

Depresión de aparición tardía y su relación con la demencia vascular en el anciano

Alejandro Pineda Isaza *
Juan Camilo Rendón Toro *
Esteban Toro Trujillo *
José Fernando Gómez Montes **

* Estudiante XI semestre de medicina. Semillero de investigación en Medicina Interna MEDICAL. Universidad de Caldas. Manizales. Caldas. Colombia.
** MD internista geriatra. Profesor titular Medicina Interna y Geriatría Clínica. Grupo de investigaciones en Gerontología y Geriatría. Universidad de Caldas. Manizales. Caldas. Colombia.

Correspondencia: Sr. Alejandro Pineda Isaza. Carrera 28D No. 69-36. Manizales. Caldas. Colombia. Correo electrónico: alejopinedaisaza@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: la demencia vascular es un síndrome de naturaleza crónica y progresiva, caracterizado por una perturbación de diversas funciones mentales superiores, la cual conlleva a un deterioro global en las esferas comportamental, social, emocional y biológica del individuo. **Objetivo:** describir los aspectos más actualizados y relevantes en demencia, específicamente la demencia vascular, su asociación con depresión de aparición tardía, mecanismos fisiopatológicos, el impacto en la funcionalidad del anciano y los puntos más destacados en el tamizaje y diagnóstico de ambas entidades. **Metodología:** se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre demencia vascular y su asociación con la depresión de aparición tardía en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y Ovid durante los meses de mayo a agosto de 2013. **Resultados:** se encontraron 62 artículos con información actualizada. Destaca la clara asociación entre ambas patologías, con una prevalencia global de trastornos depresivos de 27,41%, de los cuales 44,41% corresponden a sujetos con demencia de tipo vascular, 32,48% a otros tipos de demencia no especificada y 18,53% a Enfermedad de Alzheimer. **Conclusión:** la demencia vascular es una entidad que ha incrementado la morbilidad de la población geriátrica, por lo cual se hace cada vez más necesaria la aplicación sistemática de métodos de tamizaje reproducibles, económicos y confiables, con el objetivo de favorecer el diagnóstico y la detección precoz. En nuestro concepto dichos métodos de tamizaje deberían incluir dentro de sus criterios diagnósticos a los trastornos depresivos, dada la relación de su aparición en etapas tardías de la vida con el posterior desarrollo de deterioro cognitivo y demencia de tipo vascular. (MÉD. UIS.2014;27(2):51-58)

Palabras clave: Demencia Vascular. Depresión. Anciano.

Late-life depression and its relationship to vascular dementia in the elderly

ABSTRACT

Background: Vascular dementia is a syndrome of chronic progressive nature, characterized by a disturbance of various higher mental functions, which leads to an overall deterioration in the behavioral, social, emotional and biological areas of the individual. **Objective:** explain and describe the most current and relevant issues in dementia, vascular type specifically, and its association with late-onset depression, pathophysiological mechanisms, the impact they represent on the functionality of the elderly patient and the most prominent points in the screening and diagnosis of both entities. **Methods:** A systematic review of the literature on vascular dementia and its association with late-onset depression in PubMed and ScienceDirect data was performed. **Results:** 64 updated articles with information about the subject to develop were found. Highlights the clear association between the two conditions described, with an overall prevalence of depressive disorders of 27.41%, of which 44.41% were subjects with vascular dementia, 32.48% correspond to other types of non-specified dementia and 18.53% to Alzheimer's disease. **Conclusion:** Vascular dementia is an entity that has increased morbidity in the geriatric population, because of this, the systematic application of reproducible, economical and reliable screening methods becomes more necessary, with the aim of favoring early diagnosis and detection, in our opinion such screening methods should include depressive disorders as part of their diagnostic criteria, due to the relationship between its apparition in the later stages of life and the subsequent development of cognitive impairment and vascular dementia. (MÉD. UIS.2014;27(2):51-58)

Keywords: Dementia, Vascular. Depression. Elderly.

¿Cómo citar este artículo?: Pineda A, Rendón JC, Toro E, Gómez JF. Depresión de aparición tardía y su relación con la demencia vascular en el anciano. MÉD. UIS.2014;27(2):51-58.

INTRODUCCIÓN

La demencia es un síndrome causado por enfermedad cerebral, usualmente de naturaleza crónica y progresiva, en el cual hay perturbación de múltiples funciones cerebrales superiores, incluyendo memoria, pensamiento, orientación, comprensión, cálculo, capacidad de aprendizaje, lenguaje y juicio. El déficit de la función cognoscitiva está usualmente acompañado, y ocasionalmente precedido por un deterioro a nivel emocional, del comportamiento social o en la motivación¹.

