



INTERPSIQUIS

Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría, Psicología
y Enfermería en Salud Mental

¿PODRÍA ACTUAR EL TRASTORNO BIPOLAR COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA? REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Reyes-Hurtado P, García-Morales P ,(Cañas-Jiménez S, Saiz-Cortés L ,Carrasco Falcón S Alemán-Gutiérrez B ,Saavedra-Santana P

pabloreyeshurtado@gmail.com

Trastorno bipolar, demencia, meta-análisis

Bipolar disorder, dementia, meta-analysis

RESUMEN

Introducción: La demencia es una patología muy estudiada actualmente, habiendo sido los factores de riesgo para la misma ampliamente investigados. Varias enfermedades mentales se han relacionado con la misma, entre ellas la depresión mayor, que actualmente es considerada un importante factor de riesgo. Sin embargo, se han publicado escasos artículos sobre la relación trastorno bipolar-demencia. Es un tema relativamente novedoso, publicándose el primer estudio hace menos de 20 años y no habiendo ningún metaanálisis disponible en la literatura sobre este tema hasta la fecha.

Objetivos: Se ha diseñado este trabajo para conocer si existe asociación entre el trastorno bipolar y las demencias y, de ser así, cuantificarla e intentar dar una explicación científica a los hallazgos, postulando posibles intervenciones que pudieran reducir el riesgo de demencia en el futuro en este grupo de pacientes.

Diseño: Revisión sistemática y metaanálisis de estudios.

Métodos: Se realizó una revisión sistemática en la *base de datos Pubmed* para buscar artículos que estudiaran el riesgo de demencia en individuos con historia de trastorno bipolar. El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando un modelo de efectos aleatorios mediante el *programa informático R package*. Se incluyeron 4 estudios, albergando un total 95,694 individuos, de los cuales 23,572 eran casos de demencia y 72,122, controles apareados por edad y sexo.

Resultados: Se ha encontrado una fuerte evidencia de que el trastorno bipolar incrementa el riesgo de desarrollar demencia en el futuro.

¿PODRÍA ACTUAR EL TRASTORNO BIPOLAR COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA? REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

La odds-ratio combinada fue 5.43 (4.48; 6.59, IC-95%). La asociación era considerablemente menor cuando se consideraba como factor a los trastornos afectivos en su conjunto: odds-ratio combinada de 2.43 (1.97; 3.01, IC-95%).

Conclusiones. La historia previa de trastorno bipolar supone un incremento del riesgo de demencia en comparación con los individuos sanos o con aquellos con depresión mayor. Son necesarios estudios prospectivos en el futuro con el fin de recoger factores que pudieran ser modificadores de efecto de esta asociación.

ABSTRACT

Any studies examining the relationship between unipolar depression and dementia suggested that subjects with a history of major depression may confer an increased risk for later development of dementia (Jorm, 2001). Likewise, numerous cross-sectional studies have suggested the presence of cognitive dysfunction in mixed-age patients with bipolar disorder during euthymic states (Robinson et al, 2006). At present, the association between bipolar disorder and subsequent risk for dementia has not been well established. We aim to assess the association between the bipolar disorder and the dementia through a systematic review of studies and the subsequent meta-analysis throughout seeking cohort and case-control studies that studied the link of bipolar disorder and dementia.

INTRODUCCIÓN

Las demencias son una de las patologías más investigadas actualmente. En los últimos 5 años, se han publicado en la base de datos *PubMed* 45.727 artículos científicos con el término de búsqueda "*dementia*" y se han generado 55.729 citas referentes a este tema. Sin embargo, solo 74 de ellos relacionan al trastorno bipolar con la misma y no existe ningún metaanálisis sobre este tema hasta la fecha.

La demencia o trastorno neurocognitivo mayor se define como un declive cognitivo significativo que puede ser evidenciado por el paciente, un informante, o el facultativo, siendo posteriormente corroborado mediante tests neuropsicológicos o por otra evaluación clínica cuantitativa. Dicho deterioro afecta a uno o más dominios cognitivos¹. Además, interfiere en las actividades cotidianas de la vida diaria, siendo necesaria asistencia, al menos, para las actividades instrumentales complejas.

¿PODRÍA ACTUAR EL TRASTORNO BIPOLAR COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA? REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

En la actualidad clasificamos las demencias degenerativas en varias entidades, que por orden de prevalencia son las siguientes: Demencia tipo Alzheimer (DTA), demencia vascular (DV), demencia tipo cuerpos de Lewy (DTCL) y demencia frontotemporal (DFT)³.

En el año 2014 se registraron 7,7 millones de casos nuevos de demencia degenerativa en el mundo⁹. Sin embargo, es una patología para la cual, actualmente, no se ha conseguido un tratamiento eficaz. Por lo tanto, es fundamental actuar sobre los factores de riesgo de manera precoz.

A lo largo de los años, la comunidad científica se ha preguntado si los trastornos mentales graves en la edad adulta podían ser un factor que favoreciera el desarrollo de demencia¹⁰.

La primera y más estudiada patología mental relacionada con la demencia ha sido la depresión mayor¹¹. Se han publicado numerosos estudios sobre esta asociación, pero el metaanálisis que mayor evidencia ha mostrado hasta la fecha fue el estudio de Cherbuin N publicado en febrero de 2014 en el BMJ open en el que se concluyó que el riesgo de padecer demencia en los sujetos con depresión era cercano al doble en comparación con el de la población general. En el caso de la DTA, en particular, el riesgo era ligeramente superior¹².

