

Artículo de revisión

¿Supone el trastorno bipolar un factor de riesgo predisponente para el desarrollo de un síndrome demencial? Una revisión sistemática

Lidia López-Sánchez^a y Josep Deví-Bastida^{a,b,*}

^a Departamento de Psicología Clínica y de la Salud, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Barcelona, España

^b Instituto de Neuropsiquiatría y Adicciones (INAD), Centros Asistencia Dr. Emili Mira i López (CAEMIL-Recinto Torribera) - Parc de Salut Mar, Santa Coloma de Gramenet, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de noviembre de 2022

Aceptado el 3 de marzo de 2024

On-line el xxx

Palabras clave:

Trastorno bipolar

Demencia

Síndrome demencial

Deterioro cognitivo

Factor de riesgo

Revisión sistemática

R E S U M E N

Introducción: El trastorno bipolar y la demencia son entidades clínicas de gran repercusión y calado dentro de la comunidad psiquiátrica internacional. La demencia es una de las patologías más incapacitantes a nivel cognitivo, funcional, social y económico, y representa una de las principales enfermedades que más preocupación causan a la población mayor de 60 años. El objetivo consistió en explorar la posible existencia de una correlación entre el trastorno bipolar y la demencia, con el fin de conocer si el trastorno bipolar es un factor de riesgo predisponente para el desarrollo posterior de demencia en la vejez.

Desarrollo: Se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos PubMed, PsycInfo y Web of Science. Se acotó la búsqueda a artículos publicados entre los años 2000 y 2020. Se obtuvieron 1.708 artículos. Se eliminaron aquellos repetidos y no relacionados con el tema, quedando un total de 8 artículos que cumplían con los criterios de selección. Esta revisión sistemática se llevó a cabo de acuerdo con los criterios de la declaración PRISMA.

Conclusiones: Se encontró que el trastorno bipolar está asociado con una mayor probabilidad de presentar demencia en el futuro, siendo este resultado consistente en todos los estudios. Además, se halló que es un factor de riesgo de demencia independientemente de si el trastorno bipolar es de inicio temprano o tardío, que supone un riesgo mayor de demencia que la depresión y que implica un aumento del riesgo de mortalidad.

© 2024 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josep.devi@uab.cat (J. Deví-Bastida).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2024.03.001>

0034-7450/© 2024 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Is Bipolar Disorder a Predisposing Risk Factor for the Development of a Dementia Syndrome? A Systematic Review

A B S T R A C T

Keywords:

Bipolar disorder
Dementia
Dementia syndrome
Cognitive impairment
Risk factor
Systematic review

Introduction: Bipolar disorder and dementia are clinical entities of great impact and depth within the international psychiatric community, dementia being one of the most disabling pathologies at a cognitive, functional, social and economic level, representing one of the main diseases that most concern. It affects the population over 60 years of age. The objective was to explore the possible existence of a correlation between bipolar disorder and dementia, in order to know if bipolar disorder is a predisposing risk factor for the later development of dementia in old age.

Development: A search was carried out in the PubMed, PsycInfo and Web of Science databases. The search was limited to articles published between the years 2000 and 2020. 1708 articles were obtained. Those repeated and unrelated to the topic were eliminated, leaving a total of 8 articles that met the selection criteria. This systematic review was carried out according to the criteria of the PRISMA statement.

Conclusions: Bipolar disorder was found to be associated with a higher probability of presenting dementia in the future, this result being consistent in all studies. In addition, it was found to be a risk factor for dementia regardless of whether the bipolar disorder is early or late onset, to carry a higher risk of dementia than depression, and to carry an increased risk of mortality.

© 2024 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción.

El trastorno bipolar (TB) es un trastorno mental grave y crónico, caracterizado por una alteración del estado de ánimo, que atraviesa episodios de manía o hipomanía y episodios de depresión, acompañados de cambios en la actividad cognitiva, física y comportamental¹⁻³. Según la presencia de unos u otros episodios se distinguen diferentes tipos: el TB tipo I se caracteriza por la aparición de al menos un episodio maníaco; el TB tipo II, por la presencia de uno o más episodios de depresión mayor y al menos un episodio hipomaniaco, y el trastorno ciclotímico presenta períodos con síntomas depresivos y períodos con síntomas hipomaniacos, sin llegar a cumplirse los criterios para catalogar estos como episodios. La prevalencia de por vida del TB tipo I se estima en el 1%, y para el tipo II, en el 0,4%¹⁻³.

La demencia se caracteriza por el desarrollo de múltiples déficits cognitivos, presentándose deterioro en la memoria y al menos una de las siguientes alteraciones: afasia, apraxia, agnosia o alteración en la ejecución³⁻⁶. En el DSM-5³, el término «demencia» es sustituido por el término «trastorno neurocognitivo mayor». Según este último DSM, el significativo declive cognitivo no tiene por qué producirse necesariamente en la memoria sino en cualquier dominio cognitivo (atención, funciones ejecutivas, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidad perceptual motora o cognición social), y se considera si dichos déficits van acompañados o no de alteraciones del comportamiento. El hecho de que el déficit en memoria no sea imprescindible para el diagnóstico es algo que también aparece reflejado en la guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Neurología (SEN)⁵, puesto que

permite la detección de otras demencias diferentes de la enfermedad de Alzheimer (EA), en las que el déficit en memoria no es el protagonista del cuadro clínico. Aunque tanto el DSM-IV-TR como el DSM-5 señalan que dichos déficits cognitivos provocan una importante afectación en el funcionamiento del individuo^{3,4}, en el DSM-5 se especifica que los déficits interfieren en su autonomía, afectando como mínimo a la realización de las actividades instrumentales de la vida diaria. Por otro lado, puesto que el término «demencia», o «síndrome demencial», es el que continúa empleándose muy mayoritariamente en el ámbito clínico-asistencial, es el que se empleará también durante esta revisión^{2,4,5}.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la demencia afecta a nivel mundial a 50 millones de personas, registrándose cerca de 10 millones de casos nuevos cada año. Además, se prevé que el número total de personas con demencia alcance los 82 millones en 2030 y los 152 millones en 2050, triplicándose así la cifra actual⁶. Por este motivo es importante detectar cuáles son los factores de riesgo para su desarrollo.

Existe evidencia de que los pacientes con TB presentan deterioro cognitivo y de que dicho deterioro persiste incluso con recuperación sintomática. En varios metaanálisis realizados con el objetivo de identificar y cuantificar la magnitud de los déficits cognitivos en pacientes bipolares eutímicos en comparación con controles sanos, los resultados mostraron un patrón de deterioro en los dominios de atención, velocidad de procesamiento, memoria verbal, aprendizaje y funciones ejecutivas, incluyendo memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, control inhibitorio, fluidez verbal y abstracción, no atribuibles al CI premórbido⁷⁻⁹. Dichos déficits persistentes pueden afectar negativamente a la capacidad funcional y provocar un efecto negativo en el pronóstico global^{10,11}.

También se ha investigado acerca del funcionamiento cognitivo en pacientes con TB de inicio temprano en comparación con los de inicio tardío. En este sentido, Martino et al.¹² hallaron que los pacientes con TB de inicio tardío presentaban déficits cognitivos más graves y extensos que los de inicio temprano; estos últimos, en comparación con los controles sanos, obtuvieron un peor desempeño en memoria verbal y funciones ejecutivas, mientras que los de inicio tardío lo hicieron en prácticamente todos los dominios evaluados. Asimismo, Schouws et al.¹³ realizaron un estudio con el mismo objetivo, en el cual ambos grupos presentaron puntuaciones sustancialmente más bajas en la mayoría de las pruebas neuropsicológicas en comparación con el grupo control, y donde se observó también que el rendimiento del grupo de inicio tardío era peor respecto al funcionamiento psicomotor, la fluidez verbal y la flexibilidad mental en comparación con el de inicio temprano, concluyendo así que existen diferencias entre ambos grupos, pero que estas no son tan grandes como se sugiere con frecuencia y que, en términos de secuelas cognitivas, los resultados no parecen indicar dos tipos diferentes de trastornos¹³.