Se estima que para el 2050 la población mundial mayor de 60 años será de dos mil millones². El envejecimiento poblacional está ocurriendo de forma acelerada en países en vía de desarrollo. Un efecto negativo de este rápido envejecimiento es el incremento del número de personas con demencia. Aunque esta afección compromete principalmente a los ancianos, no se considera como parte normal del envejecimiento. La prevalencia de la demencia se duplica con cada incremento de 5 años después de los 65 años de edad. A nivel global se estima que el número de personas que viven con demencia es de 35,6 millones, y se espera que esta cifra se duplique cada 20 años: a 65,7 millones en 2030 y a 115,4 millones en 2050³.

La demencia es una de las principales causas de discapacidad en la vida adulta, y la primera causa de dependencia en ancianos tanto en países desarrollados como en vía de desarrollo⁴. El costo estimado a nivel mundial de la demencia para 2010 fue de aproximadamente seiscientos cuatro mil millones de dolares⁵, lo cual hace que sea una de las enfermedades más costosas y prevalentes de todo el mundo.

La Demencia Vascular (DV) es el segundo tipo de demencia más común después de la Enfermedad de Alzheimer (EA), y puede ser entendida como una condición en la que el deterioro cognitivo resulta de los efectos deletéreos de la enfermedad vascular sobre la estructura y funciones cerebrales⁶. Sin embargo, las enfermedades vasculares que pueden generar deterioro cognoscitivo son muy

variables, los más relevantes son los Accidentes Cerebrovasculares (ACV) de pequeños y grandes vasos, debido a su asociación directa con factores de riesgo cardiovascular en el anciano^{7,8} (Ver Figura 1).

Un reporte reciente del Centro Internacional de Enfermedad de Alzheimer indica que la prevalencia de demencia es menor en los países menos ricos, pero sigue siendo muy fuertemente relacionada con la edad⁹.

Dentro del cuadro clínico que enmarca la presentación de la DV, la depresión es una de las manifestaciones que se documenta con mayor frecuencia, específicamente y con mayor relevancia la depresión de aparición tardía¹⁰⁻¹².

El propósito de este artículo es revisar la evidencia respecto a la relación existente entre la aparición de demencia vascular y la depresión de aparición tardía en el paciente anciano, haciendo énfasis en los siguientes tópicos: contexto histórico, bases fisiopatológicas de la relación entre depresión y demencia, aproximación diagnóstica e impacto en el paciente anciano.



Figura 1. Subtipos de enfermedad vascular asociados a deterioro cognoscitivo y demencia vascular. EA: enfermedad de Alzheimer. DV: demencia vascular. ACV: accidente cerebro vascular.

Fuente: Autor

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura especializada, durante los meses de mayo a agosto de 2013, en las bases de datos PubMed, Science Direct y Ovid, empleando las siguientes palabras de búsqueda: *vascular dementia, elderly, depression, cognitive impairment y dementia*. Como criterio de inclusión se incorporaron artículos que mostraran una clara relación entre depresión, deterioro cognitivo y demencia de origen vascular en el anciano. Se excluyeron aquellos artículos que se trataran de trabajos duplicados y aquellos que no tuvieron como objetivo de estudio población anciana. Se obtuvieron inicialmente un total de 86 artículos, de los cuales se incluyeron finalmente 62 artículos para la elaboración del texto. La información fue analizada críticamente y presentada en concordancia con la evidencia científica.

Contexto histórico de la demencia vascular

La primera descripción fue realizada por Thomas Willis, en el Siglo XVII, quien describió la demencia posapopléctica¹³. Posterior a ello, en 1894, Otto Biswanger y Alois Alzheimer separaron la demencia de origen vascular de aquella originada por neurosífilis, una causa común de demencia en ese momento. Basado en su trabajo, Kraepelin concluyó en 1910 que la patología arteriosclerótica, también conocida como arteriosclerosis cerebral, era una de las formas más comunes de demencia. Este concepto permaneció vigente hasta la década de 1970, cuando fue reconocida la importancia de la EA como causa de demencia. Al mismo tiempo, Tomlinson, Blessed y Roth, demostraron que la pérdida de más de 50 a 100 ml de tejido cerebral terminaba en demencia¹⁴.

