

Javier Santabàrbara<sup>1,2,3</sup>  
Beatriz Villagrasa<sup>4</sup>  
Patricia Gracia-García<sup>5,6</sup>

# ¿La depresión aumenta el riesgo de demencia? Meta-análisis actualizado de estudios prospectivos

<sup>1</sup>Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM). Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid, España

<sup>3</sup>Instituto de Investigación Sanitaria, IIS-Aragón, Zaragoza, España

<sup>4</sup>Área de Psicogeriatría. Benito Menni CASM. Sant Boi del Llobregat, Barcelona, España

<sup>5</sup>Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>6</sup>Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología. Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

**Objetivo.** Realizar un meta-análisis actualizado de estudios prospectivos que evalúen la asociación entre la depresión y el riesgo de demencia.

**Metodología.** Se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed para identificar estudios publicados desde enero de 2014 hasta marzo del 2019. Se seleccionaron estudios prospectivos con seguimiento mínimo de 1 año; evaluación de la depresión y ausencia de demencia y deterioro cognitivo leve (DCL) al inicio del estudio. Calculamos el riesgo relativo combinado (RR) mediante un modelo de efectos aleatorios, y la fracción de demencia poblacional atribuible (FAP) a la depresión.

**Resultados.** Ocho cohortes fueron incluidas. Obtuvimos una asociación estadísticamente significativa entre la depresión y el riesgo de demencia, con un RR global de 1,63 (IC 95%: 1,30-2,04), y una FAP de 9,0% (IC 95%: 4,5%-14,1%).

**Conclusiones.** La depresión se asocia con un aumento de riesgo de demencia en este meta-análisis.

**Palabras clave:** Demencia, Depresión, Factor de Riesgo, Meta-análisis

*Actas Esp Psiquiatr 2020;48(4):169-80*

## Does depression increase the risk of dementia? Updated meta-analysis of prospective studies

**Background.** Our primary aim was to conduct an update meta-analysis of prospective studies investigating the association between depression and dementia risk.

Correspondencia:

Beatriz Villagrasa Blasco

Área Psicogeriatría. Benito Menni CASM

C/ Dr. Pujades, 38

08830- Sant Boi de Llobregat (Barcelona)

Correo electrónico: beavibla@gmail.com

**Methods.** We searched Pubmed database to identify all relevant papers published from January 2014 to March 2019. Prospective studies with a minimum follow-up period of 1 year, baseline depression assessment, absence of dementia or mild cognitive impairment at baseline were selected. We calculated pooled relative risks (RR), with a random effect model, as well as compute population attributable fraction (PAF) of dementia due to depression.

**Results.** Eight cohorts were included. A statistically significant association between depression and dementia risk, with a pooled RR of 1.63 (95% CI: 1.30-2.04), and a PAF of 9.0% (95% CI: 4.5%-14.1%), were found.

**Conclusions.** Depression is associated with an increased risk of dementia in this meta-analysis.

**Keywords:** Dementia, Depression, Risk Factor, Meta-Analysis

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de depresión a nivel mundial se estima en torno al 4,4%, y se incrementa con la edad, estimándose que la depresión afecta en torno a un 7% de las personas mayores de 60 años<sup>1</sup>. El impacto de la depresión en los años de vida ajustados por discapacidad es mayor que en cualquier otro trastorno mental<sup>2</sup>.

La prevalencia de la demencia se incrementa de forma exponencial a partir de los 65 años y es presumible que, a consecuencia del envejecimiento poblacional y el aumento en la esperanza de vida, el número de casos aumente en las próximas décadas<sup>3</sup>. En muchas ocasiones, depresión y demencia ocurren de forma simultánea. Sin embargo, la naturaleza de la relación entre ellas no está todavía elucidada.

En el *World Alzheimer Report*<sup>4</sup> de 2014 se realizó una revisión sistemática acerca de la depresión como factor de riesgo de demencia. Seleccionaron 12 estudios longitudinales, de los cuales 8 formaron parte de un meta-análisis que, adicionalmente, incluyó los estudios de un meta-análisis previo<sup>5</sup>. La media de seguimiento fue de 5 años (rango: 2-17 años). El principal resultado fue que los sujetos con síntomas depresivos al inicio del estudio tenían un riesgo dos veces mayor de presentar demencia en el seguimiento (OR:1,97; IC 95%: 1,67-2,32). No encontraron diferencias significativas cuando se estratificó el análisis por duración del seguimiento; pero la asociación entre depresión y demencia incidente tendía a ser más débil cuando la duración del seguimiento era más larga. Este resultado es consistente con los hallazgos reportados por Mirza et al.<sup>6</sup> quienes realizaron varios análisis estadísticos para distintos intervalos de tiempo de seguimiento y encontraron un mayor riesgo de demencia en sujetos con depresión cuando los periodos de seguimiento eran cortos o intermedios (duración hasta 10 años), pero sin un aparente efecto posterior.

Sin embargo, estos meta-análisis<sup>4,5</sup> cuentan con limitaciones a nivel metodológico, como la heterogeneidad a la hora de clasificar los casos y los no-casos de depresión y la combinación de resultados basados en instrumentos diagnósticos diferentes, que utilizan tanto medidas continuas de sintomatología depresiva como clasificaciones categóricas<sup>7</sup>.

En un intento de minimizar estas limitaciones, Cherbuin et al.<sup>7</sup> realizaron un meta-análisis, en el que se incluyeron estudios longitudinales prospectivos, realizando análisis independientes usando diferentes puntos de corte específicos de instrumentos validados para el diagnóstico de la depresión, como es el caso de la CES-D (*Centre of Epidemiological Studies Depression Scale*). En este estudio, la depresión clínicamente relevante se asoció con un incremento de riesgo de demencia del 80-100%, mientras que la depresión más leve se asoció con un aumento aproximado del riesgo de 60-70%.