Por otro lado, los cambios a nivel neuroanatómico en el TB también han sido muy estudiados. Un metaanálisis halló una reducción significativa del volumen cerebral y del lóbulo prefrontal, así como un agrandamiento de los ventrículos laterales y del volumen del globo pálido en pacientes con TB en comparación con sujetos sanos¹⁴. Además, se han encontrado hiperintensidades en la materia blanca profunda¹⁵ y un exceso de lesiones de la sustancia blanca profunda en los lóbulos frontales¹⁶. Igualmente, el deterioro cognitivo se ha asociado con cambios funcionales, concretamente en la corteza prefrontal¹⁷.

Forlenza et al.¹⁸ han demostrado mediante el análisis del líquido cefalorraquídeo que el deterioro cognitivo en pacientes con TB no presenta la «firma biológica» de la EA, es decir, el depósito de amiloide y la hiperfosforilación de la proteína tau, planteando así que los mecanismos fisiopatológicos que conducen al deterioro cognitivo en el TB son distintos de los encontrados en la EA¹⁸. En consonancia con estos resultados, otra publicación halló que la EA no estaba asociada con el TB¹⁹.

Por otro lado, un estudio analizó cuáles son los factores de riesgo para el desarrollo de deterioro cognitivo en un grupo de pacientes con TB, hallando que la presencia de comorbilidades físicas más graves, un diagnóstico de TB tipo I y niveles educativos más bajos se asocian con una mayor probabilidad de presentar deterioro cognitivo leve (DCL) o demencia²⁰.

Otras publicaciones han señalado que el riesgo de desarrollar demencia en el TB parece aumentar con el número de episodios afectivos previos^{21,22}. Asimismo, Robinson y Ferrier²³ sugieren que una mayor disfunción neuropsicológica en pacientes con TB se relaciona con un peor curso previo de la enfermedad, concretamente con la cantidad de episodios sufridos, la cantidad de hospitalizaciones y la duración de la enfermedad.

Estos aspectos apoyan la hipótesis de la neuropresión en el TB, pero los datos acerca de la trayectoria longitudinal del deterioro cognitivo a lo largo del curso de la enfermedad son inconsistentes¹⁰. Gildengers et al.²⁴, según los resultados

de su estudio longitudinal, señalan que los adultos mayores con TB comparados con los sujetos sanos presentaban un peor desempeño cognitivo, y, con el tiempo, este disminuía más rápido de lo esperado según su edad y su educación. Por el contrario, el grupo de Schouws et al.^{25,26} concluyó en dos estudios que, aunque tanto en el inicio como en el seguimiento las personas con TB obtuvieron peores resultados en todas las medidas neuropsicológicas en comparación con los sujetos sanos, no presentaron un mayor deterioro después del seguimiento.

En este sentido, dos metaanálisis y una revisión sistemática evaluaron dicha hipótesis de neuropresión, concluyendo que con la evidencia disponible actualmente no se puede corroborar la hipótesis de la naturaleza progresiva de los déficits cognitivos en el TB²⁷⁻²⁹. Aunque las pruebas no respaldan la noción de que el deterioro cognitivo empeore con el progreso de la enfermedad, cabe destacar que los estudios presentan limitaciones y que los períodos de seguimiento utilizados son relativamente cortos para poder detectar tales cambios^{27,28,30}, por lo que, tampoco se puede concluir que los déficits son estables durante el curso de la enfermedad²⁸.

Otro aspecto importante respecto al deterioro cognitivo en el TB es si este conlleva un mayor riesgo de demencia. Es sabido que la depresión es un factor de riesgo para el desarrollo de esta^{31,32}. Pero respecto a si el TB también lo es, aunque en algunos artículos se exponga esta hipótesis como cierta, la verdad es que la mayoría citan siempre los estudios realizados por Kessing et al.^{33,34} para justificarlo, los cuales son bastante antiguos y presentan limitaciones^{27,32}. Además, en general, la mayoría de las publicaciones concluyen que se necesitan más estudios e investigaciones para aclarar la relación entre el TB y la demencia^{10,35}. Solo se han encontrado dos metaanálisis^{36,37} que concluyan que el TB es un factor de riesgo de demencia, por lo que parece necesario revisar la bibliografía científica actual con el objetivo de ver si hay nuevas publicaciones que estudien dicha relación, para verificar si la hipótesis de que el TB aumenta el riesgo de demencia es cierta y comprobar si se obtiene el mismo resultado o no, que en los dos metaanálisis anteriores.

El objetivo del presente trabajo consistió en realizar una revisión sistemática (RS) de la literatura actual para responder a la pregunta de si el TB puede suponer un factor de riesgo predisponente de la demencia; es decir, si las personas con un diagnóstico de TB presentan un mayor riesgo de desarrollar un síndrome demencial en la vejez en comparación con los sujetos sin dicho diagnóstico. En nuestro trabajo, inicialmente se realizó una búsqueda en Cochrane, donde encontramos los dos mencionados metaanálisis anteriores, sobre si el TB es un factor de riesgo para el desarrollo de demencia, y decidimos continuar adelante con nuestra RS por los siguientes motivos:

- Respecto al metaanálisis de Diniz et al. (2017)³⁶, han pasado suficientes años como para que tenga sentido realizar una nueva RS sobre el tema, y añadimos además un mayor número de artículos y más actualizados.
- En cuanto al de Velosa et al. (2020)³⁷, aunque se trata de un metaanálisis reciente que cuenta con criterios de inclusión más específicos, hemos descartado de nuestra RS 5 estudios que no están enfocados al objetivo de esta, así como

también hemos incorporado 2 estudios más recientes sobre el tema, que Velosa et al. no incluyen, pues son de 2020.

En nuestro estudio valoramos la posibilidad de realizar también un metaanálisis, aunque finalmente lo descartamos tras indagar si determinadas variables que se contemplaban en los diferentes estudios (sexo, consumo de sustancias, si diferenciaban entre TB I y TB II, si diferenciaban entre ciclotimia y TB, si presentaban pluripatología o determinadas comorbilidades médicas, etc.), de una forma u otra, permitían o no llevar a cabo de forma significativa dicho metaanálisis, encontrando que no todas esas variables eran contempladas en todos los estudios, con lo que dicho metaanálisis al respecto hubiese aportado poco, puesto que no existía un número exigible estadísticamente significativo como para llevárselo a cabo (algunos estudios contemplaban determinadas variables —aportando datos significativos para poder realizar un metaanálisis sobre una variable en concreto— y otros no, o sencillamente algunos estudios no detallaban determinadas variables); así y todo, como RS (sin metaanálisis) pensamos que también aportamos alguna información adicional a la de los estudios de Diniz et al.³⁶ y de Velosa et al.³⁷

Material y métodos

Esta RS se llevó a cabo siguiendo los criterios de la guía Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)³⁸.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva de estudios potencialmente relevantes sobre el TB y el riesgo de demencia. Dicha búsqueda bibliográfica se efectuó en las bases de datos PsycInfo, Pubmed y Web of Science. Se utilizaron los siguientes descriptores/palabras clave y se emplearon las pautas de escritura y los tesauros propios de cada base de datos, resultando las siguientes estrategias de búsqueda:

- PsycInfo: (DE«Bipolar Disorder») AND (DE«Dementia»).
- Pubmed: («Bipolar Disorder»[MeSH] OR «Cyclothymic Disorder»[MeSH]) AND («Dementia»[MeSH]).
- Web of Science: (Bipolar disorder OR Bipolar I OR Bipolar II OR Cyclothymic disorder OR Cyclothymia) AND Dementia.

Inicialmente el total de artículos obtenidos fue de 1.708 (PsycInfo n=253, Pubmed n=535, Web of Science n=920). En cada una de estas búsquedas se limitó el idioma a inglés o español, incluyendo todos los artículos publicados hasta septiembre de 2020 (la búsqueda bibliográfica se realizó en septiembre de 2020). Posteriormente se eliminaron los 331 resultados duplicados y se realizó un primer cribado analizando el título y el resumen de los 1.377 restantes. De esta manera se excluyeron 1.343 resultados por no cumplir los criterios establecidos de inclusión y se preseleccionaron 34 para revisarlos a texto completo. Después de analizar los artículos a texto completo, 26 de ellos fueron excluidos por no cumplir tampoco los criterios de inclusión. Finalmente se incluyeron 8 estudios (6 estudios de cohorte y 2 estudios de

casos y controles) en la RS. Todo este proceso de selección se puede observar en el algoritmo del procedimiento de selección de artículos que se muestra en el diagrama de flujo (detalles de la estrategia de búsqueda) que aparece en la figura 1.