Depresión de Aparición Tardía

Se define Depresión de Aparición Tardía (DAT) como aquel episodio depresivo mayor que aparece por primera vez en un anciano, persona mayor de 60 o 65 años de edad; también se abarcan dentro de la definición casos de depresión de aparición más temprana que persisten y presentan agravamiento en las etapas tardías de la vida¹⁰. La prevalencia de síndromes depresivos clínicamente significativos en personas mayores de 60 años varía entre 9 a 18% con tasas de incidencia de 19,3 por 1000 personas/año¹⁵. La DAT se ha asociado con tasas de suicidio aumentadas, mortalidad prematura¹⁶ y un mayor uso de servicios de salud con aumento de costos sanitarios¹⁷.

Los síntomas centrales de la Depresión Mayor (DM) son estado de ánimo persistentemente depresivo o anhedonia, considerada como la pérdida de placer en las actividades diarias normales. Normalmente los pacientes también reportan tiempo de reacción lenta, falta de concentración y memoria, pensamientos disfuncionales, por ejemplo, culpa inapropiada, inutilidad, ideación suicida, alteraciones del apetito, cambios de peso, pérdida de la libido, disfunción sexual, alteración del ciclo sueño-vigilia y fatiga durante el día. De hecho, las alteraciones del sueño parecen estar relacionados directamente con el deterioro cognitivo¹⁸.

Asociación entre demencia vascular y depresión de aparición tardía

La depresión con o sin alteraciones cognitivas e incluso los síntomas depresivos sin depresión franca, han demostrado ser factores predisponentes para demencia en estudios tanto retrospectivos como prospectivos^{10, 19, 20}. Varios estudios y trabajos de revisión reportan prevalencias de 20 a 25% para desórdenes depresivos en el contexto de sujetos con demencia, las cuales podían alcanzar valores de 40 e incluso 50% si se incluían pacientes con depresión leve o síntomas depresivos significativos²¹⁻²³.

En un seguimiento a 15 años de una cohorte de 3410 pacientes mayores de 65 años, se confirmó que la DAT se asocia con un mayor riesgo de demencia, mientras que la de aparición temprana no¹¹. A esta misma conclusión llegaron Dillon C *et al*, al estudiar pacientes con síntomas depresivos y compararlos con controles sanos, observando mayor deterioro en la memoria, semántica y fluidez verbal de los primeros¹². Así mismo, estudios neuropatológicos *posmortem* han confirmado el diagnóstico de demencia en individuos con historia de depresión o episodios depresivos durante el curso de su deterioro cognitivo²⁴.

Mecanismos fisiopatológicos que vinculan la demencia vascular con la depresión de aparición tardía

Los mecanismos neurobiológicos subyacentes a la relación entre depresión y deterioro cognitivo son pobremente entendidos. Los hallazgos neuropatológicos de la demencia asociada a la depresión resultan bastante variables, pero se ha hecho evidente que la patología cerebral *posmortem* en sujetos con DAT presenta en su mayoría manifestaciones de demencia mixta, especialmente EA junto con DV²⁵.

La depresión se asocia con cambios neuroendocrinos similares a los que se observan en modelos animales sometidos a estrés crónico incluyendo anomalías en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, en este contexto, es posible que la depresión como parte del espectro de manifestaciones de la demencia, este ligada al estrés, pero dicha hipótesis nunca ha sido confirmada^{26,27}.

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

Los sujetos deprimidos han mostrado un incremento en la actividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal junto con niveles elevados de hormona liberadora de corticotropina (CRH por sus siglas en inglés) y vasopresina producida por las células del núcleo paraventricular del hipotálamo; hay además alteración en los mecanismos de retroalimentación negativa secundaria al déficit en la expresión de receptores para corticoesteroides en el hipotálamo y la hipófisis y también se presenta hipertrofia adrenal²⁸. El efecto neto de estos cambios es un aumento crónico de la liberación de glucocorticoides, un mecanismo de retroalimentación negativa alterado y una regulación homeostática anormal.

La hipercortisolemia de larga data y el hipocampo

Dichas modificaciones generan un estado de hipercortisolemia prolongada capaz de generar atrofia del hipocampo, esta interacción puede explicar la asociación observada entre estados de hipercortisolemia como el síndrome de Cushing y la depresión.

La atrofia a nivel hipocámpico se observa prácticamente en todos los pacientes con EA²⁹ así como en muchos individuos que cursan con demencia de origen vascular³⁰. Últimamente se ha prestado más atención a los cambios en el hipocampo en pacientes con depresión, así lo demuestran varios estudios de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) que han documentado la presencia de hipocampos más pequeños en sujetos con depresión^{31,32} (Ver Figura 2). Además de los factores previamente mencionados, la región CA1 hipocámpica y el subículo son particularmente vulnerables al envejecimiento y a cambios relacionados con el mismo³³.