De acuerdo con las limitaciones señaladas por Cherbuin et al.<sup>7</sup>, y para homogenizar resultados en base a un diagnóstico de depresión clínicamente significativa, nuestro equipo llevó a cabo una revisión sistemática con meta-análisis<sup>8</sup> que incluía los estudios prospectivos de cohorte publicados sobre la asociación entre depresión diagnosticada con criterios GMS-AGECAT<sup>9</sup> y el riesgo de demencia global y Enfermedad de Alzheimer (EA) en mayores. Según los resultados de este meta-análisis, los sujetos con depresión clínicamente significativa tienen un 54% y 50% más de riesgo demencia global y EA en la evolución, respectivamente, con una fracción poblacional de demencia del 8,6% y del 10,8% atribuible la depresión, respectivamente. Según un posterior meta-análisis realizado por nuestro equipo de investigación<sup>10</sup>, el riesgo de EA para la depresión clínicamente significativa llegaba a

duplicarse (RR: 2,01; IC 95%: 1,70-2,39) cuando a los criterios GMS-AGECAT eran añadidos criterios clínicos estandarizados como DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) o CIE (*Clasificación Internacional de las Enfermedades*), elevándose la fracción atribuible poblacional al 16,3%.

Sin embargo, hemos advertido una creciente aparición de trabajos en los últimos años que valoran la asociación entre depresión, evaluada mediante instrumentos y escalas validadas, y el riesgo de demencia, consideramos pertinente actualizar la evidencia disponible para dilucidar la naturaleza de esta relación.

## METODOLOGIA

Este meta-análisis siguió las directrices PRISMA<sup>11</sup> para realizar y reportar revisiones sistemáticas y meta-análisis.

### Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en la base de datos *PubMed*, que brinda una amplia cobertura de publicaciones biomédicas publicadas en todo el mundo, con la siguiente estrategia: [*Depression AND Dementia AND (cohort studies OR incidence)*], limitando la búsqueda al periodo comprendido entre enero de 2014 y marzo de 2019, debido a la existencia de una revisión previa que cubre el periodo anterior<sup>7</sup>.

### Selección de los estudios

Después de revisar las referencias, se seleccionaron los estudios para la extracción y el análisis de datos con base en los siguientes criterios: 1) Diseño longitudinal con un seguimiento de al menos 1 año; 2) Diagnóstico de depresión en el inicio del estudio o previo al mismo; 3) Ausencia de deterioro cognitivo al inicio del estudio (demencia o deterioro cognitivo leve); 4) Investiga la asociación entre depresión y demencia global; 5) Incluye medidas resumen como riesgo relativo (RR), *hazard ratio* (HR) o *subdistribution hazard ratio* (SHR) con sus correspondientes intervalos de confianza y ajustados al menos por edad. Se descartaron revisiones sistemáticas, narrativas y meta-análisis.

### Evaluación de la calidad metodológica

Para la evaluación de la calidad metodológica se utilizó la Escala Newcastle-Ottawa (NOS)<sup>12</sup>, específica para estudios de cohortes, destinada a evaluar el riesgo de sesgo de cada estudio seleccionado para su inclusión en el meta-análisis. Se trata de una escala sobre nueve puntos que realiza una evaluación cualitativa a través de tres categorías: selección

de muestra, comparabilidad y resultados. Se asignaron puntuaciones de 0-3, 4-6 y 7-9 para los estudios de baja, moderada y alta calidad metodológica, respectivamente.

## Extracción de datos

Los siguientes datos fueron extraídos de los estudios que finalmente fueron seleccionados: País donde se desarrolla el estudio, tamaño de la muestra en estudio, edad media de los participantes y porcentaje de mujeres, número de casos prevalentes de depresión, número de casos incidentes de demencia, escala usada para medir o definir la depresión, criterios de identificación de casos de demencia, variables de ajuste, longitud del seguimiento y medidas de asociación ajustadas (RR, HR o SHR).

Cuando los datos no estaban disponibles, se contactó con los autores para tratar de obtenerlos.

## Meta-análisis

Todos los análisis se llevaron a cabo con el *software* STATA (version 10.0; College Station, TX, USA). Todos los valores *p* reportados fueron de dos colas, con un nivel de significación de 0,05, salvo que se indique lo contrario.

## Tamaño del efecto

Utilizamos el Riesgo Relativo (RR) como medida de asociación común entre los estudios seleccionados, considerando el HR y SHR como equivalentes, como se ha demostrado para eventos poco frecuentes como la demencia<sup>13,14</sup>. Para cada estudio incluido en el meta-análisis, se extrajo la medida de riesgo informada para la demencia y su intervalo de confianza del 95%, priorizando aquellas provenientes de los modelos con mayor nivel de ajuste en relación a variables sociodemográficas y médicas. Posteriormente, dicha medida de riesgo fue transformada logarítmicamente y su error estándar fue calculado a partir del intervalo de confianza del 95%.

## Modelo estadístico

Posteriormente, se agruparon todos los estudios en una medida de riesgo global utilizando un modelo de efectos aleatorios<sup>15</sup>, que son más apropiados que los modelos de efectos fijos cuando el número de estudios incluidos en el meta-análisis es escaso (<10)<sup>16</sup>.

Se calculó el estadístico *d* de Cohen para documentar diferencias en el riesgo de demencia según exposición a la depresión. Este coeficiente mide la magnitud del efecto

cuando las diferencias encontradas no alcanzan la significación estadística. La magnitud del efecto del RR se clasificó como "pequeña" ( $\approx 0,2$ ), "moderada" ( $\approx 0,5$ ) o "grande" ( $\approx 0,8$ )<sup>14</sup>.

## Análisis de la heterogeneidad

Para describir la heterogeneidad entre estudios se utilizó la *Q* de Cochran, así como el cálculo del estadístico *I*<sup>2</sup> con su intervalo de confianza del 95%, como se recomienda cuando el número de estudios es pequeño<sup>17</sup>. Si el *valor p* estaba por debajo de 0,10 en la prueba *Q* y/o el índice *I*<sup>2</sup> era superior al 75%, el análisis agrupado se consideró significativamente heterogéneo<sup>18</sup>.

## Análisis de sensibilidad

Un análisis de sensibilidad fue efectuado con el fin de evaluar si la magnitud del efecto resumen estaba sesgada por el efecto de cualquier estudio individual. Dicho análisis fue realizado excluyendo los estudios uno por uno y comparando la magnitud del efecto global resultante (*leave-one-out method*).

