con la edad<sup>10,12,13</sup>.

Estos hallazgos contradictorios puede explicarse por varios factores.

El deterioro cognitivo puede dificultar la identificación de los síntomas depresivos por parte del paciente<sup>14</sup>. Cuando se interroga a los familiares sobre síntomas depresivos, la prevalencia aumenta hasta el 85%<sup>15</sup>.

También puede ocurrir que los trastornos físicos comórbidos hagan subestimar indebidamente los síntomas depresivos o induzcan atribuciones erróneas sobre la naturaleza y la causa de los síntomas depresivos. Esto nos obliga, en los pacientes con deterioro cognitivo y otras enfermedades físicas, a tomar en consideración todos los síntomas depresivos, independientemente de la atribución que sobre los mismos tenga el propio paciente<sup>16</sup>.

También puede ocurrir que los criterios diagnósticos actuales de episodios depresivos sean inadecuados para identificar los síntomas depresivos clínicamente significativos en edades avanzadas<sup>10,12</sup>.

Además, la manifestación de los síntomas depresivos puede variar a medida que el deterioro cognitivo progresa<sup>17,18</sup>. Aunque la depresión es más frecuente en los estadios iniciales de la demencia<sup>19</sup>, ésta puede presentarse en fases más avanzadas<sup>20</sup> y la gravedad de la depresión no se correlaciona con la gravedad de la demencia<sup>21</sup>.

En último término, la verificación del diagnóstico de depresión en pacientes con deterioro cognitivo requiere tomar en consideración parámetros externos como la historia personal y familiar, el curso de la enfermedad, las correlaciones biológicas y la respuesta al tratamiento<sup>22</sup>. Así, por ejemplo, la incidencia de episodios depresivos en la enfermedad de Alzheimer es mayor en aquellos pacientes con historia personal o familiar de episodios depresivos<sup>23</sup>.

## CONSIDERACIONES CLÍNICAS

La relación entre depresión y demencia se puede sintetizar en tres supuestos clínicos. El más frecuente, el desarrollo de un episodio depresivo en un paciente con una demencia ya establecida. Otra posibilidad es la presencia en el curso de un episodio depresivo primario de quejas subjetivas

de fallos cognitivos que pueden confundirse con una demencia. Por último, se ha sugerido que un episodio depresivo, especialmente si produce un deterioro cognitivo significativo, puede constituir la manifestación clínica más precoz de una demencia degenerativa<sup>4,24</sup>.

## Depresión secundaria al deterioro cognitivo

Kraepelin<sup>25</sup> en 1904 describe la posible aparición de un afecto lábil e incluso de delirios congruentes con el estado de ánimo depresivo en pacientes con demencia. Bleuler<sup>26</sup> en 1924 hizo referencia a la posibilidad de desarrollar melancolía y manía, incluso delirios depresivos, tanto en la demencia senil como en la arteriosclerótica. Martin Roth<sup>27</sup> en 1955 ya establece la distinción de dos tipos de cuadros depresivos en las demencias. Por una lado, episodios depresivos graves y mantenidos en el tiempo y, por otro, síntomas depresivos menos intensos, más fragmentados y transitorios, siendo los segundos más frecuentes<sup>20</sup>.

El diagnóstico de la depresión que aparece en el transcurso de una demencia no es fácil por el solapamiento de síntomas. La bradipsiquia, disminución de apetito y peso, problemas de sueño, inhibición psicomotriz, retraimiento social, labilidad emocional y dificultades cognitivas, son síntomas que se dan tanto en la demencia como en la depresión. La rapidez de aparición de estos síntomas nos orientará en el diagnóstico. Es normal que una demencia evolucione progresivamente en el transcurso de meses hacia ellos, pero no que aparezcan súbitamente en el plazo de pocas semanas. Los signos clínicos observados por el médico como la apariencia, reactividad emocional, o los síntomas típicos de depresión mayor como el despertar precoz y el polo matutino tienen también especial significación para el diagnóstico de depresión en pacientes demenciados. Los factores desencadenantes pueden estar presentes como en las depresiones sin demencia. Sin la información recogida de cuidadores y familiares muchos de los pacientes demenciados con depresión quedarían sin diagnosticar<sup>4</sup>.