No obstante, la relación entre el trastorno bipolar y el eventual desarrollo de demencia no ha sido aún bien estudiada.

El trastorno bipolar es un trastorno del ánimo en el que se alternan estados de manía y depresión o episodios mixtos (tipo I) o hipomanía y depresión (tipo II). Muchos estudios han estimado su prevalencia en un rango entre 0,5 y 5% en la población general¹³. Varios autores postulan una posible asociación entre el trastorno bipolar y el eventual desarrollo de demencias^{18,19}, pero debido a la escasa literatura sobre este tema específico, aun hoy, la asociación entre el trastorno bipolar y el eventual desarrollo de demencia no está completamente asumida ni cuantificada por la comunidad científica.

Por todo ello, se planea el interrogante de si dicha asociación existe o no, y de ser así, en qué medida se asocian.

OBJETIVOS

Se ha diseñado este trabajo para conocer si existe asociación entre el TB y las demencias. Si así fuera, el objetivo será cuantificarla, y, posteriormente, intentar dar una explicación científica a los hallazgos, postulando posibles alternativas en cuanto a tratamiento, manejo y hábitos de vida, para ser investigadas más profundamente en el futuro.

¿PODRÍA ACTUAR EL TRASTORNO BIPOLAR COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA? REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Se evaluará la asociación entre el TB y la demencia a través de una revisión sistemática de estudios y el correspondiente metaanálisis haciendo uso del modelo de efectos aleatorios DerSimonian and Laird, 1986 20.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

Se elabora una búsqueda sistemática que relacione el trastorno bipolar con el riesgo de desarrollar demencia. Dicha búsqueda fue llevada a cabo en la base electrónica bibliográfica de datos Pubmed como *scientific & medical abstracts/citation*.

Inicialmente se llevó a cabo una revisión en la bibliografía en busca de estudios de cohortes que incluyeran sujetos con y sin trastorno bipolar cuyo punto final fuera la demencia. Debido a que no se encontraron estudios de esas características se procedió entonces a efectuar una búsqueda sistemática de estudios caso-control que retrospectivamente investigaran la presencia de trastorno bipolar.

En la gran mayoría de estudios seleccionados, se estudiaba también paralelamente la relación entre la depresión y las demencias. Por lo tanto, se efectuó también el análisis estadístico de dicha asociación para hacer una comparación con la relación TB-demencia.

Para ello, se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: *bipolar disorder, dementia, case-control study* y *odd-ratio*.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Como resultado de la búsqueda llevada a cabo se obtuvieron 12 artículos.

Criterios de inclusión: 1.- Estudios caso-control o cohortes donde hubiese acceso a odds ratios o posibilidad de calcularlas. 2.- Existencia de un grupo de casos y otro de controles (presencia y ausencia de demencia) existiendo dentro de cada uno un subgrupo de sujetos con trastorno bipolar y otro subgrupo sin el mismo.

Criterios de exclusión: 1.- Se limitó la búsqueda a las publicaciones realizadas en los últimos 20 años. 2.- Se descartaron los estudios cuya lengua de publicación no fuese el inglés o el español.

En un primer momento se obtuvieron 12 artículos, de los cuales solo 4 cumplieron los criterios de selección: Chen MH21, Zilkens10, Wu KY22 y Cooper B23.

¿PODRÍA ACTUAR EL TRASTORNO BIPOLAR COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA? REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Criterios diagnósticos El diagnóstico del trastorno bipolar y de la demencia fue llevado a cabo en cada estudio siguiendo el sistema de clasificación que se muestra en la tabla 1.

EXTRACCIÓN DE DATOS

Por cada estudio incluido en el metaanálisis, se extrajo de forma separada el número de individuos con demencia y los controles, y, dentro de cada grupo, se separó en individuos con trastorno bipolar e individuos sin la enfermedad tal y como se muestra en la tabla 2.

En la tabla 4 se expone el número total de pacientes incluidos en los cuatro estudios clasificados en los diferentes grupos:

El metaanálisis contó con un número muestral de 95,694 sujetos, de los cuales 682 padecían trastorno bipolar. Eso hace una prevalencia del 0,713% que se encuentra en el rango de la prevalencia de la población mundial¹³. Los individuos con demencia fueron 23,572, constituyendo una prevalencia de 25%.

La población incluida y la fecha de recogida de datos se expone en la tabla 5:

RESULTADOS

Solo cuatro estudios reunieron los criterios de inclusión. La tabla 6 reúne esos estudios considerando como factor al trastorno bipolar. La gráfica Funnel-plot (figura 3) muestra la homogeneidad de los cuatro estudios. El estudio Wu KY22 tiene un peso considerablemente mayor que el resto.

DISCUSIÓN

Estamos ante el primer metaanálisis en evaluar el riesgo de demencia degenerativa en individuos con trastorno bipolar. Hasta la fecha, no se ha publicado en ninguna revista de impacto ninguna revisión sistemática sobre este tema en concreto. Se ha contado con un importante número muestral cercano a 100.000 individuos consiguiéndose una fuerte evidencia de que el trastorno bipolar en la edad adulta es un factor de riesgo para padecer demencia en el futuro.

La prevalencia de trastorno bipolar en la muestra escogida se encuentra dentro del rango de prevalencia de la población general¹³.

¿PODRÍA ACTUAR EL TRASTORNO BIPOLAR COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA? REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Además, se han incluido en el estudio una gran heterogeneidad de pacientes, habiendo participado sujetos de Europa, Asia y Oceanía. Esto aporta una importante validez externa a los resultados.