## Evaluación del sesgo de publicación

El sesgo de publicación fue determinado mediante el método de la *N* "de seguridad" de Orwin<sup>19</sup>, pues con menos de 10 estudios el gráfico de embudo puede resultar engañoso<sup>20</sup> y las pruebas de Begg y Egger tienen poco poder discriminativo (potencia estadística)<sup>21</sup>. Este método determina el número de estudios con resultados nulos (RR=1) que sería necesario incorporar a nuestro meta-análisis para obtener una magnitud del efecto global no significativa.

## Meta-regresión

Se llevaron a cabo meta-regresiones univariadas para identificar fuentes potenciales de heterogeneidad a través de los estudios incluidos en la estimación del riesgo relativo global, examinando las variables de edad media inicial, porcentaje de mujeres, duración del seguimiento y calidad metodológica.

## Fracción Atribuible Poblacional (FAP)

La proporción poblacional de demencia atribuible a la depresión fue estimada mediante el cálculo de la FAP<sup>22</sup>, definida como la proporción del riesgo de demencia que se hubiera evitado si la exposición (depresión en este caso concreto) se eliminara, asumiendo una relación causal entre

ambas y estimaciones carentes de sesgos. Para estimar la FAP, se realizó el siguiente cálculo<sup>23</sup>:  $[p*(RR-1)/(1+p*(RR-1))]*100$ , donde "RR" representa el riesgo relativo combinado (obtenido a partir de nuestro meta-análisis) de demencia asociado a la depresión y "p" representa la proporción de sujetos expuestos a la depresión (calculada combinando las prevalencias de los estudios incluidos mediante un meta-análisis con un modelo de efectos aleatorios). El intervalo de confianza para la FAP fue calculado mediante el método de sustitución<sup>24</sup>.

## RESULTADOS

### Estrategia de búsqueda

En la búsqueda inicial se obtuvieron un total de 1521 referencias bibliográficas. Tras realizar la lectura del título y del resumen, 41 artículos fueron seleccionados para su lectura a texto completo. Tras su lectura, 8 artículos cumplieron los criterios de inclusión. De los 33 excluidos, 6 fueron revisiones, 13 no aportaban medidas de asociación, 1 de ellos contenía datos duplicados en otro estudio, 6 no analizaban riesgo de demencia global (focalizados en subtipos), 2 de ellos no incluían el diagnóstico de depresión al inicio del estudio y 5 de ellos utilizaron muestras no comunitarias (Figura 1).

### Características de los estudios incluidos

La tabla 1 resume las características de los estudios incluidos. Los 8 estudios seleccionados incluyen un total de 2.476.454 individuos, la mayoría de los estudios comprendían poblaciones mayores de 50 años, a excepción de Singh-Manoux et al.<sup>25</sup>, con rango de edad al inicio del estudio de 35 a 55 años. Así, del resto, el rango de edades medias oscila entre 58,5<sup>26</sup> y 78,3 años<sup>27</sup>. Todos los estudios incluyen población de ambos sexos, a excepción del estudio de Almeida et al.<sup>28</sup> que sólo incluyó varones.

La población seleccionada en los estudios se basa en muestras de población general. El lugar de origen de estas muestras incluye un amplio rango de países: Reino Unido<sup>25, 29</sup>, Estados Unidos<sup>27</sup>, México<sup>30</sup>, Japón<sup>31</sup>, Australia<sup>28</sup>, Taiwan<sup>32</sup> y Dinamarca<sup>26</sup>. El tiempo medio de seguimiento oscila desde 2<sup>31</sup> hasta 27 años<sup>25</sup>.

En relación a los instrumentos utilizados para el diagnóstico de depresión, 3 estudios se basan en la escala GDS-15<sup>27,28,31</sup>, 2 estudios utilizan la escala CES-D<sup>25,29</sup>, un estudio utiliza el ítem depresión del NPI-Q<sup>30</sup> y los dos estudios restantes se basan en los criterios diagnósticos de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE), utilizando registros poblacionales<sup>26,32</sup>. Tan sólo un estudio utiliza medidas continuas<sup>27</sup> para el diagnóstico de depresión y el resto categóricas.

Destacar que, aunque algunos estudios emplean la misma escala sintomática para medir la depresión como variable categórica, los puntos de corte que definen la presencia de depresión difieren entre ellos (tabla 1).

En el caso del diagnóstico de demencia global, la mayoría de los estudios utilizan criterios internacionales estandarizados: CIE-10<sup>25,26,28,31</sup>, CIE-9<sup>32</sup> o DSM-IV<sup>27,30</sup>. Un estudio emplea un cuestionario basado en síntomas referidos por el informador (*Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly, IQCODE*)<sup>29</sup>.

En cuanto a los resultados (tabla 1), a excepción de un estudio<sup>25</sup>, el resto encuentra una asociación significativa entre depresión y riesgo de demencia, a pesar de la variabilidad en las variables de ajuste incluidas en los análisis, los instrumentos diagnósticos de depresión y el periodo de seguimiento. Cabe señalar que, a diferencia del resto de estudios incluidos, el único que no encuentra una asociación significativa entre el diagnóstico de depresión y la incidencia de demencia en el seguimiento<sup>25</sup> se basa en población adulta joven al inicio del estudio (35-55 años) y tiene un periodo de seguimiento medio de 27 años. No obstante, cuando los autores realizan un subanálisis para la asociación entre depresión y demencia en los últimos 11 años de seguimiento, cuando los individuos de la cohorte tienen 70 años de edad media, encuentran una asociación significativa entre ambas variables, con un incremento de riesgo de demencia superior al doble para los sujetos que cumplen criterios de depresión (CES-D>16).

### Evaluación de la calidad de los estudios

Las evaluaciones del riesgo de sesgos de los estudios incluidos en el meta-análisis se muestran en la tabla 2. Siete estudios presentaban una elevada calidad metodológica y, por tanto, un bajo riesgo de sesgos (7-9 puntos)<sup>25-30,32</sup> y uno suponía un riesgo intermedio (6 puntos)<sup>31</sup> según la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios de cohortes.