Los episodios depresivos son más frecuentes en los estadios iniciales de la demencia y sus síntomas son comunes con los de cualquier episodio depresivo, y con frecuencia asocian delirios congruentes con el estado de ánimo. Pero también pueden presentarse en demencias avanzadas con síntomas atípicos y psicomotores como la disminución o ausencia de reactividad al entorno de forma desproporcionada al grado de deterioro, apariencia seria o entristecida, ansiedad, llanto o miedo desproporcionado ante mínimas situaciones estresantes, actitud demandante de atención, o inquietud psicomotriz con autoagresiones<sup>4</sup>.

La presencia de síntomas depresivos puede empeorar el funcionamiento cognitivo en aspectos como la atención, concentración, velocidad de respuesta psicomotora y aspectos de la memoria con gran carga afectiva<sup>8</sup>. Pero más evidente es el deterioro funcional global de estos pacientes.

### **Depresión primaria con síntomas cognitivos**

Un trastorno depresivo, a cualquier edad y por lo tanto también en edades avanzadas suele producir alteraciones cognitivas, fundamentalmente de la atención y la memoria. Esto unido a la inhibición psicomotora propia de los cuadros depresivos puede inducirnos a confundir una depresión primaria con una demencia. A estos cuadros se les ha denominado durante mucho tiempo "pseudodemencia"<sup>28</sup>.

Este término es en sí mismo confuso. Ha llevado a diagnosticar erróneamente a todos aquellos pacientes con quejas cognitivas que no cumplían estrictamente los criterios diagnósticos de demencia, de pseudodemencia y por extensión de depresión. Resulta evidente que la depresión no es el único diagnóstico diferencial de la demencia y que si el diagnóstico de demencia se descarta, y se confirma el de depresión el prefijo "pseud" está de más e induce confusión<sup>4,28</sup>.

Los síntomas que nos han de hacer pensar en el diagnóstico de depresión y no de demencia se recogen en la tabla 1. Los

más indicativos de depresión son la rápida instauración de los síntomas en pocas semanas, la rápida incapacitación del paciente, el predominio de las quejas subjetivas del tipo "soy muy torpe, no sé hacer las cosas, se me olvida todo, no sé, etc.", unas pruebas neuropsicológicas que no confirman un deterioro global y significativo sino en todo caso alteraciones cognitivas sutiles de predominio subcortical, la intensa anhedonia y los antecedentes de episodios depresivos previos.

Los pacientes de edad avanzada sin demencia y con depresión mayor se pueden dividir en tres subgrupos. En todos ellos se detecta pérdida de memoria. Pero se detectan dos subgrupos más pequeños que se caracterizan por los déficit de atención o por los déficit ejecutivos asociados a la pérdida de memoria. El deterioro ejecutivo se relaciona con la mayor edad de inicio de la depresión y con mayor deterioro del funcionamiento general de los pacientes. Así como los déficits de memoria y de atención mejoran con el tratamiento de la depresión, los déficit ejecutivos persisten, lo que indicaría que están causados por alteraciones cerebrales distintas. Los déficit en funciones ejecutivas se relacionaron con recaídas frecuentes y depresiones resistentes al tratamiento. Además, los pacientes con déficit ejecutivos se pueden beneficiar de programas de rehabilitación que disminuyen la discapacidad global y mejoran el pronóstico<sup>29</sup>.

### **Demencia que debuta con un síndrome depresivo**

Al realizar un seguimiento de más de tres años de pacientes con episodios depresivos con síntomas cognitivos que responden a antidepresivos y pacientes con episodios depresivos sin síntomas cognitivos que también responden a antidepresivos se puso de manifiesto que los pacientes con síntomas cognitivos tienen un mayor riesgo de desarrollar una demencia<sup>30</sup>. El riesgo de padecer demencia se relaciona con la pérdida de memoria durante el episodio<sup>29</sup>.

Del mismo modo, si se hace un seguimiento de pacientes ancianos inicialmente sin demencia durante un periodo superior

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial entre depresión y demencia.