Desde hacía décadas, era ya conocida la asociación entre depresión mayor y los trastornos neurodegenerativos^{11,25}. Sin embargo, en el caso del trastorno bipolar se desconocía dicha asociación. De hecho, es un tema que está empezando a ser estudiado, publicándose el primer artículo hace menos de 20 años. Con este metaanálisis, se ha encontrado al TB como un importante factor de riesgo para desarrollar demencia. Se ha demostrado que el riesgo de padecerla en sujetos con TB es incluso superior que en aquellos con depresión mayor.

Además, en uno de los estudios seleccionados, se vio que el TB no solo se relacionaba con un aumento del riesgo de demencia en el futuro, sino también con una mayor precocidad en aparición de los síntomas²¹. Esto permite hipotetizar la posible asociación específica del TB con la DFT que es, por lo general de aparición más temprana²⁶. Se encontraron en la literatura varias presentaciones de casos en las que se asocian TB y DFT ^{27,28}. Sin embargo no existen estudios con una muestra consistente por lo que esta asociación debe ser estudiada más profundamente en el futuro.

Se plantea la cuestión de que podría existir una importante base genética que explique estos hallazgos²⁹. Otros autores han evidenciado modificaciones epigenéticas en la corteza prefrontal de individuos con Enfermedad de Alzheimer muy similares a las presentes en los sujetos con TB³⁰. La DFT también ha sido relacionada con el TB mediante la carga genética. En estudios previos, la mutación del gen C9ORF72 ha sido relacionada con diferentes manifestaciones clínicas de DFT³¹, pero en 2013, se evidenció que esta mutación también podría tener implicaciones a la hora de favorecer o adelantar el debut de la DFT en pacientes con TB³².

Sin embargo, existen indicios de que esta asociación no solo se debe a factores genéticos. El trastorno bipolar conlleva un mayor riesgo de desarrollar patologías como diabetes mellitus¹⁵, hipertensión, obesidad abdominal, síndrome metabólico¹⁶ y enfermedades cardiovasculares¹⁷. Estas patologías, prolongadas en el tiempo, podrían estar favoreciendo la aparición de la demencia en la tercera edad ^{33,34,35,36}.

Debido a las escasas publicaciones sobre la asociación entre el TB y los trastornos neurodegenerativos, se han encontrado ciertas limitaciones:

En primer lugar, cabe señalar que los cuatro estudios incluidos utilizaron controles apareados por edad y sexo. Sin embargo, la población no fue homogénea, utilizando cada estudio

¿PODRÍA ACTUAR EL TRASTORNO BIPOLAR COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA? REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

diferente criterio de inclusión con respecto a la edad. En el estudio de Cooper B₂₃ y en el de Chen MH₂₁, la edad de inclusión fue por encima de 60 años, en el de Wu KY₂₂, mayores a 45 años y, en el de Zilkens R₁₀, entre 65 y 84. Esto podría suponer la existencia de un sesgo muestral.

Además, los criterios utilizados para el diagnóstico del trastorno bipolar y la demencia no fueron idénticos en todos los estudios del metaanálisis (ver tabla correspondiente).

Otra limitación del metaanálisis es que está principalmente constituido por estudios retrospectivos o llevados a cabo a partir de registros de bases de datos, no habiéndose realizado, en la mayoría de ellos, un seguimiento de los pacientes a lo largo del tiempo. Esto limita la información que podemos manejar, teniendo solo acceso a los datos recogidos en las bases de datos o a lo recordado por el paciente y familiares o cuidadores. Por ello no se han podido recoger en el metaanálisis datos que podrían ser modificadores de efecto como serían el número de episodios maníacos o depresivos previos, comorbilidades, estimulación cognitiva o actividades de ocio, edad de debut del trastorno bipolar, media de horas de sueño diarias y uso de hipnóticos o de estabilizadores del ánimo.

Tras una amplia revisión en la bibliografía se localizan artículos que exponen las consecuencias que podrían tener los factores comentados anteriormente, de haber sido cuantificados, en el resultado del metaanálisis:

Uno de los asuntos citados es que el número de episodios afectivos que requieren hospitalización podría estar suponiendo un aumento del riesgo de demencia a edades avanzadas. Un estudio de casos registrados en Dinamarca entre 1970 y 1999 demostró que había una clara tendencia hacia un aumento de riesgo de demencia cuando se incrementaba el número de episodios, tanto depresivos como maníacos, que requerían hospitalización. Este efecto fue mayor en individuos con depresión que en sujetos con TB. En pacientes con trastornos afectivos, cinco o más episodios, suponían un incremento significativo del riesgo de demencia en comparación con un único episodio. De media cada episodio adicional supuso un incremento significativo del 13% de demencia en personas con trastornos depresivos y un 6% en pacientes con TB₃₇.

Las comorbilidades médicas y psiquiátricas parecen tener también un papel importante en este tema. Hay indicios de que no solo afecte en la evolución y el pronóstico del trastorno bipolar, sino también en el debut de la demencia. Asimismo, trastorno bipolar se asocia con ciertas patologías orgánicas que podrían actuar, a su vez, como factor de riesgo para la demencia en el futuro.

¿PODRÍA ACTUAR EL TRASTORNO BIPOLAR COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA? REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Sería importante también, tener en consideración, dentro de los hábitos de vida, las actividades de ocio. Ciertos estudios han apuntado a que las actividades de ocio en la edad adulta, tanto físicas, como mentales o sociales podrían ser protectoras frente a la demencia, pudiendo retrasar su aparición³⁹, reducir su sintomatología o incluso disminuir el riesgo de padecerla⁴⁰. Por ello, poder registrar este tipo de actividades en los individuos con TB nos podría ayudar a dilucidar si son protectoras o no frente a la demencia en este grupo particular de pacientes.