### Estimación del efecto de la depresión en el riesgo de demencia global

Las estimaciones individuales de los estudios, así como la estimación combinada para la incidencia de demencia global según depresión se encuentran representadas en la Figura 2. Todas las estimaciones del RR estaban por encima de la unidad (significativas en 6 cohortes), siendo el RR combinado de 1,63 (IC 95%: 1,30-2,03;  $p<0,001$ ). Esto indica que los casos de depresión tuvieron un riesgo 63% mayor de demencia que aquellos libres de depresión, de forma estadísticamente significativa. Siendo, además, este efecto de magnitud aproximadamente "moderada" ( $d$  de Cohen=0,4).

**Tabla 1** | Características y resultados de los estudios incluidos en el meta-análisis (n=8)

Estudio	País	Número de participantes	Edad basal (años), media (DE)	Mujeres, n (%)	Tiempo de seguimiento (años), media (DE)/ mediana (RIQ)	Instrumento medición de depresión (punto de corte)	Instrumento diagnóstico de demencia	Casos incidentes de demencia, n (%)	Medida de asociación (IC 95%) (análisis estadístico)	VARIABLES de ajuste
Acosta et al. <sup>30</sup>	México	n=1.355	73,2 (6,4)	1144 (62,7)	3,0 (3,0-3,2)	NPI-Q	DSM-IV	129 (9,5)	RR=1,4 (1,0-2,0) (regresión de Poisson)	Edad, sexo, nivel educativo, Deterioro cognitivo leve. Otros síntomas psiquiátricos
Almeida et al. <sup>28</sup>	Australia	n=4.922	77,2 (3,7)	0 (0)	8,9 (NR)	GDS-15 (7+)	CIE-10	903 (18,3)	SHR=1,5 (1,2-2,0) (modelo de riesgos competitivos)	Edad, historia de diabetes e ictus.
Chen et al. <sup>32</sup>	Taiwan	n=4.237	65,4 (7,5)	2.744 (64,7)	Máx: 13	CIE-9 (Depresión mayor)	CIE-9	322 (7,8)	HR=3,02 (2,46-3,70) (regresión de Cox)	Demográficos* (urbanización, ingresos) comorbilidades psiquiátricas (alcohol y otras sustancias) y médicas (HTA, dislipemia, diabetes, cardiopatía isquémica, enf. cerebrovasculares, EPOC, TCE)
Ezzati et al. <sup>27</sup>	EE UU	n=1.219	78,3 (5,3)	756 (62,0)	4,4 (3,5)	GDS-15 (continuo)	DSM-IV	132 (10,8)	HR 1,11 (1,03-1,20) (Por cada punto GDS) (regresión de Cox)	Edad, sexo, raza, nivel educacional y enfermedades médicas crónicas (HTA, diabetes, ACV, cardiopatía isquémica, insuf. Cardíaca, Parkinson, Artritis Reumatoide, EPOC)
Katon et al. <sup>26</sup>	Dinamarca	n=2.454.532	NR	1.268.002 (51,6)	5,6 (NR)	CIE-10 o el uso de antidepresivos	CIE-10	59.663 (2,4)	HR=1,68 (1,64-1,71) (regresión de Cox)	Edad, sexo, periodo entre ambos diagnósticos (exc. 2 años), estado civil, comorbilidades médicas (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica, AC/FA, enf. Cerebrovascular, TCE, EPOC)

Tabla 1		Continuación								
Estudio	País	Número de participantes	Edad basal (años), media (DE)	Mujeres, n (%)	Tiempo de seguimiento (años), media (DE)/ mediana (RIQ)	Instrumento medición de depresión (punto de corte)	Instrumento diagnóstico de demencia	Casos incidentes de demencia, n (%)	Medida de asociación (IC 95%) (análisis estadístico)	Variables de ajuste
Kontori et al. <sup>29</sup>	Reino Unido	n=4.859	65,9 (9,4)	2.679 (55,1)	8,0 (NR)	8 ítem CES-D (4+)	16 ítem IQCODE	216 (4,4)	HR= 1,82 (1,13-2,95) (regresión de Cox)	Edad, sexo, nivel educativo, estado civil, nivel adquisitivo, comorbilidad cardiovascular (cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arritmia, ACV), tabaquismo y actividad física. Excluye sujetos con Síndrome Metabólico (HTA, diabetes, obesidad, PCR, TG, col-LDL, Glc)
Makizako et al. <sup>31</sup>	Japón	n = 3.663	71,5 (5,2)	1.933 (52,8)	Máx: 2	GDS-15 (6+)	CIE-10	72 (2,0)	HR= 2,41 (1,19-4,86) (regresión de Cox)	Edad, sexo, nivel educativo, Excluido DCL
Singh-Manoux et al. <sup>25</sup>	Reino Unido	n=10.189	44,9 (6,0)	3.351 (33,0)	27 (NR)	GHQ-30 (5+) /20 ítem CES-D (16+)	CIE-10	322 (3,2)	HR=1,21 (0,95-1,54) (regresión de Cox)	Variables sociodemográficas (edad, sexo, raza, estado civil, nivel educativo, actividad laboral); tabaquismo, consumo de alcohol, dieta, actividad física, diabetes, enfermedades cardiovasculares (ACV, cardiopatía isquémica), uso de medicación para enfermedad cardiovascular; y antidepresivos

CES-D=Centre of Epidemiological Studies Depression Scale; CIE=Clasificación internacional de enfermedades; DSM-IV= Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición; GDS=Geriatric Depression Scale; GHQ=General health questionnaire; IQCODE ítem informant Questionnaire on Cognitive Decline in the elderly. NR=No reportado

\*Controles emparejados con casos por sexo y edad

### Análisis de la heterogeneidad y análisis de sensibilidad

El nivel de heterogeneidad hallado entre estudios fue elevado ( $I^2=95,3\%$ ; IC 95%: 93% – 97%). Sin embargo, nues-

tros resultados parecen moderadamente robustos dado que la exclusión de los artículos uno por uno en el análisis de sensibilidad no modificó sustancialmente el RR combinado, manteniéndose éste significativo en un rango que varió de 1,29 (IC 95%: 1,21-1,37) (cuando excluimos a Katon et al.<sup>26</sup>)