Se cree que la lesión celular secundaria a niveles incrementados de glucocorticoides se da por disminución en la captación de glucosa y pobre

generación de ATP, elevados niveles de calcio intracelular, incremento en la producción de radicales libres y alteración en los mecanismos de recaptación de glutamato a nivel de las sinapsis hipocámpicas dando como resultado excitotoxicidad y muerte neuronal³⁴.

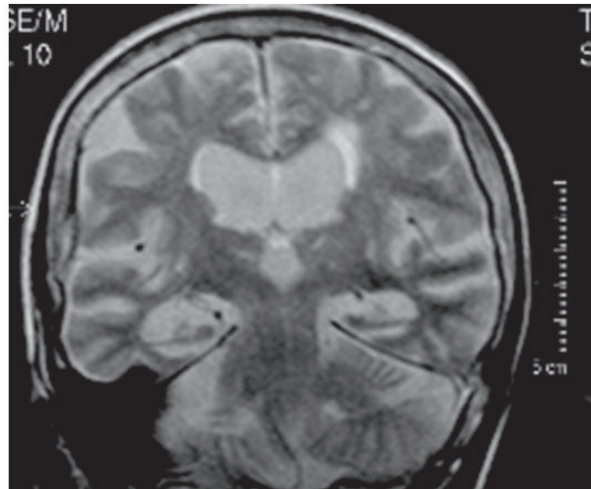


Figura 2. Resonancia nuclear magnética coronal secuencia T2, muestra ambos hipocampos atrofados.

Fuente: Autor

Papel que juega la enfermedad vascular en la depresión de aparición tardía, el deterioro cognitivo y la demencia

En reportes separados Alexopolus³⁵ y Krishnan³⁶ muestran evidencia de que subgrupos de individuos que presentaban DAT exhibían cambios morfológicos a nivel de la vasculatura cerebral. Así en 1997 Alexopolus acuñó el término “depresión vascular”³⁵ al observar como un grupo de pacientes con lesiones vasculares cerebrales únicas o acumulativas, presentaba disrupción de los sistemas prefrontales, encargados de mediar el estado de ánimo y las funciones ejecutivas.

A lo largo de los años, la evidencia que soporta la relación entre las enfermedades cerebrovasculares y la DAT se ha derivado de datos clínicos y epidemiológicos. Mientras que los primeros estudios se enfocaron en muestras clínicas relativamente pequeñas usando tomografía computarizada cerebral para identificar los cambios vasculares en la materia blanca, la mayor parte de la literatura clínica ha empleado imágenes por RMN para comparar los cambios en la sustancia blanca profunda, sustancia blanca periventricular y sustancia gris subcortical entre los depresivos mayores y los controles,

evidenciando un mayor compromiso de dichas áreas entre los primeros 37,38.

La depresión y la enfermedad vascular cerebral tienen una interesante relación bidireccional. La depresión incrementa el riesgo de padecer un primer episodio de infarto agudo de miocardio y ACV, y ha demostrado servir como predictor de pobres resultados en un amplio espectro de alteraciones vasculares cerebrales. De manera recíproca muchas de estas alteraciones vasculares pueden promover la aparición de depresión. El infarto agudo de miocardio y el ACV incrementan el riesgo de depresión durante el período posagudo inmediato, con reportes de síntomas depresivos entre el 25 y el 50% de los individuos39.

¿Es la depresión de aparición tardía un factor de riesgo para demencia vascular o una manifestación temprana de la misma?

Han sido identificados numerosos factores de riesgo para demencia, muchos de los cuales son potencialmente tratables, si bien las intervenciones para modificar dichos factores de riesgo avanzan cada día, hay algunos que requieren una exploración y análisis de mayor profundidad, entre los cuales la depresión parece tener un papel interesante y decisivo40, pero las interrelaciones entre los síntomas depresivos y el deterioro cognitivo en desarrollo se hacen más complejas, ya que no sólo es posible concebir la depresión como factor de riesgo para demencia sino como una manifestación de la misma, debido a que en algunos individuos la idea de un deterioro cognitivo incipiente puede llevar a una reacción depresiva. En tales casos la aparente manifestación de los síntomas afectivos antes que los cognitivos resulta engañosa, cuando en realidad el orden de aparición es inverso. En estas personas la depresión se puede apreciar como una reacción psicológica al estado de detrimento cognitivo ya establecido41, lo cual se ha logrado evidenciar en estadios tempranos de la demencia y en pacientes con deterioro cognitivo leve42.