Otro punto controversial es el tiempo medio de sueño, que, al parecer, podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de demencia y que puede estar alterado en los sujetos con TB⁴¹. El uso de hipnóticos parece también estar relacionado con la demencia. En 2012 se publicó un estudio realizado a partir de datos obtenidos de la base de datos del servicio público de salud en Taiwán. Se evidenció que los pacientes con insomnio de larga duración presentaron un mayor riesgo de desarrollar demencia en comparación con aquella población sin trastornos del sueño⁴².

Otro grupo importante de medicamentos que podrían intervenir en la asociación estudiada, son los estabilizadores del ánimo. Más concretamente, el litio, tratamiento de primera elección del trastorno bipolar. Su administración, así como la adherencia al mismo, podrían modificar el riesgo de desarrollar demencia en el futuro ^{43,44}. Los resultados de un estudio caso-control llevado a cabo en el Instituto de psiquiatría de Sao Paulo en Brasil en 2007 sugirió que el tratamiento con litio podría reducir la prevalencia de DTA en pacientes con TB a niveles similares a los de la población anciana general⁴⁵.

De hecho, estudios recientes han sugerido que el litio podría bloquear la acumulación de ovillos neurofibrilares, inhibiendo la acción de la glucógeno sintasa quinasa 3 β (GSK-3 β), una de las enzimas encargada de la hiperfosforilación de la proteína tau, impidiendo o retrasando así la aparición de demencia⁴⁶. Sin embargo, el efecto del litio como factor protector de demencia, es aún un tema controvertido ^{47,48,49}.

LÍNEAS FUTURAS DE ESTUDIO

Para próximas investigaciones, será útil, por lo tanto: 1.- llevar a cabo estudios longitudinales, donde se siga a pacientes a lo largo del tiempo para poder recoger todos los datos necesarios 2.- Establecer unos criterios diagnósticos estrictos tanto de demencia como de trastorno bipolar en todos los sujetos para evitar un sesgo de recogida de datos. 3.-Unificar la edad de inclusión con el mismo objetivo 4.- Tener en cuenta comorbilidades importantes como diabetes, hipertensión, obesidad, síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular,

¿PODRÍA ACTUAR EL TRASTORNO BIPOLAR COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA? REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

así como el uso de sustancias estupefacientes. 5.- Cuantificar el número de episodios maníacos o depresivos graves que requirieron hospitalización a la hora de la recogida de datos. 6.- Registrar las horas de sueño y cuantificar el uso de hipnóticos 7.- Tener en cuenta el tratamiento con estabilizadores del ánimo y la adherencia al mismo. 8.- Registrar la edad de debut del trastorno bipolar.

CONCLUSIONES

En el presente estudio se ha encontrado una fuerte evidencia de que el riesgo de demencia en los sujetos con trastorno bipolar es mayor en comparación con los sujetos sin patología mental o incluso con aquellos diagnosticados de depresión mayor.

Además, el debut de demencia en el trastorno bipolar aparece de media a una edad más temprana que en el resto. Esto puede deberse a implicaciones genéticas, comorbilidades, fármacos o a otras causas aún desconocidas en la actualidad.

Hasta el día de hoy, no ha sido publicado ningún metaanálisis sobre este tema. De hecho, esta asociación está comenzando a ser estudiada, por lo que es importante que se abran nuevos frentes de investigación y en nuevas poblaciones.

Para futuras investigaciones deberán estandarizarse los criterios diagnósticos con el fin de minimizar los sesgos. Por último, se deben tener en cuenta ciertas variables como las comorbilidades, el número de episodios afectivos que han requerido hospitalización, la edad de debut del TB y la demencia, la media de horas de sueño, y los tratamientos utilizados a la hora de hacer el análisis estadístico, ya que podrían estar actuando como factores de confusión en esta asociación.

¿PODRÍA ACTUAR EL TRASTORNO BIPOLAR COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA? REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

ANEXO CON TABLAS, FIGURAS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

<i>Estudios</i>	<i>TB</i>	<i>Demencia</i>
Cooper B	CAMDEX	CAMDEX
Wu KY	CIE-9	CIE-9
Zilkens R	CIE-8, CIE-9, CIE-10	CIE-9, CIE-10
Chen MH	CIE-9	CIE-9

Tabla 1: Criterios diagnósticos de TB y demencia utilizados en cada estudio incluido en el meta-análisis.
 TB= trastorno bipolar; CIE=Clasificación Internacional de Enfermedades (el número hace referencia a la versión);
 CAMDEX=Cambridge *Mental Disorders of the Elderly Examination*.

<i>Estudio</i>	<i>Factor</i>	<i>Demencia</i>		<i>Controles</i>	
		<i>Total</i>	<i>TB</i>	<i>Total</i>	<i>TB</i>
Cooper B	TB	559	6	559	0
Wu KY	TB	9,304	127	55,500	136
Zilkens R	TB	13,568	59	13,568	9
Chen MH	TB	141	54	2495	291

Tabla 2: Extracción de datos de la relación TB-demencia.
 TB= Trastorno bipolar.