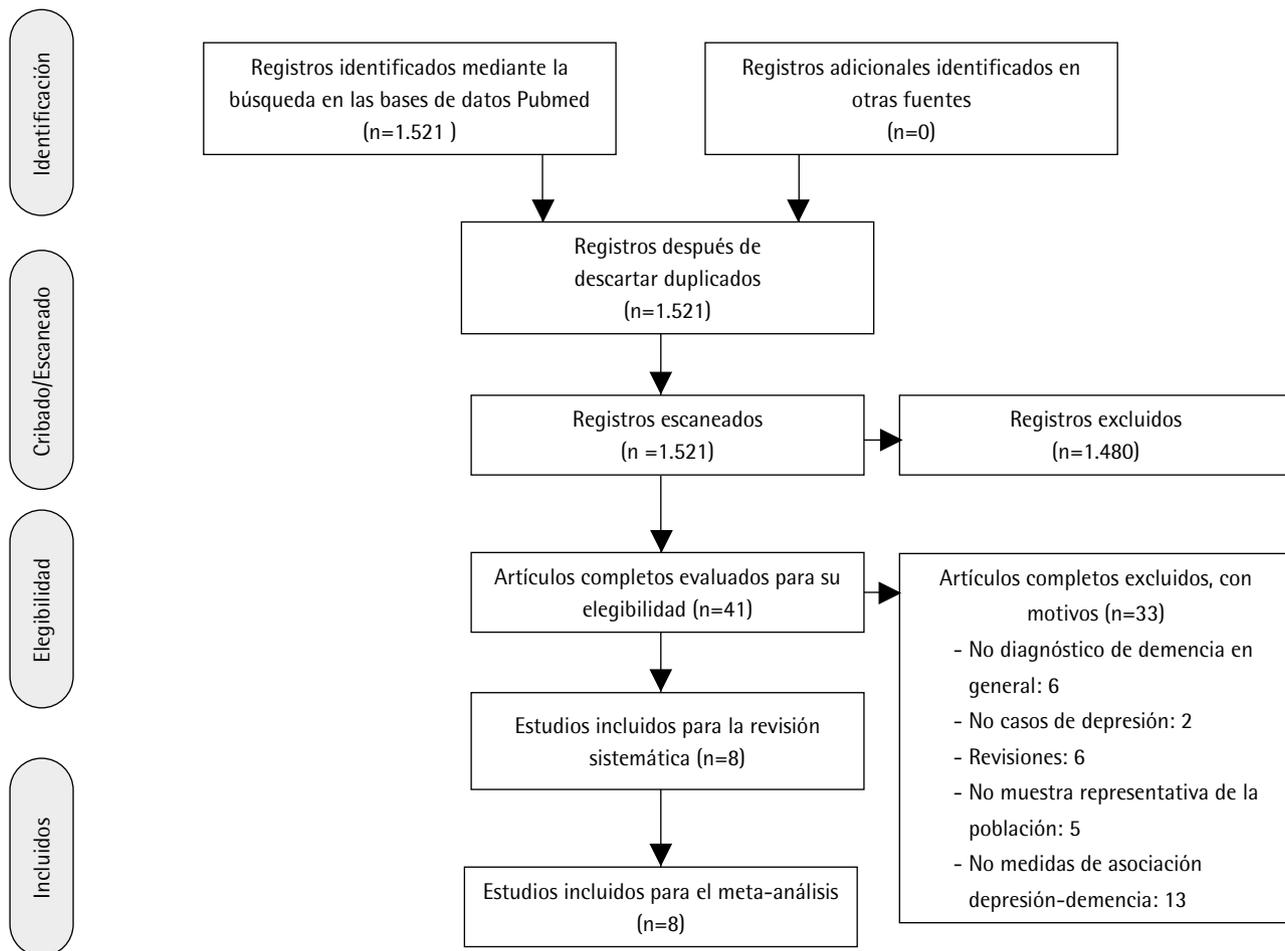


Figura 1 | Diagrama de flujo

a 1,68 (IC 95%: 1,65-1,72) (cuando excluimos a Ezzati et al.<sup>27</sup>). Luego, no se observó un impacto relevante de ninguno de los estudios individuales en el RR combinado global.

### Sesgo de publicación

La inspección visual del gráfico de embudo (no mostrado) podría sugerir la presencia de sesgo de publicación, aunque tanto el test de Egger (p=0,723) como el de Begg (p=0,902) indicaron un sesgo de publicación ausente o mínimo en nuestro análisis. Sin embargo, la presencia de sesgo de publicación no debe ser descartada pues el estadístico N de Orwin fue de 8. Esto es, sería necesario incluir en nuestro meta-análisis una cantidad de 8 artículos con resultados nulos (RR=1) para obtener una magnitud del efecto global no significativa.

### Meta-regresión

Investigamos las fuentes potenciales de heterogeneidad entre nuestros estudios usando análisis univariados de meta-regresión (llevados a cabo sobre el logaritmo natural del RR, log (RR)) (tabla 3). No encontramos asociación estadísticamente significativa respecto a la edad media, porcentaje de mujeres, tiempo de seguimiento y calidad metodológica de los estudios incluidos con el riesgo de demencia incidente.

### Fracción Atribuible Poblacional

Estimamos que la proporción de la población con depresión fue del 15,8% (IC 95%: 9,6%-22,0%), arrojando una FAP de demencia para la depresión del 9,0% (IC 95%: 4,5%-14,1%). Esto es, asumiendo una relación causal entre ambas

Tabla 2	Puntuación en la escala Newcastle-Ottawa (NOS) de las cohortes incluidas en el meta-análisis (n=8)										
	Estudio	Selección				Comparabilidad		Resultado			Puntuación global (Máx=9)
		1	2	3	4	5A	5B	6	7	8	
Acosta et al. <sup>30</sup>	*	*	*	*	*	*	*	-	*		8
Almeida et al. <sup>28</sup>	-	*	*	*	-	*	*	*	*		7
Chen et al. <sup>32</sup>	*	*	*	*	*	*	*	*	*	-	8
Ezzati et al. <sup>27</sup>	*	*	*	*	*	*	*	*	*	-	8
Katonet al. <sup>26</sup>	*	*	*	*	*	*	*	*	*	-	8
Kontori et al. <sup>29</sup>	*	*	*	*	*	*	-	*	-		7
Makizako et al. <sup>31</sup>	-	*	*	*	*	*	*	-	-		6
Singh-Manoux et al. <sup>25</sup>	*	*	*	*	*	*	*	*	*		9