Aproximación diagnóstica en el paciente con sospecha de demencia vascular

Ciertamente el diagnóstico de la DV es eminentemente clínico y su realización nunca es sencilla. Se deben tener siempre presentes tres criterios básicos: pérdida de función cognoscitiva, evidencia de lesiones vasculares cerebrales por algún método

imagenológico y la relación temporal entre lesión vascular cerebral y deterioro cognoscitivo. Estudios recientes han demostrado que gran cantidad de pacientes con sintomatología compatible con un cuadro demencial presentan etiología mixta, principalmente concomitante con EA. Así mismo, pacientes en estudios posmortem que presentaron cuadros puros de deterioro vascular tuvieron retrospectivamente menos alteración de su función cognitiva, comparados con aquellos pacientes que presentaban cuadros demenciales mixtos43

Todo paciente con factores de riesgo cardiovascular, ACV previo y deterioro cognitivo de inicio dentro de los tres primeros meses posteriores a ACV debe ser tamizado para detección de DV (Ver Figura 3)44.

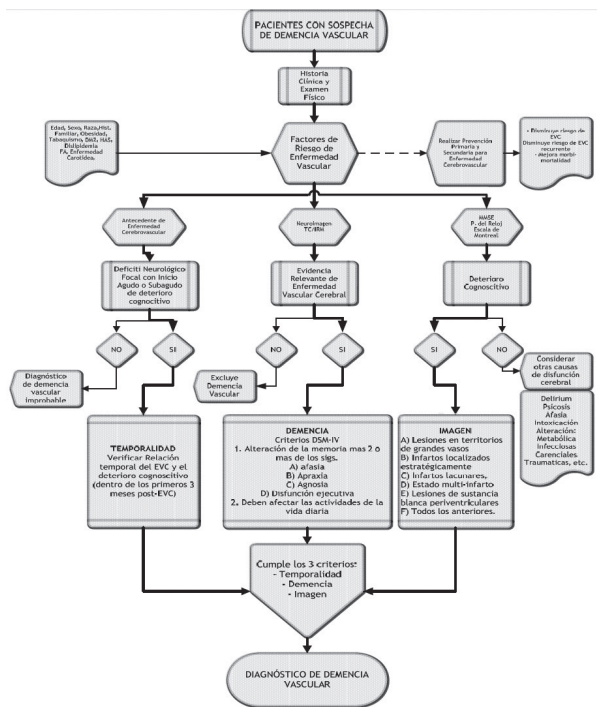


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de demencia vascular.
 Fuente: Cerezo, Gustavo H. Evaluación, diagnóstico y tratamiento de los trastornos cognitivos en pacientes con enfermedad vascular. Recomendaciones para la práctica clínica. Catálogo maestro de guías de práctica clínica. 2007.

Importancia de los criterios diagnósticos para demencia vascular y métodos de tamizaje en la detección temprana de la depresión de aparición tardía

El diagnóstico de DV representa un reto debido a sus manifestaciones clínicas tan variadas y al amplio espectro de causas vasculares. Este reto se evidencia por el número de criterios diagnósticos que han sido

publicados y usados en los últimos 30 años. Estos son algunos de los que han sido utilizados en el ámbito investigativo: la Escala Isquémica de Hachinski y su versión modificada, la escala isquémica de Rosen, los criterios propuestos por el DSM-III, DSM-III-R y el DSM-IV; los criterios del CIE-10, ADDTC (*State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers*) y NINDS-AIREN (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*)⁴⁵.

Desde 1975 la escala Isquémica de Hachinski⁴⁶ y su versión modificada han proporcionado el principal método para el diagnóstico clínico de la demencia vascular, con sensibilidad y especificidad de hasta 89%⁴⁷. En un estudio prospectivo clínico y neuropatológico Zekry *et al*⁴⁸ mostraron que la escala isquémica de Hachinski en comparación con otros criterios diagnósticos como NINDS-AIREN, ADDTC y DSM-III, presentaba la mayor sensibilidad, así como sensibilidad equiparable a la de las otras escalas en el diagnóstico de posible DV en los pacientes de edades más avanzadas⁴⁹.