Criterios de selección de estudios y evaluación de la calidad

Para la selección o exclusión de los resultados de la búsqueda se usaron los siguientes criterios de inclusión:

1. Tipo de publicación: solo se consideraron las publicaciones originales completas de estudios de cohorte y de casos controles, con presencia de grupo control o comparación, publicadas en revistas científicas de impacto (JCR y/o SJR), teniendo en cuenta la posición y el cuartil que ocupaba la revista en el ranking de su especialidad.
2. Estudios disponibles a texto completo, donde el idioma de publicación fuese inglés o español.
3. Estudios rigurosos metodológicamente, que presentaban datos originales con la existencia de diagnósticos de TB y de demencia, y que relacionaban el TB y la demencia en términos de riesgo.
4. Estudios donde el desarrollo de la demencia es posterior al TB (diagnóstico de TB antes de un diagnóstico de demencia).
5. Índice de validez elevada (estudios que fuesen generalizables), realizado mediante el instrumento para la lectura crítica y la evaluación de estudios descrito por Berra et al.³⁹, evaluando mediante este la calidad de los artículos seleccionados (tabla 1).
6. Tamaño de la muestra estadísticamente significativa, seleccionando aquellos estudios con una muestra suficientemente grande en cada uno de los grupos definidos que permita comparar los resultados entre ellos y obtener unas conclusiones que podrían generalizarse a la población objeto de estudio.
7. El empleo de instrumentos psicométricos de valoración cognitiva en los sujetos de la muestra, para determinar su afectación cognitiva.
8. Argumentación coherente de los resultados encontrados (tanto positivos como negativos), donde los artículos detallasen con precisión los resultados obtenidos mediante la metodología utilizada y que además sus conclusiones estuviesen en sintonía con todo lo mencionado en los resultados, haciendo mención también a las posibles limitaciones.
9. Pertinencia de sus referencias bibliográficas: todos los artículos debían fundamentar su introducción en bibliografía científica, referenciando el DSM, el CIE, la OMS o artículos redactados por otros autores y que tuviesen relación con el objeto de estudio.

Y los siguientes criterios de exclusión:

1. Estudios cuyos datos no estén disponibles.
2. Estudios que no proporcionen índices de riesgo entre los trastornos.
3. Estudios centrados en solo un tipo de demencia específico.
4. Revisiones de la literatura, metaanálisis e informes de casos o estudios de caso único.

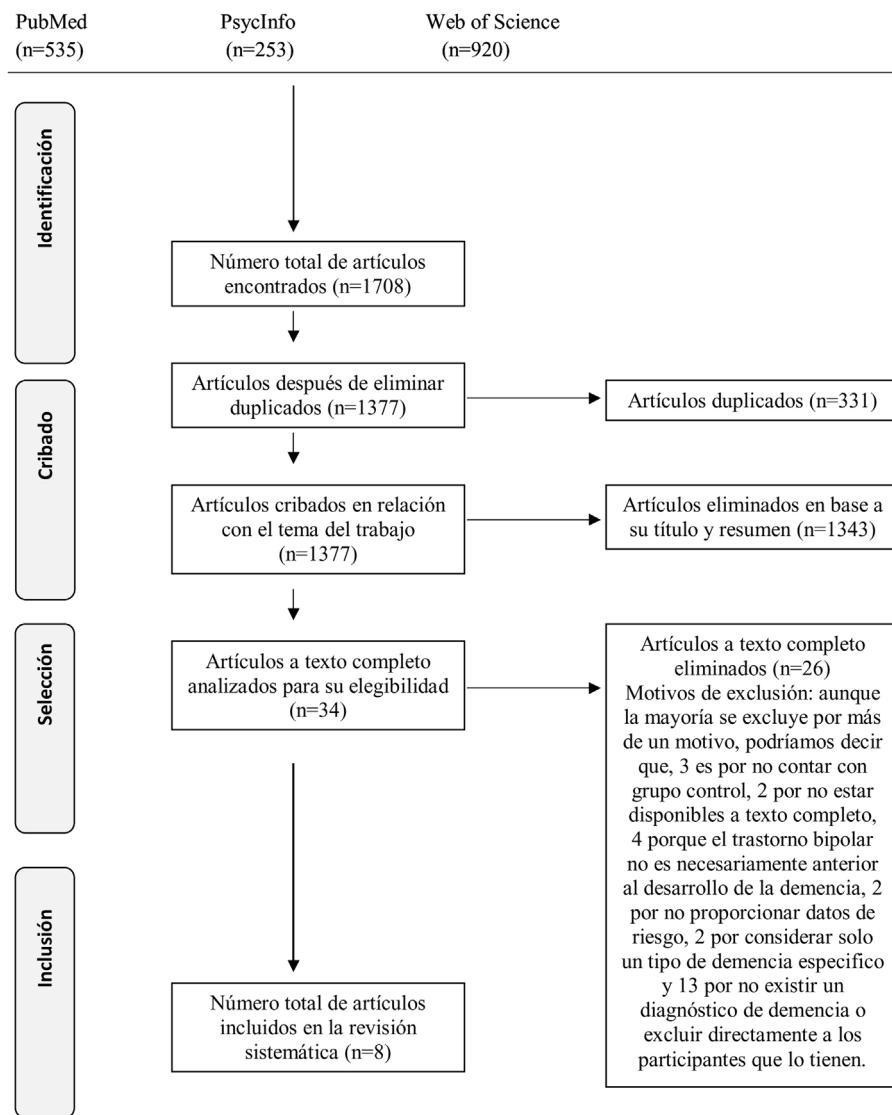


Figura 1 – Procedimiento de selección de artículos para la revisión sistemática.

5. Estudios en los que la demencia se consideró como comorbilidad y no como resultado.

En el proceso de selección, los textos completos de los estudios que parecían cumplir los criterios de selección preespecificados fueron examinados y evaluados para su inclusión por parte de los dos integrantes del presente trabajo. Los dos autores revisamos de forma independiente todos los resúmenes y artículos para evaluar si el estudio cumplía con los criterios de inclusión de la revisión sistemática. La calidad de los artículos se evaluó ([tabla 1](#)) mediante el «Instrumento para la lectura crítica y la evaluación de estudios epidemiológicos transversales» de Berra et al. (2008)³⁹. Las dudas y las discrepancias entre los autores se resolvieron mediante discusión en el equipo de investigación hasta llegar a un consenso. Una vez leídos y analizados los artículos, se llevó a cabo la extracción de datos y se procedió a analizar y describir detalladamente los resultados. Los dos investigadores participamos en el proceso de extracción de datos. Extrajimos: autoría, año

de publicación, país donde se realizó el estudio, objetivos del estudio, tipo (diseño) del estudio, muestra y base de datos de donde se extrajo, criterios diagnósticos y principales resultados (período de seguimiento, total por grupos [n], evento por grupos [n] y riesgo).

Como consideraciones éticas, se tuvieron en cuenta también los artículos 5 (solidez de la fundamentación científica) y 24 (no desacreditación de los estudios realizados por otros profesionales) del Código Deontológico del Colegio Oficial de Psicología de Cataluña⁴⁰.