*Items NOS:* 1. Verdadera representatividad de las cohortes. 2. Los participantes no expuestos fueron seleccionados de la misma comunidad que los expuestos. 3. Determinación de la exposición (registros o entrevistas estructuradas). 4. Demostración de que el suceso de interés no estaba presente al principio del estudio (sólo casos incidentes de demencia). 5. Comparabilidad de las cohortes a partir del diseño o análisis (5A. El estudio ajusta por edad y sexo, 5B. El estudio ajusta por otros factores adicionales: nivel educativo, inactividad física, diabetes, obesidad, tabaco o hipertensión) 6. Naturaleza de la evaluación del desenlace (evaluación independiente y ciega o registros) 7. Seguimiento suficientemente largo como para que la demencia ocurra (35 años) 8. Seguimiento completo (todos los participantes están contabilizados o no es probable que las pérdidas durante el seguimiento produzcan sesgos).

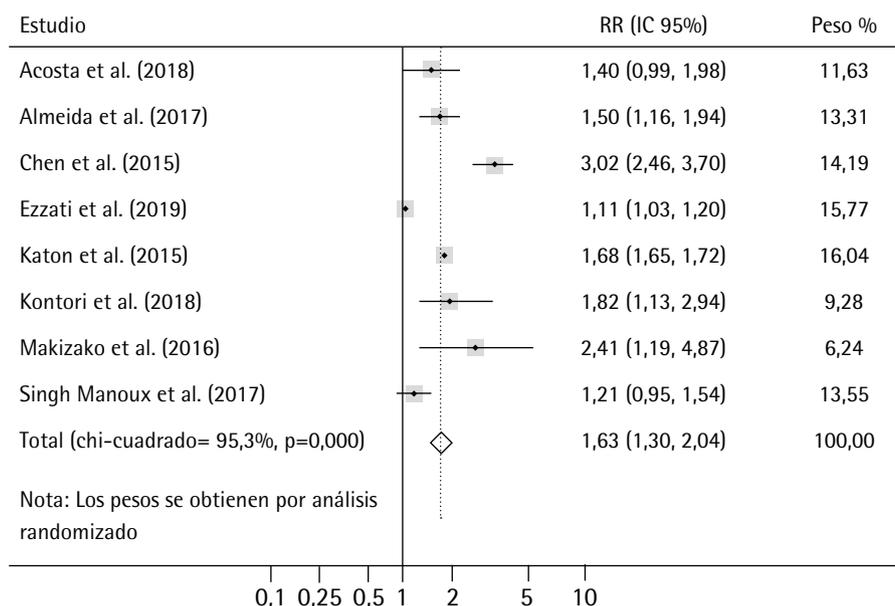


Figura 2 | Diagrama de bosque

Tabla 3		Resultados de la meta-regresión univariada del log (RR)		
Covariable	b	IC 95%	p	
Edad (incremento 10 años)*	0,001	(-0,378; 0,380)	0,994	
Mujeres (incremento 10%)	0,039	(-0,115; 0,193)	0,558	
Seguimiento (incremento 1 año)	-0,004	(-0,047; 0,039)	0,830	
Calidad metodológica (incremento 1 punto)	-0,159	(-0,567; 0,247)	0,374	

b=coeficiente de regresión; IC 95%=intervalo de confianza95%;  
 p=valor p.  
 \*Excluido Chen et al.<sup>32</sup>

y estimaciones carentes de sesgos, un 9,0% de los casos de demencia en la población sería atribuible a la depresión.

## DISCUSIÓN

El objetivo de este meta-análisis fue actualizar la evidencia disponible acerca del riesgo de demencia asociado a la depresión. Basándonos en los resultados de ocho estudios longitudinales, encontramos un incremento del 63% en el riesgo de demencia global, entre las personas mayores con depresión comparadas con los participantes sin ella, lo que sugiere que el 9% de los casos incidentes de demencia global podrían ser atribuidos a la depresión.

Lo primero que hay que destacar, son las diferencias metodológicas halladas entre los diferentes estudios (tamaños muestrales, métodos diagnósticos, periodos de seguimiento, variables por la que se ajusta el efecto...). Sin embargo, la asociación significativa entre depresión y demencia se mantiene en prácticamente todos ellos, siendo preciso realizar algunas puntualizaciones.

Meta-análisis previos sobre la relación entre depresión y demencia global han tratado de minimizar la heterogeneidad de los estudios incluidos analizando separadamente aquellos que utilizasen un diagnóstico de depresión clínicamente significativa<sup>7,8</sup>. Sin embargo, el presente trabajo incluye estudios heterogéneos respecto al diagnóstico de depresión, desde estudios que evalúan un solo ítem de depresión<sup>30</sup> a estudios que utilizan criterios clínicos estandarizados<sup>26</sup>; aunque el diagnóstico de demencia es más homogéneo entre los diferentes estudios, uno de ellos basa el diagnóstico de demencia en una escala de cribado<sup>29</sup>. No obstante, a pesar de que las diferencias metodológicas entre los estudios han podido contribuir sin duda a su heterogeneidad, resulta de interés que seguimos encontrando una asociación estadísticamente significativa entre la depresión y el riesgo de demencia global, con menor fuerza que la referida por Cher-

buin<sup>7</sup>, pero de forma similar a la referida en nuestro trabajo previo<sup>8</sup> para la depresión clínicamente significativa.

Algunos estudios analizan el riesgo de demencia en sujetos con antecedentes de depresión previos al inicio del estudio. Así, Almeida et al.<sup>28</sup> no encuentran un incremento de riesgo de demencia para los sujetos que refieren haber sufrido depresión con anterioridad. Sin embargo, los estudios que recogen antecedentes de depresión basados en registros poblacionales, atendiendo a criterios diagnósticos estandarizados<sup>26,32</sup>, encuentran un incremento significativo de demencia para los sujetos con depresión previa, en intervalos de seguimiento de hasta 12 años.