	<b>Depresión</b>	<b>Demencia</b>
• Fecha de inicio	Precisa	Difusa
• Evolución previa	Corta	Larga
• Progresión de los síntomas	Rápida	Lenta
• Antecedentes personales depresivos	Presentes	Ausentes
• Humor predominante	Depresivo	Disfórico
• Polaridad	Matutina	Vespertina
• Fluctuaciones clínicas longitudinales	Presentes	Ausentes
• Quejas subjetivas de fallos cognitivos	Presentes	Ausentes
• Búsqueda de ayuda	Presente	Ausente
• Quejas del paciente	Detalladas	Vagas
• Actitud del paciente ante el déficit	Aumentarlo	Disimularlo
• Responde “no sé” Intenta responder	No se esfuerza	Se esfuerza
• Sentimiento subjetivo	Malestar	Despreocupado
• Habilidades sociales	Pérdidas	Mantenidas
• Variabilidad de rendimientos en tareas similares	Presente	Ausente
• Conductas incongruentes con la gravedad del deterioro cognitivo	Presente	Ausente
• Alteraciones de memoria	Reciente y remota por igual Pérdida selectiva de recuerdos	Más afectada la reciente Pérdida global de memoria
• Atención y concentración	Puede mantenerla	Suele estar alterada
• WAIS	Rendimiento variable	Discrepancia entre verbal/manipulativo
• Respuesta a antidepresivos y TEC	Buena	Ninguna
• Reflejo glabellar y “hociqueo”	Ausente	Presente
• Praxias y gnosias	Normales	Alteradas
• TAC	Puede ser normal	Atrofia cortical
• EEG	Suele ser normal	Enlentecido
• Test de Supresión con Dexametasona	Alterado en el 50%	Alterado en el 10%
• Historia familiar de depresión	Presente	Ausente

Modificada de De la Serna, 2000<sup>27</sup>.

a tres años se encuentra con que los pacientes que desarrollan una demencia a lo largo del seguimiento tienen mayor probabilidad de haber presentado síntomas depresivos inicialmente. Estos síntomas depresivos afectan fundamentalmente a la esfera motivacional, como falta de interés, pérdida de energía y problemas de concentración. Sin embargo, la aparición de demencia es independiente de la presencia de quejas iniciales de dificultades cognitivas subjetivas<sup>31</sup>.

## **DEPRESION ASOCIADA A PATOLOGÍA VASCULAR CEREBRAL**

La presencia de lo que Steffens<sup>32</sup> denomina “depresión vascular”, se acompaña claramente de un riesgo incrementado de padecer demencia. Se trata de pacientes con afectación de la irrigación cerebral, que se manifiesta en la RM por lesiones hiperintensas de sustancia blanca, típicas de la enfermedad vascular cerebral. Comienza con síntomas de tipo depresivo que evolucionan con un deterioro cogniti-

vo progresivo, que termina en una demencia franca de perfil vascular. Típicamente, estos pacientes presentan episodios confusionales agudos ante dosis bajas de fármacos con efectos anticolinérgicos, como son los antidepresivos tricíclicos.

La presencia de infartos cerebrales silentes detectados mediante RM en episodios depresivos mayores de inicio después de los 65 años se ha detectado hasta en el 94% de los casos. Esto tiene importantes implicaciones terapéuticas, como puede ser la necesidad de emplear terapia antiagregante a estos pacientes<sup>33</sup>.

La prevalencia de la depresión post-ictus oscila entre el 23 y el 60% según los estudios. Su frecuencia y la relevancia que los síntomas depresivos pueden tener en la rehabilitación posterior del paciente nos obliga a prestarle especial atención. Estos pacientes suelen estar abatidos, tienen dificultades para concentrarse, se autoinculpan y no tienen esperanzas de futuro. Estos síntomas suelen prolongarse durante 8-9 meses y suelen recuperarse espontáneamente. Pero el riesgo de presentar episodios depresivos posteriormente se incrementa. Se demostró que respondían bien al tratamiento con antidepresivos. También se observó que se asociaban más a lesiones cerebrales anteriores. Estos datos indican que no se trataba de simples reacciones psicológicas ante la enfermedad, sino que se trataba de síndromes asociados a la propia patología<sup>2</sup>.

Algunos estudios han encontrado relación entre la gravedad de la discapacidad secundaria al ictus y los síntomas depresivos a partir de los seis meses, pero no antes. Esto ha permitido hipotetizar que los cuadros depresivos post-ictus en los seis primeros meses se deben a los cambios neurofisiológicos ocurridos después de la lesión cerebral focal, pero transcurrido el periodo agudo los trastornos depresivos dependerían más de la reacción a la severidad de las secuelas y a la falta de apoyo psicosocial<sup>34</sup>.