Resultados

En la presente RS se han incluido 8 estudios^{19,34,41-46}. De estos, 6 son estudios de cohorte y 2 son estudios de casos y controles. En la [tabla 2](#) se detallan las características de cada estudio. Los datos «Total, por grupos (n)» y «Evento, por grupos (n)» del estudio de Almeida et al. (2018)⁴⁵ no representan el número de personas que desarrollan demencia durante el seguimiento,

Tabla 1 - Evaluación de la calidad de los estudios seleccionados utilizando el «instrumento de evaluación de la calidad» de Berra et al.³⁹

Autores y año	A1	B2	B3	B4	B5	B6	C7	C8	C9	C10	D11	D12	D13	D14	E15	E16	E17	E18	F19	F20	F21	G22	G23	G24	G25	G26	H27	Validad interna	Validad global			
Ahearn et al. (2020)	4	4	3	0	4	3	4	4	3	4	X	3	X	4	0	3	4	4	4	4	3	4	4	2	2	4	Alta	Alta				
Lin et al. (2020)	3	4	4	4	0	0	4	4	4	X	3	X	3	4	4	4	3	2	4	3	3	4	3	2	4	Media	Media					
Almeida et al. (2018)	3	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	2	3	3	2	3	2	4	Media	Media					
Almeida et al. (2016)	4	4	4	4	3	4	3	4	4	4	4	3	3	3	3	4	3	4	4	4	3	4	4	3	3	3	3	3	Alta	Alta		
Chen et al. (2015)	4	4	4	3	3	2	4	4	3	4	4	3	3	4	3	3	3	4	4	4	4	4	4	3	3	3	X	3	Alta	Alta		
Zilkens et al. (2014)	4	4	4	3	3	4	3	3	4	3	3	4	3	3	4	3	3	4	3	3	3	3	3	3	2	4	Alta	Alta				
Wu et al. (2013)	4	4	3	3	4	3	3	4	3	4	3	3	3	4	3	3	3	4	4	4	4	4	3	3	3	4	3	3	4	Alta	Alta	
Kessing et al. (2003)	4	4	2	0	4	4	4	3	4	3	4	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	3	3	3	4	3	3	4	Alta	Alta

1: mal; 2: regular; 3: bien; 4: muy bien; 0: no se aplica; X: no está informado.

sino que representan el número de los que ya la tenían al inicio y que después se excluyen para los análisis (no da el número de cuantos la desarrollan en el seguimiento).

En dicho estudio de Almeida et al.⁴⁵, utilizando el sistema de enlace de datos de Australia Occidental realizaron una investigación transversal y posteriormente un estudio de cohorte prospectivo. La muestra estaba formada por 38.173 hombres mayores, de los cuales 250 tenían TB. Clasificaron a estos últimos según dos puntos de corte diferentes (50 y 60 años) para definir el TB de inicio tardío. Los resultados mostraron que la prevalencia de varias morbilidades médicas era mayor entre los hombres con TB, siendo diagnosticados más frecuentemente de diabetes, enfermedades cardiovasculares, respiratorias crónicas, gastrointestinales, trastorno por consumo de alcohol y demencia, a excepción del cáncer y de las enfermedades renales, que tenían una prevalencia similar al resto de la población. En general, no encontraron diferencias significativas en la distribución de las comorbilidades entre los hombres con TB temprano y tardío, con la excepción de las enfermedades cardiovasculares, que fueron más frecuentes en hombres con inicio temprano. Después de un periodo de seguimiento medio de 12,8 años ($\pm 5,3$), las personas con TB presentaron un mayor riesgo de desarrollar demencia que el resto de la población, independientemente de la edad de inicio (inicio < 50 años, HR: 3,46, IC 95%: 2,41, 4,95; inicio \geq 50 años, HR: 2,26, IC 95%: 1,76-2,90; inicio < 60 años, HR: 2,31, IC 95%: 1,77-3,01; inicio \geq 60 años, HR: 2,99, IC 95%: 2,17-4,12). Por otro lado, el riesgo de mortalidad asociado al TB fue de 1,50 (IC 95%: 1,33-1,70) y no hubo diferencias según la edad de inicio. Pero sí hubo diferencias respecto a las causas, donde el suicidio (cuando se dio) ocurrió exclusivamente entre aquellos con inicio de la enfermedad antes de los 60 años, y la muerte por un accidente también fue más frecuente en el grupo de inicio temprano, mientras que las muertes asociadas a accidentes cerebrovasculares o a otra enfermedad cerebral fueron más frecuentes en el grupo de inicio tardío.

En cuanto a Ahearn et al.⁴¹, en su estudio de cohorte longitudinal utilizaron el Almacén de Datos Corporativos (Corporate Data Warehouse [CDW]) de la Administración de Salud de Veteranos (Veterans Health Administration [VHA]) de Estados Unidos. El CDW incluye información sobre la atención de pacientes hospitalizados y ambulatorios, así como fechas de servicio y diagnósticos clínicos. En la cohorte se incluyeron 3.648.852 individuos, identificando los autores a todos los veteranos que recibieron atención de la VHA en 2004 y 2005 sin un diagnóstico de demencia, que estaban vivos y que tenían entre 18 y 100 años a fecha de 1 de enero de 2006. Las personas se clasificaron como con TB, esquizofrenia o ninguna afección según los diagnósticos en 2004-2005, evaluándose también la incidencia de demencia durante un máximo de 10 años (2006-2015). Los resultados indicaron que las tasas de incidencia (IRR) para la demencia fueron de 2,92 para aquellos pacientes con esquizofrenia y de 2,26 para aquellos pacientes con TB, en comparación con los pacientes VHA sin ninguna afección. Los autores concluyeron que se objetivó un mayor riesgo de demencia entre las personas con esquizofrenia o TB, incluso después de que los análisis controlaran las condiciones médicas comórbidas generales. Además, destacaron que la prevención de la demencia en estas poblaciones es fundamental e incluye el manejo de con-

Tabla 2 – Resumen de las características principales de los estudios de la revisión sistemática

Autores (año) y país	Objetivo	Tipo de estudio	Base de datos	Muestra	Criterios diagnósticos	Período de seguimiento	Total, por grupos (n)	Evento, por grupos (n)	Variables	Conclusión	Riesgo
Ahearn et al. (2020) Estados Unidos	Examinar el riesgo de desarrollar demencia entre pacientes veteranos con TB o esquizofrenia	Cohorte	CDW: Almacén de datos corporativos de la administración de salud para veteranos	n = 3.648.852 Edad: 18-100 años (93% hombres, 7% mujeres)	CIE-9MC CIE-10	10 años	Control: 341.984 TB: 82.633	Desarrollo demencia: Control: 277.162 En TB: 7.039	Trastorno bipolar, esquizofrenia, demencia Otras variables: litio y condiciones de salud comórbidas	Se constató mayor riesgo de demencia entre aquellos con esquizofrenia o trastorno bipolar, incluso después de análisis controlados por condiciones médicas generales comórbidas. Se destaca la importancia de la prevención de demencia en estas poblaciones, incluyendo el manejo de condiciones de salud comórbidas que pueden aumentar el riesgo de demencia y la elección cuidadosa de medicamentos que no aumenten el riesgo cardiovascular. El litio puede ser un factor protector en la prevención de la demencia en el trastorno bipolar	IRR: 2,66, IC 95%: 2,20-2,31
Lin et al. (2020) Taiwán	Investigar el riesgo de demencia en el TB	Cohorte	NHIRD: Base de datos del seguro nacional de salud de Taiwán	n = 102.657 Edad: 45-80 años (45,9% hombres, 54,1% mujeres)	CIE-9MC	2 años mínimo	Control: 82.140 TB: 20.535	Desarrollo demencia: Control: 710 TB = 1412	Trastorno bipolar, demencia, efectos de los episodios maníacos mixtos y depresivos sobre el riesgo de demencia posterior. Otras variables: edad y sexo	Las personas con trastorno bipolar, tenían un mayor riesgo de demencia en la vejez, en comparación con los que no presentaban TB. Los episodios maníacos/mixtos, así como los episodios depresivos, se identificaron como factores de riesgo de demencia. La mayor gravedad y el mayor número de recaídas del TB, estarían correlacionados con un mayor riesgo de demencia a posteriori	HR: 7,52, IC 95%: 6,86-8,25

Tabla 2 –(continuación)