<i>Estudio</i>	<i>Factor</i>	<i>Dementia</i>		<i>Control</i>	
		<i>Total</i>	<i>TA</i>	<i>Total</i>	<i>TA</i>
Cooper B	TA	559	33	559	12
Zilkens R	TA	13,568	260	13,568	110

Tabla 3: Extracción de datos correspondiente a la relación TA-demencia.
 TA= Trastornos afectivos sin especificar

	<i>Demencia (casos)</i>	<i>No demencia (Controles)</i>	<i>Total</i>
TB	246	436	682
No TB	23,326	72,686	95,012
Total	23,572	72,122	95,694

Tabla 4: Número total de sujetos incluidos en el meta-análisis separados en casos o controles y en presencia o ausencia de TB en la edad adulta.

¿PODRÍA ACTUAR EL TRASTORNO BIPOLAR COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA? REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

<i>Estudio y tipo</i>	<i>Población</i>	<i>Fecha de recogida de datos</i>
Cooper B (caso-control)	Todos los ciudadanos residentes en Camberwell (Londres) >65 años de edad	1993-1995
Wu KY (caso-control)	Base de datos Nacional en Taiwán >45 años de edad	2000-2009
Zilkens R (caso-control)	Registro hospitalario en estado oeste de Australia entre 65 y 84 años de edad	2000-2009
Chen MH (prospectivo)	Base de datos de investigación del sistema nacional de salud de Taiwán	1998-2008

Tabla 5. Estudios incluidos en el meta-análisis, tomando en cuenta el diseño del estudio incluido, la población escogida, y la fecha en la que se recogieron los datos.

<i>Estudio</i>	<i>Año</i>	<i>Factor</i>	<i>Demencia</i>		<i>Controles</i>		<i>OR (IC=95%)</i>	<i>Peso</i>
			<i>Total</i>	<i>TB</i>	<i>Total</i>	<i>TB</i>		
Wu KY	2013	TB	9,304	127	55,500	136	5.63 (4.42; 7.18)	63.3
Chen MH	2015	TB	141	54	2495	291	4.701 (3.28; 6.74)	28.7
Zilkens R	2014	TB	13,568	59	13,568	9	6.58 (3.26; 13.27)	7.6
Cooper B	1998	TB	559	6	559	0	13.1 (0.74; 234)	0.5

Tabla 6. Resumen de todos los estudios. Se ha considerado el TB como factor.

TB= trastorno bipolar

Modelo de efectos aleatorios: Q-test = 0.56; p .699; OR combinada = 5.43; 95%IC = 4.48; 6.59); $I^2 = 0$

<i>Estudio</i>	<i>Año</i>	<i>Diseño</i>	<i>Factor</i>	<i>Demencia</i>		<i>Control</i>		<i>OR (IC 95%)</i>	<i>Peso</i>
				<i>Total</i>	<i>TA</i>	<i>Total</i>	<i>TA</i>		
Cooper B	1998	Caso control	TA	559	33	559	12	2.86 (1.46; 5.60)	10.0
Zilkens R	2014	Caso control	TA	13,568	260	13,568	110	2.39 (1.91; 2.99)	90.0

Tabla 7. Dos estudios que consideraron como factor los trastornos afectivos conjuntamente

TA = Trastornos afectivos (depresión y trastorno bipolar fueron considerados conjuntamente).

Modelo de efectos aleatorios: Q-test = 0.25; p-valor= 0.619; OR combinada = 2.43 (1.97; 3.01 IC=95%); $I^2 = 0$.

¿PODRÍA ACTUAR EL TRASTORNO BIPOLAR COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA? REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

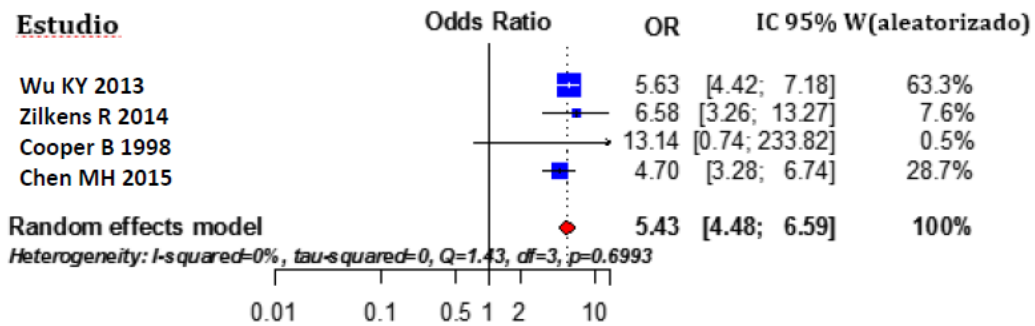


Figura 1. Diagrama Forest plot para los 4 estudios incluidos. Se ha tenido en cuenta el factor TB.

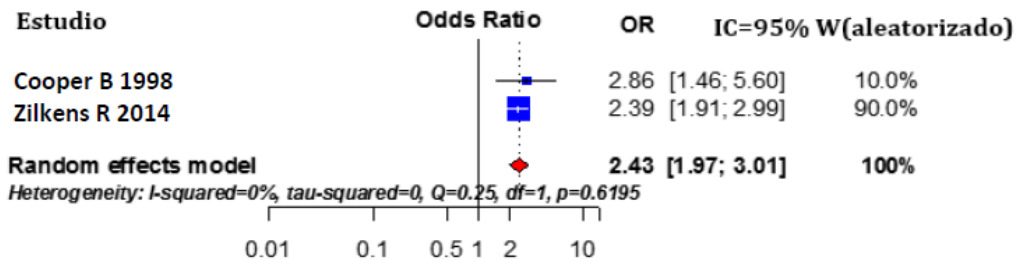


Figura 2. Diagrama Forest plot para los dos estudios que incluyeron ambos trastornos (depresión y TB)