La demencia multi-infarto, la segunda causa más frecuente de demencia, se considera consecuencia de la pérdida neuronal tras infartos repetidos. Su comienzo suele ser repentino, con deterioro cogniti-

vo en brotes y fluctuante, y con frecuencia asocia cuadros depresivos. Incluso en los casos en que la instauración es gradual, la depresión puede ser el primer signo de la enfermedad, precediendo al deterioro cognitivo<sup>35</sup>.

La enfermedad de Binswanger conduce a la demencia y se caracteriza por la presencia de microinfartos diseminados en la sustancia blanca, con escasa afectación de la corteza cerebral. Es propia de pacientes hipertensos de edad avanzada. Se manifiesta en forma de deterioro cognitivo, con trastornos afectivos, signos neurológicos focales y, con menor frecuencia, un síndrome pseudobulbar con trastornos de la marcha y del control de esfínteres. Suele evolucionar lentamente, con episodios de accidentes cerebrovasculares asociados. Da lugar a un patrón de demencia subcortical que se confunde fácilmente con un cuadro depresivo por el predominio de los cambios de carácter, la apatía y la pérdida de interés por el entorno que precede al deterioro cognitivo<sup>36</sup>.

## DEPRESIÓN ASOCIADA A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Síntomas depresivos de intensidad leve a grave se detectan en un 30-50% de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad, pero sólo se puede establecer el diagnóstico de un trastorno depresivo en un 10-20% de ellos.

En los pacientes con enfermedad de Alzheimer y trastorno depresivo mayor concomitante se ha demostrado una pérdida neuronal significativamente incrementada a nivel del *locus coeruleus* y la sustancia negra<sup>37</sup>. Esto indica que los síntomas depresivos en la enfermedad de Alzheimer pueden deberse a la pérdida estratégica de neuronas noradrenérgicas<sup>2</sup>.

La depresión afecta a los rendimientos cognitivos de enfermos con Alzheimer en las tareas complejas que requieren dirigir y mantener la atención para su ejecución. Pero no afecta a la ejecución de tareas automáticas. También se puede ver incrementado el deterioro de la velocidad psicomotora y la memoria para recuerdos con gran carga emocional positiva o negativa. Este deterioro adicional debe mejorar

significativamente con el tratamiento siempre y cuando el tratamiento en sí mismo no empeore los rendimientos cognitivos<sup>8</sup>.

### **DEPRESIÓN ASOCIADA A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

Los síndromes depresivos asociados a la enfermedad de Parkinson se diferencian de los primarios por una mayor ansiedad interna, ausencia de ideas de culpa o inutilidad, ausencia de síntomas psicóticos y una tasa de suicidios consumados menor, hecho que contrasta con la alta frecuencia de ideas autolíticas. Desde el punto de vista neurológico, estos pacientes se caracterizan por el predominio de la bradicinesia e inestabilidad en la marcha sobre el temblor. Aproximadamente el 50% cumplen criterios de episodio depresivo mayor, y el otro 50% de trastorno distímico secundario. La aparición de depresión secundaria en la enfermedad de Parkinson no se relaciona con factores sociodemográficos, edad de inicio del trastorno neurológico y grado de incapacidad motora. Tampoco se relacionaba con la presencia de deterioro cognitivo<sup>2,34</sup>.

### **DEPRESIÓN ASOCIADA A ENFERMEDAD DE HUNTINGTON**

Las alteraciones emocionales en esta enfermedad ya fueron identificadas por el propio Huntington. Con frecuencia estos pacientes presentan desesperanza, ideas de culpa y de ruina. De forma selectiva suele presentarse en determinadas familias de pacientes, más en mujeres de raza blanca y sobre todo en personas que manifiestan la enfermedad a edades más tardías. Se ha encontrado hasta un 10% de hipomanías, difíciles de explicar en términos reactivos. Con frecuencia los síntomas afectivos preceden a los motores y cognitivos, incluso en personas que desconocen el riesgo de padecer la enfermedad y asocian síntomas delirantes y alucinatorios. Los episodios suelen ser autolimitados, con menos de un año de duración incluso sin tratamiento. Estos hallazgos indican que la depresión no es una simple reacción frente a la enfermedad, sino una dimensión más de esta entidad<sup>38</sup>.