Autores (año) y país	Objetivo	Tipo de estudio	Base de datos	Muestra	Criterios diagnósticos	Período de seguimiento	Total, por grupos (n)	Evento, por grupos (n)	Variables	Conclusión	Riesgo
Almeida et al. (2018) Australia	Examinar el riesgo de demencia y muerte según la edad de inicio del TB	Cohorte	WADLS: Sistema de enlace de Datos de Australia Occidental. Y censo electoral Australia	n = 38.173 Edad: 65-85 años (media 72,5 años) (100% hombres)	CIE-8 CIE-9 CIE-10	Hasta 17,6 años	Control: 37.923 TB: 250	Desarrollo demencia: Control: 383 TB: 20	Trastorno bipolar. Otras variables: edad, enfermedades médicas, demencia, muerte y causas	La prevalencia de varias morbilidades médicas fue mayor en el trastorno bipolar, el cual se asoció con mayor riesgo de demencia y muerte, con independencia de la edad de inicio. La muerte por suicidio y accidentes fue más frecuente en el grupo de inicio temprano, mientras que los accidentes cerebrovasculares o enfermedades cerebrales los fueron en el de inicio tardío	EOBD: HR: 3,46, IC 95%: 2,41-4,95 LOBD: HR: 2,26, IC 95%: 1,76-2,9
Almeida et al. (2016) Australia	Investigar el riesgo de demencia y muerte en adultos con TB	Cohorte	WADLS: Sistema de enlace de Datos de Australia Occidental. Y censo electoral Australia	n = 37.768 Edad: 65-85 años (media 72,5 años) (100% hombres)	CIE-8 CIE-9 CIE-10	Hasta 13 años	Control: 37.512 TB: 256	Desarrollo demencia: Control: 4.860 TB: 65	Variable exposición: trastorno bipolar. Resultados de interés: demencia y muerte. Otras variables: consumo de alcohol, de sustancias, edad y duración del trastorno bipolar	El diagnóstico de trastorno bipolar se asoció con más del doble de riesgo de desarrollar demencia y con un 50% de aumento de riesgo de mortalidad. Lo cual no era atribuible a la edad o abuso de sustancias. Además, el riesgo de demencia era mayor tanto en el trastorno bipolar reciente como de larga duración	HR: 2,30, IC 95%: 1,80-2,94
Chen et al. (2015) Taiwán	Investigar el riesgo de desarrollo de demencia en pacientes con DM o TB	Cohorte	NHIRD: Base de datos del seguro nacional de salud de Taiwán	n = 4.582 Edad: > 55 años (35,8% hombres, 64,2% mujeres)	CIE-9MC	3 años mínimo	Control: 2.291 TB: 345	Desarrollo demencia: Control: 133 TB: 92 Demencia	Depresión mayor o trastorno bipolar.	La depresión mayor y el trastorno bipolar se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar demencia en la edad adulta en comparación con los controles. Y los pacientes con trastorno bipolar presentaron un riesgo 87% mayor de demencia en comparación con los pacientes con depresión mayor	HR: 5,58, IC 95%: 4,26-7,32

Tabla 2 – (continuación)

Autores (año) y país	Objetivo	Tipo de estudio	Base de datos	Muestra	Criterios diagnósticos	Período de seguimiento	Total, por grupos (n)	Evento, por grupos (n)	Variables	Conclusión	Riesgo
Zilkens et al. (2014) Australia	Examinar el impacto de antecedentes psiquiátricos y médicos en el desarrollo de demencia	Casos y controles	WADLS: Sistema de enlace de Datos de Australia	n = 27.136 Edad: 65-84 años (43,4% hombres, 56,6% mujeres)	CIE-8 CIE-9 CIE-9MC CIE-10	No	Control: 13.568 Demencia: 13.568	TB anterior: 59 Control: 9 Demencia: 59	Resultado: demencia. Exposición a factores de riesgo: trastornos psiquiátricos y enfermedades médicas	La depresión, el trastorno de ansiedad, el trastorno bipolar, la esquizofrenia y el trastorno de dependencia alcohólica en la mitad de la vida son factores de riesgo para el desarrollo de demencia en la vejez	OR: 4,71, IC 95%: 2,29-9,65
Wu et al. (2013) Taiwán	Investigar en pacientes con TB el riesgo de desarrollar demencia	Casos y controles	NHIRD: Base de datos del seguro nacional de salud de Taiwán	n = 64.804 Edad media: 74,1 años (49,4% hombres, 50,6% mujeres)	CIE-9MC	No	Control: 55.500 Demencia: 9.304	TB anterior: 136 Control: 136 Demencia: 127	Demencia. Variables exposición: trastorno bipolar. Variables confusión: enfermedades médicas	Los sujetos con trastorno bipolar presentan mayor riesgo de demencia, incluso después de controlar los factores de confusión. Este riesgo es mayor tanto en hombres como en mujeres y tanto en el desarrollo de demencia temprana como no temprana	OR: 4,07, IC 95%: 3,08-5,37
Kessing et al. (2003) Dinamarca	Evaluar si pacientes con DM o TB tienen mayor riesgo de demencia en comparación con otras enfermedades crónicas	Cohorte	DPCR: The Danish Psychiatric Central Register DNHR: The Danish National Hospital Register	n = 164.277 Edad: > 15 años	CIE-8	Sí	Control OA: 81.380 TB: 2.007	Desarrollo demencia: Control OA: 895 TB: 38	Demencia y trastornos afectivos. Otras variables: osteoartritis y diabetes	El riesgo de recibir un diagnóstico de demencia aumentó no solo en el período posterior al inicio de un trastorno unipolar o bipolar, sino que también se mantuvo elevado a largo plazo. El deterioro cognitivo encontrado en pacientes con trastornos afectivos no es consecuencia de factores psicológicos o sociales relacionados con vivir con una enfermedad crónica (diabetes y/o osteoartritis). El estudio aumenta la evidencia de que puede haber una asociación directa entre el trastorno afectivo y la demencia sin ningún trastorno cerebral intermitente; en concreto, este puede ser el caso del trastorno unipolar (depresión única y recurrente) y del trastorno bipolar	HR: 3,38, IC 95%: 2,39-4,79

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades (ediciones 8, 9 y 10); CIE-9MC: Clasificación Internacional de Enfermedades edición 9 Modificación Clínica; DM: depresión mayor; EOBD: Early Onset Bipolar Disorder; HR: hazard ratio; IRR: Incidence Rate Ratio [cociente de la tasa de incidencia]; LOBD: Late Onset Bipolar Disorder; OA: osteoartritis; OR: odds ratio; TB: trastorno bipolar.

diciones de salud comórbidas que pueden aumentar el riesgo de demencia y la elección cuidadosa de medicamentos que no aumenten el riesgo cardiovascular, así como también que el litio puede suponer un tratamiento protector en la prevención de la demencia en el TB (tal y como objetivan Velosa et al.³⁷).

En el otro estudio de cohorte longitudinal de Almeida et al.⁴⁶ se incluyeron 37.768 hombres, de los cuales 256 tenían un diagnóstico de TB al comienzo del estudio, y se investigó cuántos desarrollaron demencia y cuántos fallecieron durante un periodo de 13 años. La demencia se desarrolló en el 13% ($n = 4.925$) de los participantes y en el 25,4% ($n = 65$) de los hombres con TB, encontrando que el riesgo de demencia era el doble en el TB (HR: 2,58, IC 95%: 2,02-3,30), y este resultado no era atribuible a la edad ni a antecedentes de consumo de sustancias o de alcohol. Además, investigaron la asociación entre la duración del TB y el riesgo de demencia, hallando que este era mayor tanto para los hombres con diagnóstico reciente (menos de 5 años) (HR: 3,23, IC 95%: 2,03-5,14) como para los de larga duración (más de 15 años) (HR: 3,09, IC 95%: 2,16-4,43), en comparación con el resto de participantes. Respecto a la mortalidad, el diagnóstico de TB se asoció con un aumento del 50% de riesgo de muerte (HR: 1,51, IC 95%: 1,28-1,77); más concretamente, se asoció de manera significativa con un incremento del suicidio, accidentes, neumonía o gripe y enfermedades del hígado y del sistema digestivo.

En cuanto al estudio de Chen et al.⁴³, estos autores realizaron un estudio de cohorte longitudinal utilizando la base de datos de investigación del seguro de salud nacional de Taiwán. Incluyeron 2.291 pacientes con trastornos del estado de ánimo (1.946 con depresión mayor y 345 con TB) y 2.291 controles, y evaluaron el riesgo de desarrollar demencia durante un seguimiento de tres años. Los pacientes con TB y con depresión presentaron una mayor incidencia de demencia comparados con el grupo control (15,76 vs 11,99 vs 3,80, 1.000 años-persona, $p < 0,001$) y una edad menor de diagnóstico de demencia ($67,82 \pm 7,13$ vs $69,76 \pm 7,68$ vs $70,93 \pm 8,12$ años, $p < 0,001$). Asimismo, tenían una prevalencia significativamente mayor de trastornos relacionados con el alcohol, de trastorno por uso de sustancias, de trastornos cerebrovasculares y de cardiopatía isquémica. Después de ajustar los datos demográficos y las comorbilidades psiquiátricas y médicas, encontraron que el TB (HR: 5,58, IC 95%: 4,26-7,32) y la depresión mayor (HR: 3,02, IC 95%: 2,46-3,70) se relacionaron con un mayor riesgo de desarrollar demencia en comparación con el grupo de control. Además, los pacientes con TB se asociaron con un riesgo un 87% mayor de demencia (HR: 1,87, IC 95%: 1,48-2,37) en comparación con aquellos con depresión mayor.