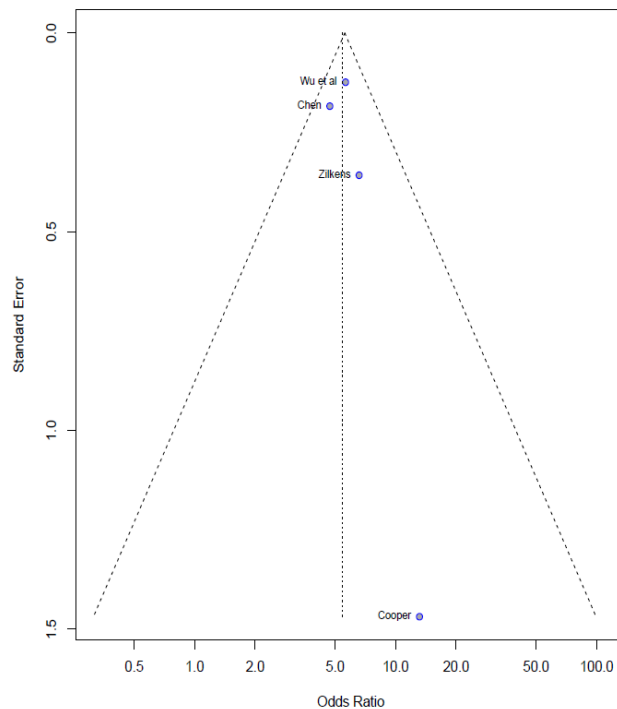


Figura 3. El gráfico Funnel-plot para el TB muestra la homogeneidad de los estudios incluidos

¿PODRÍA ACTUAR EL TRASTORNO BIPOLAR COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA? REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Análisis estadístico

Consideramos K ($K = 4$) estudios caso-control, cada uno con un grupo de sujetos con demencia (E) y otro grupo de controles (C). Para los estudios i^o , denotamos con OR_i la medida de odd ratio que asocia la demencia y el factor trastorno bipolar. Más concretamente:

$$OR_i = \frac{p_{i,E}(1 - p_{i,C})}{p_{i,C}(1 - p_{i,E})}$$

donde $p_{i,E}$ y $p_{i,C}$ son las probabilidades de tener el factor de riesgo para el estudio i^o y x_{iE} y x_{iC} , las frecuencias de presencia del factor TB. De este modo, el estimador natural para $p_{i,j}$ y para las odd ratios son los siguientes $p_{i,j} : j = E, C$ is $\hat{p}_{i,j} = x_{i,j}/n_{i,j}$; $\widehat{OR}_i = \hat{p}_{i,E}(1 - \hat{p}_{i,C})/\{\hat{p}_{i,C}(1 - \hat{p}_{i,E})\}$. La varianza del $\log(\widehat{OR}_i)$ tiene la expresión aproximada de:

$$s_i^2 = \frac{1}{n_{i,E}p_{i,E}(1 - p_{i,E})} + \frac{1}{n_{i,C}p_{i,C}(1 - p_{i,C})}$$

Meta-análisis. Supusimos que los artículos seleccionados son una muestra aleatoria de grupo poblacional más extenso de estudios. Por ello, supusimos que las odd-ratios observadas (OR_1, \dots, OR_K) correspondientes a K estudios seleccionados eran variables aleatorias independientes que obedecían al modelo DerSimonian and Laird, 1986²⁰:

$$\log(OR_i) = \mu + \delta_i : i = 1, \dots, K$$

siendo $\mu = E[\log(OR_i)]$ y δ_i (variabilidad entre los estudios) en tanto que $E[\delta_i] = 0$ y $\text{var}(\delta_i) = \tau^2$, para $i = 1, \dots, K$. La hipótesis de homogeneidad de los estudios implica que todas las variables δ_i son nulas. El parámetro μ denota el resultado final del log-odd-ratio. El peso de los estudios queda definido por: $w_i = 1/s_i^2 : i = 1, \dots, K$. Consideramos los siguientes estimadores para μ :

$$\hat{\mu} = \sum_{i=1}^K w_i \cdot \log(OR_i) / \sum_{i=1}^K w_i.$$

Test de homogeneidad. Véase que si $\tau^2 = 0$, todas las variables δ_i son nulas y, por lo tanto, las odds-ratios son idénticas (homogeneidad). Por ello, el test de homogeneidad se define como: $H_0: \tau^2 = 0$. El test estadístico en cuestión es:

$$Q = \sum_{i=1}^K w_i \cdot (\log(OR_i) - \hat{\mu})^2$$

¿PODRÍA ACTUAR EL TRASTORNO BIPOLAR COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA? REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Bajo la hipótesis nula H_0 , el test estadístico Q tiene una probabilidad aproximada de distribución $\chi^2(K-1)$. Por consiguiente, el test con significación α rechaza H_0 si y solo si: $Q > \chi^2_{1-\alpha}(K-1)$, siendo $\chi^2_{1-\alpha}(K-1)$ el cuantil $1-\alpha$ correspondiente a la probabilidad de distribución $\chi^2(K-1)$.