La creciente prevalencia de la demencia como consecuencia del envejecimiento poblacional, ha llevado a que la detección temprana y el diagnóstico precoz se conviertan en problemas de salud pública aún no resueltos⁵⁰. La limitación de tiempo en la consulta es uno de los principales factores que impiden realizar una evaluación integral del paciente anciano con algún grado de deterioro cognitivo, es por ello que en los últimos años los test cognitivos cortos han ganado gran aprobación, debido a su aplicación rápida y fiable para el tamizaje de pacientes con demencia incipiente⁵¹. Entre ellos el test del reloj se destaca por su rápida aplicación (dos a tres minutos) y por el hecho de evaluar aspectos tales como atención, habilidad visoespacial, capacidad visoespacial y funciones ejecutivas⁵¹.⁵² Este test cuenta con hasta ocho sistemas de puntuación, que a pesar de tener gran correlación entre sí⁵³ pueden llegar a ser confusos al momento de su interpretación. De estos sistemas el mejor es quizá el que propusieron Cacho *et al* en 1999, con una sensibilidad de 92,3% y una especificidad del 93,5% para el diagnóstico de demencia⁵⁴.

Con respecto a los métodos usados para la detección de depresión geriátrica, destaca la escala propuesta por Yesavage⁵⁵ y su versión modificada⁵⁶, las cuales son herramientas que permanecen vigentes y

tienen gran preponderancia para el tamizaje de pacientes geriátricos con síntomas depresivos⁵⁷. Una vez reconocidos los pacientes con un puntaje sugestivo de depresión, se puede hacer un estudio más minucioso y selectivo para llegar al diagnóstico definitivo de DM o episodio depresivo mediante los criterios establecidos en el DSM-IV⁵⁸.

Impacto de la demencia vascular y la depresión en el paciente anciano

La importancia de esta asociación recae en el hecho de que pacientes con demencia en los que hay presencia de depresión, exhiben un deterioro cognitivo acelerado más allá de factores como el género o nivel educativo, lo cual sugiere que la depresión tiene una influencia directa sobre la tasa de déficit cognitivo de estos pacientes⁵⁹.

Además de presentar edades más avanzadas de aparición, los ancianos con depresión tienden a presentar resistencia al tratamiento, cambios psicomotores, deterioro cognitivo (particularmente disfunción ejecutiva) y mayor progresión de la demencia⁶⁰. Cuando se comparan niveles de déficit cognitivo, un mayor detrimento comportamental, depresión y ansiedad han sido reportados en DV que en pacientes con EA⁶¹.

Castilla-Puentes *et al*⁶² en un seguimiento a 1,4 años de 6440 pacientes con diagnóstico de demencia, lograron identificar una prevalencia global de trastornos depresivos de 27,41%, de los cuales 44,41% correspondían a sujetos con demencia de tipo vascular, 32,48% a otros tipos de demencia no especificada y 18,53% a EA. En este estudio los individuos con demencia de tipo vascular, comparados con aquellos que presentaban EA y otras demencias no especificadas, mostraron de forma significativa una mayor prevalencia de trastornos depresivos no especificados, trastorno depresivo mayor y trastorno distímico. Varios estudios han reportado resultados similares, mostrando una mayor presencia de depresión en demencia de tipo vascular que en EA^{34,35}.

CONCLUSIONES

Tanto la depresión como la demencia comparten factores etiopatogénicos comunes, siendo quizá la enfermedad cerebral vascular la de mayor relevancia e impacto en lo que respecta a severidad del deterioro cognitivo, respuesta al tratamiento y pronóstico.