El estudio de casos y controles realizado por Zilkens et al.¹⁹ utilizando el sistema de enlace de datos de Australia tuvo como objetivo investigar el impacto de la exposición en la mediana edad a una variedad de trastornos psiquiátricos y afecciones médicas asociadas con demencia en la vejez. Se incluyeron 13.568 casos de demencia (65-84 años) y sus controles elegidos al azar comparables en edad y sexo. Además de estar presentes durante la mediana edad, los factores de riesgo debían documentarse al menos 10 años antes del diagnóstico de demencia, es decir, existía un claro espacio temporal entre la exposición al factor de riesgo y el desarrollo de demencia,

para garantizar que se tratase de un factor de riesgo y no fuese prodrómico. Primero exploraron los factores de riesgo para todos los casos de demencia y, posteriormente, por subtipo de demencia. Los trastornos psiquiátricos más documentados fueron la depresión, seguida de la ansiedad, el síndrome de dependencia del alcohol, el trastorno del espectro de la esquizofrenia y, por último, el TB (0,1% controles vs 0,4% casos). Todas las categorías de factores de riesgo de la mediana edad se asociaron con un aumento significativo de probabilidad de desarrollar demencia (OR: 6,56, IC 95%: 3,25-13,20 para el TB). Despues de controlar la influencia de varios factores de riesgo médicos conocidos, la depresión, la esquizofrenia y el abuso del alcohol fueron predictores significativos e independientes de demencia con inicio entre los 65 y los 79 años, mientras que el TB (OR: 4,71, IC 95%: 2,29-9,65) y el trastorno de ansiedad lo fueron para las edades de 65 a 84 años. Respecto a los diferentes subtipos de demencia, encontraron que la probabilidad de desarrollar demencia inespecífica tenía un perfil muy similar al de toda la demencia (OR: 6,25, IC 95%: 2,23-18,36 para el TB). En cambio, la EA se asoció con depresión, esquizofrenia y dependencia del alcohol, pero no con el TB ni con el trastorno de ansiedad. Además, ningún control de demencia vascular tenía antecedentes de TB o esquizofrenia.

En otro de los estudios que utilizó un subconjunto de datos derivados de los datos de investigación del seguro nacional de salud de Taiwán, Wu et al.⁴² realizaron un estudio de casos y controles para evaluar en pacientes con TB el riesgo de desarrollar demencia, para ver si existía una diferencia en cuanto al sexo y ver si presentaban también una etapa presenil o de inicio precoz. Se incluyeron 9.304 sujetos con demencia y 55.500 controles, e identificaron 127 con TB. El 1,23% de los pacientes con demencia y el 0,21% de los controles tenían un diagnóstico previo de TB. En comparación con los controles, los pacientes con demencia tenían una prevalencia significativamente mayor de comorbilidades médicas examinadas y de visitas ambulatorias y hospitalizaciones. Despues de controlar estos factores de riesgo como variables de confusión, los sujetos con TB presentaron un riesgo de demencia cuatro veces mayor que los controles (OR: 4,07, IC 95%: 3,08-5,37). Posteriormente, en ausencia de una definición consensuada de periodo prodrómico, establecieron y analizaron por separado cinco intervalos prodrómicos diferentes, excluyendo para ello a los sujetos correspondientes. Igualmente, encontraron que el riesgo de demencia en el TB era mayor que en los controles en los diferentes periodos de latencia (OR: 3,89, IC 95%: 2,91-5,20 durante un año; OR: 3,58, IC 95%: 2,62-4,90 por dos años; OR: 3,82, IC 95%: 2,72-5,37 por tres años; OR: 4,15, IC 95%: 2,69-6,39 por cinco años), siendo los resultados consistentes en los cinco intervalos prodrómicos. Además, hubo un mayor riesgo de desarrollo de demencia tanto en hombres (OR: 4,01, IC 95%: 2,53-6,35) como en mujeres (OR: 4,55, IC 95%: 3,07-6,73), así como también un mayor riesgo de desarrollar tanto demencia presenil (OR: 3,77, IC 95%: 1,78-8,01) como demencia senil (OR: 4,57, IC 95%: 3,28-6,35) en comparación con el grupo control.

En cuanto a Lin et al.⁴⁴, realizaron un estudio de cohorte longitudinal utilizando la base de datos de investigación del seguro nacional de salud de Taiwán, con el objetivo de describir de forma específica cómo varía el riesgo de demencia según los diferentes patrones del TB y aclarar aún más los efectos de los episodios maníacos/mixtos y depresivos sobre

el riesgo de demencia posterior. Incluyeron 20.535 personas de 45 a 80 años con TB y 82.140 comparaciones pareadas por edad y sexo se inscribieron y siguieron hasta diciembre de 2011 en Taiwán. Se identificaron aquellos que desarrollaron demencia (códigos ICD-9-CM: 290.0-290.4, 294.1-294.2, 331.0-331.2) durante el período de seguimiento. Encontraron que el TB se asoció con un mayor riesgo de demencia incidente (HR: 7,52, IC 95%: 6,86-8,25), y que una mayor frecuencia de episodios maníacos/mixtos ($>2/año$: HR: 4,50, IC 95%: 3,50-5,79; 1-2/año: HR: 3,17, IC 95%: 2,31-4,36) y depresivos ($>2/año$: HR: 7,84, IC 95%: 5,93-10,36); 1-2/año: HR: 2,93, IC 95%: 2,05-4,19) se asociaron con un mayor riesgo de demencia incidente, concluyendo que los pacientes con TB tenían un mayor riesgo de demencia en la edad adulta, que la mayor frecuencia de episodios maníacos/mixtos y depresivos del TB se relacionó con el riesgo de demencia, y que la función cognitiva debe ser monitoreada cuidadosamente en los ancianos con TB, especialmente en aquellos con episodios afectivos frecuentes.

Para finalizar este apartado de resultados, Kessing et al.³⁴ realizaron un estudio de cohorte longitudinal utilizando los registros nacionales psiquiátricos y somáticos de todos los pacientes hospitalizados en Dinamarca, con el objetivo de investigar si los pacientes con trastorno afectivo unipolar o bipolar tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia en comparación con pacientes con otras enfermedades crónicas. Incluyeron 164.277 pacientes (2.007 con manía, 11.741 con depresión, 81.380 con osteoartritis y 69.149 con diabetes, según el diagnóstico, en la primera alta hospitalaria). Encontraron que los pacientes con trastorno afectivo unipolar o bipolar tenían mayor riesgo de recibir un diagnóstico de demencia que los pacientes con artrosis o diabetes. Indicaron que las diferencias de edad y de género y el efecto del abuso de alcohol o de drogas no explican estas asociaciones, y concluyeron que los pacientes con trastorno afectivo unipolar o bipolar parecían tener mayor riesgo de desarrollar demencia en comparación con pacientes con otras enfermedades.

Discusión

En base al análisis de los diferentes estudios podemos afirmar que el TB está asociado con una mayor probabilidad de presentar demencia, ya que este resultado es consistente en todos ellos, especificándose el momento en que se ha desarrollado la demencia y el TB y estableciendo un margen temporal entre ambos trastornos (todos los estudios incluidos han tenido en consideración este aspecto, siendo el diagnóstico de TB previo al desarrollo de demencia y objetivando que el TB puede resultar un factor de riesgo predisponente de la demencia).