Cuantificación de la heterogeneidad. El índice I^2 , que mide la heterogeneidad de los estudios, se define como:

$$I^2 = \begin{cases} \frac{Q^2 - (K-1)}{Q^2} & : Q^2 \geq K-1 \\ 0 & : Q^2 < K-1 \end{cases}$$

Cuando los estudios son homogéneos, el test estadístico tiene una probabilidad de distribución aproximada de $\chi^2(K-1)$ y, por consiguiente, $E[Q^2] = K-1$. Por ello, si $Q^2 < K-1$, el índice I^2 es 0, pero si $Q^2 \geq K-1$, I^2 es la proporción de Q que supera $K-1$.

La significancia estadística fue establecida en $p < .05$. Los datos fueron analizados usando el programa informático R package, version 3.1.1²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub. 2013 May 22.
2. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. World Health Organization. 1993 Nov 1.
3. Goodman RA, Lochner KA, Thambisetty M, Wingo TS, Posner SF, Ling SM. Prevalence of dementia subtypes in United States Medicare fee-for-service beneficiaries, 2011-2013. *Alzheimer's & Dementia*. 2017; 13(1): 28-37.
4. Goodman RA, Lochner KA, Thambisetty M, Wingo TS, Posner SF, Ling SM. Prevalence of dementia subtypes in United States Medicare fee-for-service beneficiaries, 2011-2013. *Alzheimer's & Dementia*. 2017 Jan 31;13(1):28-37.

¿PODRÍA ACTUAR EL TRASTORNO BIPOLAR COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA? REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

5. 4.- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's & Dementia*. 2013 Jan 31;9(1):63-75.
6. 5.- Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock's concise textbook of clinical psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
7. 6.- De Hoyos-Alonso MC, Bonis J, Tapias-Merino E, Castell MV, Otero A. Estimación de la prevalencia de demencia a partir del análisis de bases de datos sobre uso de fármacos. La situación en la Comunidad de Madrid (España). *Neurología*. 2016 Feb 29;31(1):1-8.
8. 7.- Hurd MD, Martorell P, Delavande A, Mullen KJ, Langa KM. Monetary costs of dementia in the United States. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;2013(368):1326-34.
9. 8.- Wimo A, Jönsson L, Bond J, Prince M, Winblad B, International AD. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimer's & Dementia*. 2013 Jan 31;9(1):1-11.
10. 9.- World Health Organization. First WHO ministerial conference on global action against dementia: meeting report, WHO Headquarters, Geneva, Switzerland. 16-17 March 2015.
11. 10.- R Zilkens R, G Bruce D, Duke J, Spilsbury K, B Semmens J. Severe psychiatric disorders in mid-life and risk of dementia in late-life (age 65-84 years): a population based case-control study. *Current Alzheimer Research*. 2014 Sep 1;11(7):681-93.
12. 11.-Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2001 Dec 1;35(6):776-81.
13. 12.-Cherbuin N, Kim S, Anstey KJ. Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*. 2015 Dec 1;5(12):e008853.

¿PODRÍA ACTUAR EL TRASTORNO BIPOLAR COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA? REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

- 14.13.- Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, Kapczinski FP, Soares JC, Fermo JO, Castro-Costa É. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2015 Jun;37(2):155-61.
- 15.14.- Ösby U, Brandt L, Correia N, Ekblom A, Sparén P. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Archives of general psychiatry*. 2001 Sep 1;58(9):844-50.
- 16.15.- McIntyre RS, Konarski JZ, Misener VL, Kennedy SH. Bipolar disorder and diabetes mellitus: epidemiology, etiology, and treatment implications. *Annals of Clinical Psychiatry*. 2005 Jan 1;17(2):83-93.
- 17.16.- Vancampfort D, Stubbs B, Mitchell AJ, De Hert M, Wampers M, Ward PB, Rosenbaum S, Correll CU. Risk of metabolic syndrome and its components in people with schizophrenia and related psychotic disorders, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry*. 2015 Oct 1;14(3):339-47.
- 18.17.- Goldstein BI, Carnethon MR, Matthews KA, McIntyre RS, Miller GE, Raghuvver G, Stoney CM, Wasiak H, McCrindle BW. Major depressive disorder and bipolar disorder predispose youth to accelerated atherosclerosis and early cardiovascular disease. *Circulation*. 2015 Sep 8;132(10):965-86.
- 19.18.- Masouy A, Chopard G, Vandell P, Magnin E, Rumbach L, Sechter D, Haffen E. Bipolar disorder and dementia: where is the link? *Psychogeriatrics*. 2011 Mar 1;11(1):60-7.
- 20.19.- Lopes R, Fernandes L. Bipolar disorder: clinical perspectives and implications with cognitive dysfunction and dementia. *Depression research and treatment*. 2012 May 28;2012.
- 21.20.- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clinical Trials*. 1986; 7(3):177-188.

¿PODRÍA ACTUAR EL TRASTORNO BIPOLAR COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA? REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

22. 21.- Chen MH, Li CT, Tsai CF, Lin WC, Chang WH, Chen TJ, Pan TL, Su TP, Bai YM. Risk of subsequent dementia among patients with bipolar disorder or major depression: a nationwide longitudinal study in Taiwan. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2015 Jun 1;16(6):504-8.
23. 22.- Wu KY, Chang CM, Liang HY, Wu CS, Chia-Hsuan Wu E, Chen CH, Chau YL, Tsai HJ. Increased risk of developing dementia in patients with bipolar disorder: a nested matched case-control study. *Bipolar disorders*. 2013 Nov 1;15(7):787-94.
24. 23.- Cooper B, Holmes C. Previous psychiatric history as a risk factor for late-life dementia: a population-based case-control study. *Age and Ageing*. 1998 Mar 1;27(2):181-8.
25. 24.- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2016.
26. 25.- Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *The British Journal of Psychiatry*. 2013 May 1;202(5):329-35.
27. 26.- Snowden JS, Neary D, Mann DM. Frontotemporal dementia. *The British Journal of Psychiatry*. 2002 Feb 1;180(2):140-3.
28. 27.- Dols A, Krudop W, Möller C, Shulman K, Sajatovic M, Pijnenburg YA. Late life bipolar disorder evolving into frontotemporal dementia mimic. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2016; 12:2207.
29. 28.- Pavlovic A, Marley J, Sivakumar V. Development of frontotemporal dementia in a case of bipolar affective disorder: is there a link? *BMJ case reports*. 2011 Jan 1;2011:bcr0920103303.