### **DEPRESIÓN ASOCIADA A TRASTORNOS ENDOCRINOLÓGICOS**

Los trastornos endocrinológicos están entre las enfermedades que con más frecuencia asocian síntomas neuropsiquiátricos, especialmente depresión y ansiedad con deterioro del rendimiento cognitivo<sup>34</sup>.

El hipertiroidismo da lugar con frecuencia a cuadros similares a las depresiones agitadas, con alteraciones de la atención, concentración y memoria, disminución del tiempo de reacción y alteración de las tareas que requieren discriminación visual. Menos frecuentes son las formas de hipertiroidismo apático que se presentan especialmente en ancianos, de forma indistinguible de una depresión mayor.

El hipotiroidismo es una de las causas más frecuentes de demencia reversible y cursa habitualmente con alteraciones psiquiátricas. Afecta fundamentalmente a mujeres. Se asocia a los trastornos bipolares de ciclo rápido y está presente en el 8-14% de los pacientes diagnosticados de depresión en edades avanzadas. Con frecuencia los primeros síntomas son la apatía, astenia, anergia, labilidad emocional, ideas de suicidio, enlentecimiento, disminución de la libido, hipersomnia e incluso delirios. El humor fluctúa entre la apatía y la depresión, con momentos frecuentes de disforia e irritabilidad. El deterioro cognitivo, sobre todo en ancianos, se caracteriza por bradifrenia, disminución de la capacidad de concentración, pérdida de memoria y aumento del tiempo de latencia entre pregunta y respuesta. La respuesta al tratamiento específico suele ser espectacular si no se deja evolucionar la enfermedad demasiado tiempo.

El aumento de cortisol con respuestas anómalas al test de supresión con dexametasona es frecuente en los episodios depresivos mayores. Por ese motivo no es de extrañar que en el Síndrome de Cushing un 35% de los pacientes desarrollen cuadros depresivos, el 16% cuadros de deterioro cognitivo y el 9% síntomas psicóticos. En estos pacientes la irritabilidad puede ser el primer síntoma. Las depresiones en estos casos son menos frecuentes, pero pueden ser muy intensas. En estos pacientes se ha

asociado el deterioro de la atención, concentración y memoria a los niveles altos de ACTH, más que a los de cortisol.

Por otra parte, en el hipercortisolismo yatrógeno por corticoides suele predominar la euforia, hiperactividad, insomnio, ansiedad e irritabilidad, que puede progresar a un cuadro psicótico si se prolonga el tratamiento con dosis altas.

La enfermedad de Addison suele tener un inicio insidioso, en forma de cambios de personalidad y trastornos de conducta. Suelen presentar a lo largo de la evolución apatía, anhedonia, humor depresivo, negativismo, fatiga y pobreza global del pensamiento. Además en la fase aguda pueden presentar síntomas psicóticos y cuadros confusionales agudos. De forma más larvada alteran la capacidad de atención y concentración. Estos pacientes suelen presentar cuadros graves de hipotensión con los psicofármacos.

El hiperparatiroidismo presenta con frecuencia falta de iniciativa y espontaneidad, síntomas depresivos con ideas suicidas, pérdidas de capacidad de concentración y de memoria, y episodios confusionales agudos relacionados con la hipercalcemia.

### **CORRELATOS NEUROBIOLÓGICOS DE LA DEPRESIÓN EN PACIENTES CON DETERIORO COGNITIVO**

Se han realizado múltiples investigaciones para relacionar etiológicamente y fisiopatológicamente las lesiones cerebrales vasculares con los síntomas depresivos<sup>34</sup>. Las lesiones vasculares antero-izquierdas se han relacionado con los episodios depresivos mayores y las lesiones antero-derechas se han relacionado con altas puntuaciones en la escala de apatía, hipomanía y tendencia a la minimización del déficit. Del mismo modo, las lesiones subcorticales izquierdas se asocian a cuadros depresivos más que las derechas, sobre todo si afectan a zonas anteriores, en especial a la cabeza del núcleo caudado. Así se ha detectado mediante RM una disminución del tamaño del caudado y putamen en paciente ancianos deprimidos frente a grupos controles de similar edad.