A pesar de ser concebidas como entidades totalmente independientes, resulta fascinante el sinergismo que se puede dar entre ambas, ya que la depresión se puede analizar como factor de riesgo para demencia, como manifestación temprana o pródromo de la demencia o como una reacción psicológica ante un estado de deterioro cognitivo incipiente. Sea cual sea el abordaje que se le dé a esta asociación, es innegable que aquellos pacientes con deterioro cognitivo y depresión concomitante presentan un mayor detrimento de funciones ejecutivas, pobre respuesta al tratamiento y mayor progresión a demencia que aquellos pacientes que no tienen manifestaciones depresivas. He aquí la importancia de llevar a cabo un tamizaje de deterioro cognitivo más exhaustivo en pacientes deprimidos, ya que muy probablemente el clínico no se encuentre simplemente ante un trastorno depresivo mayor o un trastorno distímico, sino que esta sea la alerta silente de un cuadro mucho más complejo, cuya detección de forma precoz significaría una mejoría drástica en la calidad de vida de muchos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization and Alzheimer's Disease International. *Dementia: A Public Health Priority*. Geneva: World Health Organization. 2012. p. 7.
2. United Nations. Department of Economics and Social Affairs. *World Population Ageing 2009*. New York: United Nations. 2010.
3. Alzheimer's Disease International. *World Alzheimer Report 2009*. London: Alzheimer's Disease International. 2009.
4. World Health Organization. *The global burden of disease: 2004 update*. Geneva: World Health Organization. 2008.
5. Alzheimer's Disease International. *World Alzheimer Report 2010: the global economic impact of dementia*. London: Alzheimer's Disease International. 2010.
6. Kling MA, Trojanowski JQ, Wolk DA, Lee VM, Arnold SE. Vascular disease and dementias: paradigm shifts to drive research in new directions. *Alzheimers Dement*. 2013; 9(1):76-92.
7. Teper E, O'Brien JT. Vascular factors and depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008; 23(10):993-1000.
8. Almeida OP, Flicker L, Norman P, Hankey GJ, Vasikaran S, van Bockxmeer FM, et al. Association of cardiovascular risk factors and disease with depression in later life. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007; 15(6):506-13.
9. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol*. 2008; 7(9):812-26.
10. Butters MA, Young JB, Lopez O, Aizenstein HJ, Mulsant BH, Reynolds CF 3rd, et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008; 10(3):345-57.
11. Li G, Wang LY, Shofer JB, Thompson ML, Peskind ER, McCormick W, et al. Temporal relationship between depression and dementia: findings from a large community-based 15 year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68(9):970-7.
12. Dillon C, Allegri RF, Serrano CM, Iturry M, Salgado P, Glaser FB, et al. Late- versus early-onset geriatric depression in a memory research center. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009; 5:517-26.
13. Strassnig M, Ganguli M. About a peculiar disease of the cerebral cortex: Alzheimer's original case revisited. *Psychiatry (Edgmont)*. 2005; 2(9):30-3.
14. Román GC. Vascular dementia revisited: diagnosis, pathogenesis,

treatment and prevention. *Med Clin North Am*. 2002; 86(3):477-99.

15. Luijendijk HJ, van den Berg JF, Dekker MJ, van Tilburg HR, Otte W, Smit F, et al. Incidence and recurrence of late-life depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65(12):1394-401.
16. Gareri P, De Fazio P, De Sarro G. Neuropharmacology of depression in aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*. 2002; 1(1):113-34.
17. Katon WJ. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry*. 2003; 54(3):216-26.
18. Hickie IB, Rogers NL. Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet*. 2011 Aug 13; 378(9791):621-31.
19. Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Aggarwal NT, Schneider JS, Bach J, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*. 2002; 59(3):364-70.
20. Chen R, Hu Z, Wei L, Qin X, McCracken C, Copeland JR. Severity of depression and risk for subsequent dementia: cohort studies in China and the UK. *Br J Psychiatry*. 2008; 193(5):373-7.
21. Verkaik R, Nuyen J, Schellevis F, Francke A. The relationship between severity of Alzheimer's disease and prevalence of comorbid depressive symptoms and depression: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007; 22(11):1063-86.
22. Selbaek G, Kirkevold O, Engedal K. The prevalence of psychiatric symptoms and behavioural disturbances and the use of psychotropic drugs in Norwegian nursing homes. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007; 22(9):843-9.
23. Lyketsos CG, Olin J. Depression in Alzheimer's disease: overview and treatment. *Biol Psychiatry*. 2002; 52(3):243-52.
24. Brunnström H, Passant U, Englund E, Gustafson L. History of depression prior to Alzheimer's disease and vascular dementia verified post-mortem. *Arch gerontol geriatr*. 2013; 56(1):80-4.
25. Sweet RA, Hamilton RL, Butters MA, Mulsant BH, Pollock BG, Lewis DA, et al. Neuropathologic correlates of late-onset major depression. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Dec; 29(12):2242-50.
26. Teper E, O'Brien JT. Vascular factors and depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008; 23(10):993-1000.
27. Beck AT. The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *Am J Psychiatry*. 2008; 165(8):969-77.
28. Checkley S. The neuroendocrinology of depression and chronic stress. *Br Med Bull*. 1996; 52:597-617.
29. Van de Pol LA, Hensel A, Barkhof F, Gertz HJ, Scheltens P, van der Flier WM. Hippocampal atrophy in Alzheimer disease: age matters. *Neurology*. 2006; 66:236-8.
30. Barber R, Ballard C, McKeith IG, Gholkar A, O'Brien JT. MRI volumetric study of dementia with Lewy bodies. A comparison with AD and vascular dementia. *Neurology*. 2000; 54:1304-9.
31. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry*. 2003; 160(8):1516-8.
32. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(1):115-8.
33. MacQueen GM, Macdonald K, Amano S, Joffe RT, Nahmias C, Young LT. Course of illness, hippocampal function and hippocampal volume in major depression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100(3):1387-92.
34. Sapolsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57(10):925-35.
35. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. Vascular depression hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997; 54(10):915-22.
36. Krishnan KR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*. 1997; 154(4):497-501.
37. Steffens DC. Establishing diagnostic criteria for vascular depression. *J Neurol Sci*. 2004; 226(1-2):59-62.
38. Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders-review of structural neuroimaging studies. *Biol Psychiatry*. 1997; 41(1):86-106.
39. Thomas AJ, Kalaria RN, O'Brien JT. Depression and vascular disease: what is the relationship? *J Affect Disord*. 2004; 79(1-3):81-95.