¿PODRÍA ACTUAR EL TRASTORNO BIPOLAR COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA? REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

- 30.29.- Olde Rikkert MG, van der Vorm A, Burns A, Dekkers W, Robert P, Sartorius N, et al. Consensus statement on genetic research in dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*. 2008 Jun;23(3):262-6.
- 31.30.- Rao JS, Keleshian VL, Klein S, Rapoport SI. Epigenetic modifications in frontal cortex from Alzheimer's disease and bipolar disorder patients. *Translational psychiatry*. 2012 Jul 1;2(7): e132.
- 32.31.- Snowden JS, Rollinson S, Thompson JC, Harris JM, Stopford CL, Richardson AM, et al. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain*. 2012 Mar 1;135(3):693-708.
- 33.32.- Floris G, Borghero G, Cannas A, Di Stefano F, Murru MR, Corongiu D, et al. Bipolar affective disorder preceding frontotemporal dementia in a patient with C9ORF72 mutation: is there a genetic link between these two disorders? *Journal of neurology*. 2013 Apr 1;260(4):1155.
- 34.33.- Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Winblad B, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 2005 Oct 1;62(10):1556-60.
- 35.34.- Ng TP, Feng L, Nyunt MS, Feng L, Gao Q, Lim ML, et al. Metabolic syndrome and the risk of mild cognitive impairment and progression to dementia: follow-up of the Singapore longitudinal ageing study cohort. *JAMA neurology*. 2016 Apr 1;73(4):456-63.
- 36.35.- Mayeda ER, Karter AJ, Huang ES, Moffet HH, Haan MN, Whitmer RA. Racial/ethnic differences in dementia risk among older type 2 diabetic patients: The diabetes and aging study. *Diabetes care*. 2014 Apr 1;37(4):1009-15.
- 37.36.- Chatterjee S, Peters SA, Woodward M, Arango SM, Batty GD, Beckett N, et al. Type 2 diabetes as a risk factor for dementia in women compared with men: a pooled analysis of 2.3 million people comprising more than 100,000 cases of dementia.

¿PODRÍA ACTUAR EL TRASTORNO BIPOLAR COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA? REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

- 38.37.- Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004 Dec 1;75(12):1662-6.
- 39.38.- Almeida OP, Fenner S. Bipolar disorder: similarities and differences between patients with illness onset before and after 65 years of age. *International Psychogeriatrics*. 2002 Sep;14(3):311-22.
- 40.39.- Cheng ST, Chow PK, Song YQ, Edwin CS, Chan AC, Lee TM, et al. Mental and physical activities delay cognitive decline in older persons with dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2014 Jan 31;22(1):63-74.
- 41.40.- Tolppanen AM, Solomon A, Kulmala J, Kåreholt I, Ngandu T, Rusanen M, Laatikainen T, Soininen H, Kivipelto M. Leisure-time physical activity from mid-to late life, body mass index, and risk of dementia. *Alzheimer's & Dementia*. 2015 Apr 30;11(4):434-43.
- 42.41.- Harvey AG. Sleep and circadian rhythms in bipolar disorder: seeking synchrony, harmony, and regulation. *American journal of psychiatry*. 2008 Jul;165(7):820-9.
- 43.42.- Chen PL, Lee WJ, Sun WZ, Oyang YJ, Fuh JL. Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: a population-based retrospective cohort study. *PloS one*. 2012 Nov 7;7(11): e49113.
- 44.43.- Young AH. More good news about the magic ion: lithium may prevent dementia. *The British Journal of Psychiatry*. 2011 May 1;198(5):336-7.
- 45.44.- Forlenza OV, de Paula VJ, Machado-Vieira R, Diniz BS, Gattaz WF. Does lithium prevent Alzheimer's disease? *Drugs & aging*. 2012 May 1;29(5):335-42.

¿PODRÍA ACTUAR EL TRASTORNO BIPOLAR COMO UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE DEMENCIA? REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

- 46.45.- Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 2007 Apr 1;190(4):359-60.
- 47.46.- Phiel CJ, Klein PS. Molecular targets of lithium action. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2001 Apr;41(1):789-813.
- 48.47.- Dunn N, Holmes C, Mullee M. Does lithium therapy protect against the onset of dementia? *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2005 Jan 1;19(1):20-2.
- 49.48.- Gerhard T, Devanand DP, Huang C, Crystal S, Olfson M. Lithium treatment and risk for dementia in adults with bipolar disorder: population-based cohort study. *The British Journal of Psychiatry*. 2015 Jul 1;207(1):46-51.
- 50.49.- Kessing LV, Søndergård L, Forman JL, Andersen PK. Lithium treatment and risk of dementia. *Archives of general psychiatry*. 2008 Nov 3;65(11):1331-5.