Se ha hipotetizado que las lesiones isquémicas de los circuitos catecolaminérgicos, que desde estructuras temporales mediales (hipocampo y amígdala) y pasando por los núcleos de la base, alcanzan la corteza pueden ser la base fisiopatológica de las depresiones de inicio tardío<sup>2</sup>.

Las autopsias cerebrales de pacientes con enfermedad de Alzheimer y depresión han demostrado una reducción específica en el número de neuronas del núcleo del rafe y en las neuronas pigmentadas del *locus coeruleus* o del área tegmental ventral. Al comparar sujetos control de edad avanzada con pacientes con demencia y depresión y pacientes con demencia pero sin depresión, se pudo asociar la depresión a mayor número de cambios neuropatológicos severos en el *locus coeruleus* y en la sustancia negra, pero no en el córtex cerebral. También encontraron unos niveles bajos de noradrenalina en el neocórtex y alteraciones en el hipocampo, así como una tendencia a la disminución de la serotonina en todas las áreas cerebrales. Estas alteraciones específicas de las personas con demencia y episodios depresivos mayores son consistentes con las hipótesis neuroquímicas sobre los episodios depresivos funcionales que implican a circuitos serotoninérgicos y noradrenérgicos<sup>2,4,8</sup>.

Los cambios de la arquitectura del sueño demostrados mediante EEG permiten a los investigadores discriminar, con un 80-90% de precisión a los pacientes de edad avanzada que sufren demencia de los que sufren depresión. Además, las alteraciones respiratorias durante el sueño y la generación del sueño REM en los pacientes con enfermedad de Alzheimer y depresión se correlaciona con el deterioro cognitivo progresivo, y a su vez se correlaciona de forma bastante adecuada y fiable con la mortalidad a los dos años, siendo un indicador sensible de daño cerebral<sup>8</sup>.

Como marcadores biológicos de depresión en enfermedad de Parkinson se ha detectado una disminución del 5-HIAA en LCR, historia personal de síndromes depresivos primarios, sexo femenino y predominio de los cambios degenerativos en hemisferio izquierdo. Los sujetos deprimidos presentaban mayor pérdida neuro-

nal en *locus coeruleus*, área tegmental ventral, hipocampo y córtex entorrinal que los no deprimidos. También se ha encontrado una disminución del flujo cerebral en áreas antero-mediales de ambos lóbulos frontales y en la corteza cingular de los pacientes con enfermedad de Parkinson y síndrome depresivo secundario<sup>34</sup>.

Los mecanismos que posibilitan la relación entre depresión y desarrollo posterior de deterioro cognitivo están siendo estudiados intensamente. Las hipótesis actuales más relevantes relacionan el efecto de la depresión sobre el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal con la afectación de la secreción de glucocorticoides subsiguiente, que repercutiría en el funcionamiento normal del hipocampo, elemento fundamental en la actividad cognitiva<sup>39,40</sup>.

## TRATAMIENTO

Un problema frecuente en pacientes con demencia a los que se les identifica un síndrome depresivo es la tendencia al nihilismo terapéutico, al no considerarlo como una complicación tratable. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado la respuesta de los síntomas depresivos a tratamientos similares a los empleados en depresiones primarias<sup>8,41</sup>.

También se ha constatado con el empleo de antidepresivos con efectos anticolinérgicos puede acentuar el deterioro cognitivo, mientras que el empleo de antidepresivos sin estos efectos colaterales mejora los rendimientos cognitivos.

En las demencias tipo Alzheimer, el uso de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) mejora no sólo los síntomas depresivos, sino también otros síntomas neuropsiquiátricos significativos como la brusquedad emocional, confusión, irritabilidad, ansiedad, miedo y agitación. Este efecto no se ha demostrado sin embargo, en demencias vasculares.

La mejoría más significativa al evaluar la respuesta de los pacientes demenciados con síntomas depresivos al tratamiento con antidepresivos se ha obtenido al evaluar el funcionamiento general de los pacientes.

Entre los antidepresivos tricíclicos, la nortriptilina es la que ha demostrado

mayor eficacia con menor incidencia de efectos secundarios. Se ha demostrado su eficacia en trastornos afectivos de base vascular.