Por ejemplo, el estudio de Zilkens et al.¹⁹ estableció que el TB tenía que ser diagnosticado al menos 10 años antes, para así garantizar que se trataba de un factor de riesgo. En la misma línea, otro estudio⁴² estableció 5 intervalos distintos, que iban desde los 6 meses a los 5 años, encontrando que el riesgo de desarrollar demencia era consistente en todos ellos, confirmándose la hipótesis de que el TB es un factor de riesgo predisponente para el desarrollo de demencia en la vejez. Estos resultados están en consonancia con el metaanálisis de Diniz et al.³⁶, el cual concluye que el TB se asocia con un riesgo significativamente mayor de demencia. Asimismo,

este hallazgo es consistente con los estudios publicados por Kessing et al.³⁴ realizados empleando datos de registros nacionales de Dinamarca, en los que hallaron que los pacientes previamente hospitalizados con TB presentaban un riesgo mayor de demencia en comparación con la población general³³ o con la población con osteoartritis o diabetes³⁴.

En relación con la cuestión de si el riesgo de desarrollar demencia difiere entre el TB de inicio temprano y el de inicio tardío, un estudio⁴⁵ encontró que la edad de inicio del TB parecía tener un impacto insignificante en la modulación del riesgo. En la misma línea, otra investigación de la revisión⁴⁶ detectó que el riesgo de demencia era mayor tanto para los hombres con diagnóstico reciente (menos de 5 años) como para los pacientes de larga duración (más de 15 años) en comparación con el resto⁴⁶. En consecuencia, el riesgo de desarrollar demencia no parece estar influenciado por la edad de inicio del trastorno.

Por otro lado, el estudio de Chen et al.⁴³ encontró que el riesgo de desarrollar demencia en el TB era un 87% mayor en comparación con la depresión mayor. Igualmente, en otro estudio¹⁹, aunque no realizaron directamente esta comparación, las estimaciones de riesgo de demencia eran superiores en el TB que en la depresión mayor. Esto está en consonancia con una RS sobre el riesgo de demencia en los trastornos del estado de ánimo³², que concluía que tanto la depresión mayor como el TB se asociaban con un mayor riesgo de demencia y que, a pesar de las pocas estimaciones de riesgo disponibles para la demencia en el TB, todas eran superiores que las de la depresión, sugiriendo así un riesgo aún mayor de demencia.

En cuanto a si el TB se asocia con mayor riesgo de EA, un estudio⁴⁴ encontró que los sujetos con EA en comparación con los controles presentaban tasas más altas de diagnóstico de TB. Por el contrario, otro de los artículos¹⁹ halló que el TB no se relacionaba significativamente con la EA, concordando este último con parte de la literatura existente, ya que se ha encontrado que los mecanismos fisiopatológicos que conducen al deterioro cognitivo en el TB son distintos de los encontrados en la EA¹⁸.

En lo que respecta al hallazgo de que el TB aumenta el riesgo de mortalidad, dos estudios^{45,46} exponen que el TB aumenta un 50% el riesgo de muerte y que este aumento es independiente de la edad de inicio del TB⁴⁵. Respecto a las causas de muerte, cabe destacar que ambos estudios señalan que el TB se asocia con un riesgo de suicidio muy elevado^{45,46}, y que este ocurre únicamente entre los pacientes con TB de inicio temprano⁴⁵. Del mismo modo, un metaanálisis sobre el suicidio en el TB mostró que una de las variables significativamente asociadas al suicidio era un inicio de la enfermedad más temprano⁴⁷.

Es necesario considerar una serie de limitaciones importantes del presente estudio. Son pocos los artículos encontrados que traten sobre el tema en cuestión, y tres de los estudios incluidos presentan una calidad metodológica media. Además, en dos de los estudios^{45,46} el 100% de los participantes eran hombres, por lo que no está claro si sus hallazgos son igualmente aplicables a mujeres. A pesar de esto, uno de los estudios⁴² analizó específicamente si existían diferencias en cuanto al sexo en el riesgo de desarrollo de demencia, sin encontrarlas, ya que tanto hombres como mujeres

presentaban un riesgo predisponente de desarrollo de demencia por igual.

Por otro lado, dos estudios^{45,46}, por la información disponible en la base de datos empleada, no incluyeron como casos a personas con diagnóstico de TB que estuvieron en contacto con los servicios de salud antes de los 35 años, pero no más tarde. Con todo, como ellos mismos exponen⁴⁶, cabe señalar que la naturaleza crónica y recurrente del TB probablemente aseguró la identificación en una etapa posterior.

Otro aspecto destacable es que todos los estudios incluidos en la RS utilizan bases de datos para la selección de la muestra y la recolección de datos sobre la misma. El empleo de estas puede presentar limitaciones, como la falta de control del método utilizado para obtener la información y el procedimiento de diagnóstico de las enfermedades. En contraposición, el empleo de bases de datos permite que los estudios no dependan de autoinformes, evitando así el sesgo de memoria por parte de los informantes y llegar a una muestra mucho mayor y más representativa de la población.

También es necesario destacar que los diferentes estudios han empleado distintos criterios diagnósticos al utilizar diferentes versiones de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), incluso dentro de un mismo estudio, lo cual puede comportar ciertas diferencias entre los participantes incluidos en la muestra. Además, tal y como expone la SEN, la pérdida de memoria debería tener el mismo valor que el resto de funciones cognitivas y que los cambios de personalidad y conducta, para así ampliar la detección de otras demencias no menos importantes que la EA⁴. Por tanto, puesto que un requisito del diagnóstico de demencia en la CIE es la presencia de deterioro en la memoria, esto ha podido provocar una muestra subdiagnosticada de personas con otros tipos de demencia.

Asimismo, otra limitación de la RS es que hay ciertos aspectos que influyen en el desarrollo de demencia que no se tuvieron en cuenta en los estudios, como es el nivel educativo, el socioeconómico o el número de episodios sufridos²⁰⁻²³. De igual manera, tampoco se tuvo en consideración en los estudios (excepto en el de Ahearn et al.⁴¹) la influencia de la medicación, y hay estudios que exponen que el tratamiento con litio a largo plazo puede tener efectos neuroprotectores, contribuyendo así a prevenir la demencia^{11,37,41,48-50}, aunque este aspecto respaldaría aún más la asociación entre el TB y la demencia.

Cabe destacar que el hecho de que el TB suponga un mayor riesgo para el desarrollo de demencia no es un argumento que apoye la hipótesis de neuroprogresión²⁷, puesto que no implica que todos los sujetos con TB vayan a desarrollar demencia, sino que este grupo presenta un riesgo más alto de padecerla en comparación con la población sin el trastorno, por lo que la hipótesis de neuroprogresión, al presentar resultados contradictorios²⁷⁻²⁹, es algo que aún tiene que seguir investigándose. Otra línea interesante de investigación futura sería la realización de investigaciones para abordar si el TB se asocia o no con el desarrollo de un subtipo específico de demencia.

Además, de esta RS se desprenden diferentes implicaciones prácticas. Por un lado, debido a la gran prevalencia mundial de demencia y su esperado aumento⁶ en los próximos años, la detección de los factores de riesgo es importante para desarrollar estrategias de prevención y tratamiento para

hacer frente a dicha problemática⁴¹. También, los resultados de la RS justifican la necesidad de un control de los síntomas cognitivos en la población con TB para asegurar un diagnóstico temprano de demencia, así como su prevención y tratamiento⁴¹, sin olvidar que, debido al elevado riesgo de mortalidad por suicidio en esta población, es de gran importancia la elaboración de planes para su prevención.

Como conclusión, aunque son pocos los artículos encontrados que traten sobre el tema en cuestión, y pese a sus limitaciones, con los datos disponibles podemos afirmar que el TB es un factor de riesgo predisponente para el desarrollo de un síndrome demencial en la vejez. También que parece ser un factor de riesgo de demencia, independientemente de si el TB es de inicio temprano o tardío, implicando un aumento del riesgo de mortalidad, además de implicar probablemente un riesgo de demencia mayor que la depresión.

Financiación

Este estudio no ha sido financiado.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar el material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:[10.1016/j.rcp.2024.03.001](https://doi.org/10.1016/j.rcp.2024.03.001).