Cabe destacar también las diferencias en la duración del seguimiento medio, y cómo algunos autores encuentran diferencias en sus resultados en función de esta variable. En el estudio de Almeida et al.<sup>28</sup>, cuando estratifican los análisis por intervalos de seguimiento, la relación entre depresión y demencia es sólo significativa en los primeros 5 años de seguimiento y es más relevante en el caso de los ancianos mayores de 85 años, sugiriendo los autores que la depresión probablemente sea un marcador incipiente de demencia, más que un factor de riesgo como tal. A la misma conclusión llegan Sigh-Manoux et al.<sup>25</sup>, que realizan el período de seguimiento más amplio, incluyendo al inicio del estudio individuos adultos de mediana edad. Estos autores sólo encuentran un incremento significativo del riesgo de demencia para los sujetos con depresión en los 11 últimos años de seguimiento, cuando los sujetos del estudio tienen una edad media de 70 años. Ambos estudios utilizan escalas sintomáticas para el diagnóstico de depresión. En el caso de los estudios que utilizan criterios internacionales estandarizados para el diagnóstico de depresión<sup>26,32</sup>, los autores concluyen que, aunque el riesgo de demencia disminuye con el intervalo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de depresión, a partir de 3<sup>32</sup> e incluso 6 años<sup>26</sup> sigue siendo del doble y estadísticamente significativo. Estos resultados apoyarían la hipótesis de la depresión como factor de riesgo de demencia. En este sentido, Ezzati et al.<sup>27</sup> encuentran que el incremento del riesgo de demencia con la puntuación de la escala GDS de depresión es significativo únicamente a largo plazo, a partir de los 3 años de seguimiento; estos resultados parecen inconsistentes con la hipótesis de la depresión como síntoma prodromico, según la cual cabría esperar un incremento de la asociación cuanto más corto fuese el intervalo entre la depresión y la demencia.

Es en este aspecto donde radicaría la principal controversia en relación a la cuestión estudiada, al ser la demencia una enfermedad con un período de latencia largo, resulta difícil discriminar si la depresión es un factor de riesgo o más bien un pródromo de demencia. Los resultados de este trabajo, de forma consistente con los meta-análisis de estudios longitudinales publicados previamente<sup>7,8</sup>, encuentran

una asociación estadísticamente significativa entre depresión y riesgo de demencia. El hecho de que la depresión continúe asociándose de forma significativa al diagnóstico de demencia en periodos de seguimiento que superan los 10 años<sup>25,26,32</sup> en sujetos sin deterioro cognitivo al inicio del estudio, sugiere que la depresión no puede ser exclusivamente un síntoma prodromático de la demencia. Además, en el caso de que la depresión fuese un síntoma prodromático de demencia, cabría encontrar una asociación más fuerte entre ambas en estudios que valoran sintomatología depresiva inespecífica; sin embargo, de forma consistente con los resultados de Cherbuin et al.<sup>7</sup>, el estudio que encuentra un mayor grado de asociación entre la depresión y la demencia en nuestro meta-análisis utiliza un diagnóstico específico y estandarizado de depresión<sup>26</sup>.

Estos criterios permitirían apoyar la hipótesis de la depresión como factor de riesgo. La sintomatología depresiva, y especialmente la depresión clínicamente significativa, podría estar relacionada con los mecanismos patológicos implicados en la neurodegeneración, y podría preceder en años los primeros síntomas de deterioro cognitivo, en cuyo caso, podríamos hablar de una base etiopatogénica común entre ambos trastornos.

A la hora de estudiar la depresión como un posible factor de riesgo de demencia es importante tener en cuenta el momento a lo largo de la vida en el que se manifiesta, así como el tiempo transcurrido desde el episodio depresivo hasta el inicio de la demencia. Los resultados a este respecto ponen de nuevo de manifiesto la controversia existente. Algunos estudios han recogido que la depresión al inicio de la edad adulta predispone al desarrollo de demencia, incrementando el riesgo de 2 a 5 veces<sup>33</sup>. Adicionalmente, este meta-análisis<sup>33</sup> encontró una asociación directa y significativa con el intervalo de tiempo transcurrido entre el diagnóstico de depresión y la demencia incidente. Estudios longitudinales posteriores con largos periodos de seguimiento<sup>34</sup> han encontrado un riesgo significativo de demencia asociado con depresión, lo que apoyaría la hipótesis de la depresión como factor de riesgo de demencia.

La asociación entre la depresión y la demencia podría depender de la edad a la que aparece por primera vez un episodio depresivo<sup>35</sup>. La depresión que aparece en la juventud se asocia con mayor cronicidad, peor funcionamiento psicosocial, calidad de vida y más factores genéticos<sup>36,37</sup>. De esta forma, las personas que han estado expuestas a más episodios depresivos, podrían activar de manera repetida los niveles de corticoides, dando lugar a un daño permanente en la zona hipocámpica<sup>37-39</sup>. Por otro lado, algunos estudios sugieren que la depresión podría favorecer el depósito de beta-amiloide y la formación de ovillos neurofibrilares<sup>40</sup>. En los últimos años existe una creciente evidencia de la asociación entre la depresión y marcadores de inflamación, así

como de la asociación entre neuroinflamación y la carga de beta-amiloide<sup>41</sup>. La depresión también constituye un factor de riesgo para el infarto de miocardio o el ictus<sup>42,43</sup>, factores que a su vez predisponen al desarrollo de la demencia<sup>44</sup>.