Si bien los ISRS pueden ser considerados los fármacos de primera elección en casos de depresión con deterioro cognitivo, han de usarse con prudencia en pacientes con enfermedad de Parkinson por el riesgo de incrementar los síntomas motores. El favorable perfil de interacciones de la sertralina y el citalopram ha de ser tenido en cuenta en pacientes polimedicados. La venlafaxina es una alternativa eficaz y segura, salvo en pacientes con hipertensión descompensada.

El empleo de fármacos antidepresivos con un marcado perfil sedativo como la trazodona y la mirtazapina puede ayudar a controlar la ansiedad y el insomnio sin tener que recurrir a la polimedicación.

La duración de la eficacia de los tratamientos antidepresivos en la enfermedad de Alzheimer no se ha estudiado. Sin embargo, es lógico pensar que los cambios neurodegenerativos progresivos harán que la respuesta al tratamiento sea menos intensa y menos duradera, siendo previsible un fenómeno similar al de la respuesta a la dopa en pacientes con enfermedad de Parkinson.

## BIBLIOGRAFÍA

1. MILLER NE. The measurement of mood in senile brain disease: examiner ratings and self-reports. En: Cole JO, Barret JE, editores. Psychopathology in the Aged. New York: Raven, 1980: 97-122.
2. McHUGH PR. Trastornos emocionales asociados a las demencias. En: Heston L L, editor. Avances en la enfermedad de Alzheimer y estados similares. Barcelona: J&C Ediciones Médicas S.L., 1998: 1-8.
3. MARTÍNEZ LARREA JA. Envejecimiento normal, trastornos mentales funcionales y principios generales de la asistencia psicogeriatrica. En: Cervera S, Conde V, Giner J, Leal C, Torres F, editores. Manual del Residente de Psiquiatría (Vol. II). Madrid, 1997: 1679-1725.
4. AGÜERA LF. Demencia y depresión: una interrelación multifactorial. En: Palomo T, Beninger RJ, Jimenez-Arriero MA, Borrell J, Archer T, editores. Avances neurocientíficos