40. Fernández Martínez M, Castro Flores J, Pérez de Las Heras S, Mandaluniz Lekumberri A, Gordejuela Menocal M, Zarranz Imitirizaldu JJ. Risk factors for dementia in the epidemiological study of Munguialde County (Basque Country- Spain). *BMC Neurol.* 2008; 8:39.
41. Korczyn AD, Halperin I. Depression and dementia. *J Neurol Sci.* 2009; 283(1-2):139-42.
42. Harwood DG, Sultzer DL, Wheatley MV. Impaired insight in Alzheimer disease: association with cognitive deficits, psychiatric symptoms, and behavioral disturbances. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol.* 2000; 13(2):83-8.
43. Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, Bennett DA. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol.* 2009; 66(2):200-8.
44. Cerezo, Gustavo H. Evaluación, diagnóstico y tratamiento de los trastornos cognitivos en pacientes con enfermedad vascular. Recomendaciones para la práctica clínica. Catálogo maestro de guías de práctica clínica. 2007.
45. Wiederkehr S, Simard M, Fortin C, van Reekum R. Comparability of the clinical diagnostic criteria for vascular dementia: a critical review. Part II. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2008; 20(2):162-77.
46. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol.* 1975; 32(9):632-7.
47. Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, Hachinski VC, Mölsä PK, Gustafson L. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology.* 1997; 49(4):1096-105.
48. Zekry D, Duyckaerts C, Belmin J, Geoffre C, Moulia R, Hauw JJ. Alzheimer's disease and brain infarcts in the elderly. *J Neurol.* 2002; 249(11):1529-34.
49. Bacchetta JP, Kovari E, Merlo M, Canuto A, Herrmann FR, Bouras C, et al. Validation of clinical criteria for possible vascular dementia in the oldest-old. *Neurobiol Aging.* 2007; 28(4):579-85.
50. Wilkinson D, Stave C, Keohane D, Vincenzino O. The role of general practitioners in the diagnosis and treatment of Alzheimer's disease: a multinational survey. *J Int Med Res.* 2004;32(2):149-59.
51. Villarejo A, Puertas-Martín V. Usefulness of short tests in dementia screening. *Neurologia.* 2011;26(7):425-33.
52. Peters R, Pinto EM. Predictive value of the clock drawing test. A review of the literature. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(4):351-5.
53. García-Caballero A, Recimil MJ, García-Lado I, Gayoso P, Cadarso-Suárez C, González-Hermida J, et al. ACE clock scoring: a comparison with eight standard correction methods in a population of low educational level. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2006;19(4):216-9.
54. Cacho-Gutiérrez LJ, García-García R, Arcaya-Navarro J, Vicente-Villardón JL, Lantada-Puebla N. Una propuesta de aplicación y puntuación del test del reloj en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol.* 1999;28:648-55.
55. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1983;17(1):37-49.
56. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): recent evidence and development of a shorter version. *Clin Gerontol.* 1986;5:165-73.
57. Mitchell AJ, Bird V, Rizzo M, Meader N. Which version of the geriatric depression scale is most useful in medical settings and nursing homes? Diagnostic validity meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010;18(12):1066-77.
58. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association. 1994.
59. Rapp MA, Schnaider-Beeri M, Wysocki M, Guerrero-Berroa E, Grossman HT, Heinz A, et al. Cognitive decline in patients with dementia as a function of depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011;19(4):357-63.
60. Sheline YI, Pieper CF, Barch DM, Welsh-Bohmer K, McKinstry RC, MacFall JR, et al. Support for the vascular depression hypothesis in late-life depression: results of a 2-site, prospective, antidepressant treatment trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(3):277-85.
61. Ballard C, Bannister C, Solis M, Oyebode F, Wilcock G. The prevalence, associations and symptoms of depression amongst dementia sufferers. *J Affect Disord.* 1996;36(3-4):135-44.
62. Castilla-Puentes RC, Habeych ME. Subtypes of depression among patients with Alzheimer's disease and other dementias. *Alzheimers Dement.* 2010;6(1):63-9.