BIBLIOGRAFÍA

- National Institute for Clinical Excellence (NICE). Bipolar disorder: Assessment and bipolar disorder: Assessment and management. Clinical guideline. 2018 [consultado 11 Ene 2020]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/cg185
- World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Albany, NY, EE.UU.: World Health Organization (WHO); 1992.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. DSM-V. American Psychiatric Association; 2013.
- López J, Agüera L. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. Psicogeriatría. 2015;5:3-14.
- Sociedad Española de Neurología. Guía oficial de práctica clínica en Demencia. Madrid: Ediciones SEN; 2018.
- Organización Mundial de la Salud. Demencia. Organización Mundial de la Salud. 2019 [consultado 16 Ene 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
- Torres IJ, Boudreau VG, Yatham LN. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: A meta-analysis. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2007;17-26.
- Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. J Affect Disord. 2006;93:105-15.

9. Bourne C, Aydemir Ö, Balanzá-Martínez V, Bora E, Brissos S, Cavanagh JT, et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: An individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* 2013;128:149–62.
10. Cipriani G, Danti S, Carlesi C, Cammisuli DM, di Fiorino M. Bipolar disorder and cognitive dysfunction: A complex link. *J Nerv Ment Dis.* 2017;205:743–56.
11. Forlenza OV, Aprahamian I. Cognitive impairment and dementia in bipolar disorder. *Front Biosci (Elite Ed).* 2013;5:258–65.
12. Martino DJ, Strejilevich SA, Manes F. Neurocognitive functioning in early-onset and late-onset older patients with euthymic bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28:142–8.
13. Schouws SN, Comijs HC, Stek ML, Dekker J, Oostervink F, Naarding P, et al. Cognitive impairment in early and late bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009;17:508–15.
14. Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, Lawrie SM, Ebmeier KP, McIntosh AM. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: Meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2009;195:194–201.
15. Kempton MJ, Geddes JR, Ettinger U, Williams SC, Grasby PM. Meta-analysis, database, and meta-regression of 98 structural imaging studies in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65:1017–32.
16. Lloyd AJ, Moore PB, Cousins DA, Thompson JM, McAllister VL, Hughes JH, et al. White matter lesions in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;120:481–91.
17. Alonso-Lana S, Goikolea JM, Bonnin CM, Sarró S, Segura B, Amann BL, et al. Structural and functional brain correlates of cognitive impairment in euthymic patients with bipolar disorder. *PLoS One.* 2016;11, e0158867.
18. Forlenza OV, Aprahamian I, Radanovic M, Talib LL, Camargo MZ, Stella F, et al. Cognitive impairment in late-life bipolar disorder is not associated with Alzheimer's disease pathological signature in the cerebrospinal fluid. *Bipolar Disord.* 2016;18:63–70.
19. Zilkens RR, Bruce DG, Duke J, Spilsbury K, Semmens JB. Severe psychiatric disorders in mid-life and risk of dementia in late-life (age 65–84 years): A population based case-control study. *Curr Alzheimer Res.* 2014;11:681–93.
20. Belvederi Murri M, Respino M, Proietti L, Bugiani M, Pereira B, d'Amico E, et al. Cognitive impairment in late life bipolar disorder: Risk factors and clinical outcomes. *J Affect Disord.* 2019;257:166–72.
21. 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? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75:1662–6.
22. Cardoso T, Bauer IE, Meyer TD, Kapczinski F, Soares JC. Neuroprogression and cognitive functioning in bipolar disorder: A systematic review. *Curr Psychiatry Rep.* 2015;17:75.
23. Robinson LJ, Ferrier IN. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: A systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disord.* 2006;8:103–16.
24. Gildengers AG, Mulsant BH, Begley A, Mazumdar S, Hyams AV, Reynolds III CF, et al. The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2009;11:744–52.
25. Schouws SN, Comijs HC, Dols A, Beekman AT, Stek ML. Five-year follow-up of cognitive impairment in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2016;18:148–54.
26. Schouws SN, Stek ML, Comijs HC, Dols A, Beekman AT. Cognitive decline in elderly bipolar disorder patients: A follow-up study. *Bipolar Disord.* 2012;14:749–55.
27. Strejilevich SA, Samamé C, Martino DJ. The trajectory of neuropsychological dysfunctions in bipolar disorders: A critical examination of a hypothesis. *J Affect Disord.* 2015;175:396–402.
28. Samamé C, Martino DJ, Strejilevich SA. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: A meta-analytic study. *J Affect Disord.* 2014;164:130–8.
29. Bora E, Özerdem A. Meta-analysis of longitudinal studies of cognition in bipolar disorder: Comparison with healthy controls and schizophrenia. *Psychol Med.* 2017;47:2753–66.
30. Kessing LV, Andersen PK. Evidence for clinical progression of unipolar and bipolar disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135:51–64.
31. Deví Bastida J, Puig Pomés N, Jofre Font S, Fetscher Eickhoff A. La depresión: un predictor de demencia [Depression: A predictor of dementia]. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2016;51:112–8.
32. Da Silva J, Gonçalves-Pereira M, Xavier M, Mukauetova-Ladinska EB. Affective disorders and risk of developing dementia: Systematic review. *Br J Psychiatry.* 2013;202:177–86.
33. Kessing LV, Olsen EW, Mortensen PB, Andersen PK. Dementia in affective disorder: A case-register study. *Acta Psychiatr Scand.* 1999;100:176–85.
34. Kessing LV, Nilsson FM. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord.* 2003;73:261–9.
35. Piecinni A, Marazziti D, Callari A, Franceschini C, Veltri A, Bartolommei N, et al. Bipolar disorder and dementia: A close link. *Clin Neuropsychiatry J Treat Eval.* 2015;12:27–36.
36. Diniz BS, Teixeira AL, Cao F, Gildengers A, Soares JC, Butters MA, et al. History of bipolar disorder and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2017;25:357–62.
37. Velosa J, Delgado A, Finger E, Berk M, Kapczinski F, de Azevedo Cardoso T. Risk of dementia in bipolar disorder and the interplay of lithium: A systematic review and meta-analyses. *Acta Psychiatr Scand.* 2020;141:510–21.
38. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097.
39. Berra S, Elorza-Ricart JM, Estrada MD, Sánchez E. Instrumento para la lectura crítica y la evaluación de estudios epidemiológicos transversales [A tool (corrected) for the critical appraisal of epidemiological cross-sectional studies]. *Gac Sanit.* 2008;22:492–7.
40. Col·legi Oficial de Psicologia de Catalunya (COPC). Codi Deontològic del Col·legi Oficial de Psicologia de Catalunya. Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya (DOGC). Enero 2015; 6799(1):[20p] [consultado 2 Dic 2020]. Disponible en: https://www.copc.cat/adjuntos/adjunto_188/v/Codi%20deontol%C3%B2gic%20del%20COPC.pdf?tm=1524062657
41. Ahearn EP, Szymanski BR, Chen P, Sajatovic M, Katz IR, McCarthy JF. Increased risk of dementia among veterans with bipolar disorder or schizophrenia receiving care in the VA Health System. *Psychiatr Serv.* 2020;71:998–1004.
42. Wu KY, Chang CM, Liang HY, Wu CS, Chia-Hsuan Wu E, Chen CH, et al. Increased risk of developing dementia in patients with bipolar disorder: A nested matched case-control study. *Bipolar Disord.* 2013;15:787–94.
43. Chen MH, Li CT, Tsai CF, Lin WC, Chang WH, Chen TJ, et al. Risk of subsequent dementia among patients with bipolar disorder or major depression: A nationwide longitudinal study in Taiwan. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16:504–8.
44. Lin SH, Cheng CM, Tsai SJ, Tsai CF, Bai YM, Su TP, et al. A population-based nationwide longitudinal study of bipolar disorder with incident dementia in Taiwan. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020;28:530–41.

45. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Older men with bipolar disorder: Clinical associations with early and late onset illness. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018;33:1613–9.
46. Almeida OP, McCaul K, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Risk of dementia and death in community-dwelling older men with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2016;209:121–6.
47. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, Moreno H, Turecki D, Reis GC, et al. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2015;17:1–16.
48. Kessing LV, Forman JL, Andersen PK. Does lithium protect against dementia? *Bipolar Disord*. 2010;12:87–94.
49. 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. *Br J Psychiatry*. 2015;207:46–51.
50. Kessing LV, Søndergård L, Forman JL, Andersen PK. Lithium treatment and risk of dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:1331–5.