- y realidad clínica (IV). Trastornos Cognitivos. Madrid: CYM, 2001: 197-205.
5. FRANCO MARTÍN MA, MONFORTE PORTO JA. ¿Cuál es la frecuencia de la depresión en el anciano? En: Calcedo Barba A, editor. La depresión en el anciano. Doce cuestiones fundamentales. Madrid: Fundación Archivos de Neurobiología, 1996: 19-44.
  6. CUMMINGS JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 443-454.
  7. STARKSTEIN SE, ROBINSON RG. Affective disorders and cerebral vascular disease. *Br J Psychiatry* 1989; 154: 170-182.
  8. Mulsant BH, Pollock BG, Nebes RD, Hoch CC, Reynolds III CHF. Depresión en la enfermedad de Alzheimer. En: Heston LL, editor. Avances en la enfermedad de Alzheimer y estados similares. Barcelona: J&C Ediciones Médicas S.L., 1998: 161-175.
  9. WEINER MF, EDLAND SD, LUSZCZYNSKA H. Prevalence and incidence of major depression in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1006-1009.
  10. MYERS BS. Epidemiology and clinical meaning of "significant" depressive symptoms in later life: the question of subsyndromal depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 1994; 2: 188-191.
  11. PARMELEE PA, KATZ IR, LAWTON MP. Depression among institutionalized aging: assessment and prevalence estimation. *J Gerontol* 1989; 44: 22-29.
  12. BLAZER DG. Is depression more frequent in late life? An honest look at the evidence. *Am J Geriatr Psychiatry* 1994; 2: 193-199.
  13. SNOWDON J. The prevalence of depression in old age. *Int J Geriatr Psychiatry* 1990; 5: 141-144
  14. LOGSDON RG, TERI L. Depression in Alzheimer's disease patients: caregivers as surrogate reporters. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43: 150-155.
  15. MCKENZIE TB, ROBINER WN, KNOPMAN DS. Differences between patient and family assessments of depression in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1174-1178.
  16. VIDA S, DES ROSIERS P, CARRIER L, GAUTHIER S. Prevalence of depression in Alzheimer's disease and validity of research diagnostic criteria. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1994; 7: 238-244.
  17. FORSELL Y, JORM A F, FRATIGLIONI, WINBLAD, B. Application of DSM-III-R criteria for major depressive episode to elderly subjects with and without dementia. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1199-1202.
  18. LAZARUS LW, NEWTON N, COHLER B, LESSER J, SCHWEON C. Frequency and presentation of depressive symptoms in patients with primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 41-45.
  19. REIFLER BV, LARSON E, HANLEY R. Coexistence of cognitive impairment and depression in geriatric outpatient. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 623-626.
  20. SULTZER DL, LEVIN HS, MAHLER ME, HIGH WM, CUMMINGS JL. Assessment of cognitive, psychiatric and behavioral disturbances in patients with dementia: The Neurobehavioral Rating Scale. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 549-555.
  21. CUMMINGS JL, MILLER BL, HILL MA. Neuropsychiatric aspects of multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 1987; 44: 389-393.
  22. KATHOL RG, MUTGI A, WILLIAMS J, CLAMON G, NOYES R JR. Diagnosis of major depression in cancer patients according to four sets of criteria. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1021-1024.
  23. RABINS PV, LARSON E, HANLEY R. Criteria for diagnosing reversible dementia caused by depression: validation by 2-year follow-up. *Br J Psychiatry* 1984; 144: 488-492.
  24. FEINBERG J, GOODMAN B. Affective illness, dementia and pseudodementia. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 99.
  25. KRAEPELIN E. *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Leipzig: Barth, 1904.
  27. BLEULER E. *Lehrbuch der Psychiatrie*. Berlin, 1924.
  28. ROTH M. The natural history of mental disorder in old age. *J Ment Sci* 1955; 101: 281-301.
  29. DE LA SERNA DE PEDRO, I. Pseudodemencia. En: Saiz Ruiz J. Editor. *Manual de psicogeriatría clínica*. Barcelona: Masson, 2000: 135-152.
  30. LOCKWOOD KA, ALEXOPOULOS GS, KAKUMA T, VAN GORP WG. Subtipos de deterioro cognitivo en adultos de edad avanzada deprimidos. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 2: 117-224 (edición española).
  31. 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: 1693-1699.
  32. BERGER A, FRATIGLIONI L, FORSELL Y, WINBLAD B, BÄCKMAN L. The occurrence of depressive

- symptoms in the preclinical phase of AD. A population-based study. *Neurology* 1999; 53: 1998-2002.
33. STEFFENS DC, KRISHNAN KRR. Structural neuroimaging and mood disorders: recent finding, implications for clasification and future directions. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 705-712.
34. FUJIKAWA T, YAMAWAKI S, TOUHOUDA Y. Incidence of silent cerebral infarction in patients with major depression. *Stroke* 1993; 24: 1631-1634.
35. HUERTAS SÁNCHEZ D, OLIVARES ZARCO D, BALANZA SORIANO J. ¿Podemos hablar de depresiones secundarias o sintomáticas en el enciano? En: Calcedo Barba A, editor. *La depresión en el anciano. Doce cuestiones fundamentales*. Madrid: Fundación Archivos de Neurobiología, 1996: 157-177.
36. YESAVAGE J. Differential diagnosis between depression and dementia. *Am J Med* 1993; 24; (5 Suppl): 23S-28S.
37. BABIKIAN V, ROPPER AH. Binswanger's disease: A review. *Stroke* 1987; 18: 2-11.
38. ZWEIG RM, ROSS CA, HEDREEN JC, STEELE C, CARDILLO JE, WHITEHOUSE PJ et al. Neurophatology of aminergic nuclei in Alzheimer's disease. *Prog Clin Biol Res* 1989; 317: 353-365.
39. FOLSTEIN SE. Huntington's disease: A disorder of families. Baltimore, MD, Johns Hopkins University Press, 1989.
40. SAPOLSKY RM. Why stress is bad for your brain? *Science* 1996; 273: 749-750.
41. O'BRIEN JT, AMES D, SCHWEITZER I, COLMAN P, DESMOND P, TRESS B. Clinical and magnetic resonance imaging correlates of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in depression and Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 679-687.
42. AGÜERA ORTIZ LF. *Demencia. Una aproximación Práctica*. Barcelona: Masson, 1998.