Entre las fortalezas de este estudio destaca que, como revisión sistemática y meta-análisis de todos los estudios disponibles de depresión y riesgo de demencia global, tiene mayor potencia para detectar un efecto que cualquiera de los estudios individuales incluidos. El presente estudio es robusto, ya que incluye una selección de estudios prospectivos que evita la influencia de sesgos de memoria y de selección. Asimismo, la inclusión de estudios de gran tamaño muestral reduce el riesgo de los efectos de los pequeños estudios y obtenemos un número significativo de casos incidentes. Además, cada estudio incluido tenía un periodo de seguimiento suficientemente largo (mínimo de un año) para observar la asociación potencial entre depresión y el riesgo de demencia. De este modo, dado que los estudios de casos y controles o transversales fueron excluidos de este análisis, la utilización exclusiva de estudios de cohortes aporta mayor evidencia en el establecimiento de la relación de causa y efecto de acuerdo con los criterios de causalidad propuestos por Hill<sup>45</sup>. Además, los RR combinados fueron consistentes en el análisis de influencia. Asimismo, el uso del modelo de efectos aleatorios en nuestros análisis tiene en cuenta la heterogeneidad entre estudios.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, el meta-análisis contiene un número limitado de magnitudes de efecto, y esto podría afectar a la potencia de los test empleados. No obstante, algunas investigaciones han evidenciado que los meta-análisis de pocos estudios podrán seguir proporcionando importante información<sup>46</sup>. En este sentido, hemos empleado el intervalo de confianza de I<sup>2</sup> para la evaluación de la heterogeneidad en lugar de únicamente del contraste Q, recomendado en meta-análisis de pocos estudios individuales<sup>47</sup>. Por otro lado, ya hemos señalado un alto nivel de heterogeneidad entre los estudios incluidos, específicamente en los criterios utilizados para el diagnóstico de depresión y en los tiempos de seguimiento.

## CONCLUSIONES

Los estudios longitudinales que analizan la relación entre depresión y demencia, encuentran de forma consistente que los participantes con depresión tienen mayor riesgo de desarrollar demencia en su evolución. Los meta-análisis publicados con anterioridad y el llevado a cabo en este trabajo, que incluye los estudios publicados en los últimos años, apoyan estos resultados. Para dilucidar si la depresión constituye un factor de riesgo modificable de demencia, sería necesario realizar estudios que investiguen si un tratamiento

eficaz de la misma tiene un efecto preventivo sobre el riesgo de demencia.

#### CONFLICTO DE INTERESES

B.V. ha recibido de Janssen el pago de gastos de viaje y suscripción para asistencia a una reunión científica. P.G.G. ha recibido honorarios de Janssen y Servier, y el pago de gastos de viaje y suscripción para acudir a reuniones científicas por parte de Esteve, Servier, Nutrición Médica y Pfizer. Los autores no tienen conflicto de interés que declarar en relación al presente trabajo.

#### BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Depression and other common mental disorders: Global Health Estimates. Geneva: 2017. (Consulted 20/3/2019) Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1>
- Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *Plos Med*. 2013;10(11):e1001547.
- Garre-Olmo J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Rev Neurol*. 2018;66:377-86.
- Wortmann M. World Alzheimer report 2014: dementia and risk reduction. *Alzheimer's Dement*. 2015;11(7):837.
- Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Drew MA, Reynolds CS. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry*. 2013;202(5):329-35.
- Mirza SS, de Bruijn RF, Direk N, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA, et al. Depressive symptoms predict incident dementia during short-but not long-term follow up period. *Alzheimers Dement*. 2014;10(5 Suppl):S323-S329.e1
- Cherbuin N, Kim S, Anstey KJ. Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5:e008853.
- Santabábara J, Sevil-Pérez A, Olaya B, Gracia-García P, López-Antón R. Clinically relevant late-life depression as risk factor of dementia: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Rev Neurol*. 2019;68:493-502.
- Copeland JR, Kelleher MJ, Kellett JM, Gourlay AJ, Gurland BJ, Fleiss JL et al. A semi-structured clinical interview for the assessment of diagnosis and mental state in the elderly: the Geriatric Mental State Schedule. I. Development and reliability. *Psychol Med*. 1976;6(3):439-49.
- Santabábara J, Gracia-García P, Sevil-Pérez A, Villagrasa B, López-Antón R. Clinically relevant depression and risk of Alzheimer disease in elders: meta-analysis of cohort studies. In: *Neurological Disorders and Imaging Physics, Volume 3*. IOP Publishing; 2019.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.
- Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non randomized studies in meta-analyses. 2016 (Consulted 25/3/2019). Available at: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
- Shrier I, Steele R. Understanding the relationship between risks and odds ratios. *Clin J Sport Med*. 2006;16(2):107-10.
- Azuero A. A note on the magnitude of Hazard Ratios. *Cancer*. 2016; 122(8):1298-9.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-Analysis in Clinical Trials. *Control Clin Trials*. 1986;7(3):177-88.
- Singh A, Hussain S, Najmi AK. Number of studies, heterogeneity, generalisability, and the choice of method for meta-analysis. *J NeurolSci*. 2017;381:347.
- von Hippel PT. The heterogeneity statistic I2 can be biased in small meta-analyses. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15:35.
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327(7414):557-60.
- Orwin, RG. A Fail-Safe N for effect size in Meta-Analysis. *Journal of Educational Statistics*. 1983;8(2):157-159.
- Lau J, Ioannidis JPA, Terrin N, Schmid CH, Olkin I. The case of the misleading funnel plot. *BMJ*. 2006;333(7568):597-600.
- Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J. Recommendations for examining and interpreting funnelplot asymmetry in meta-analyses of randomized controlled trials. *BMJ*. 2011;343:d4002.
- Miettinen OS. Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am J Epidemiol*. 1974;99(5):325-32.
- Campbell M, Machin D, Walters SJ. *Medical statistics: a textbook for the health sciences*. 4th ed. NJ: John Wiley & Sons, editor. Hoboken; 2007.
- Daly LE. Confidence Limits Made Easy: Interval estimation using a Substitution Method. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):783-90.
- Singh-Manoux A, Dugravot A, Fournier A, Abell J, Ebmeier K, Kivimäki M, et al. Trajectories of depressive symptoms before diagnosis of dementia: a 28-year follow up study. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(7):712-8.
- Katon W, Pedersen HS, Ribe AR, Fenger-Grøn M, Davydov D, Waldorff FB, et al. Effect of depression and diabetes mellitus on the risk for dementia: a national population-based cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(6):612-9.
- Ezzati A, Katz MJ, Derby CA, Zimmerman ME, Lipton RB. Depressive symptoms predict incident dementia in a community sample of older adults: results from the Einstein Aging Study. *J Geriatr Psychiatr Neurol*. 2019;891988718824036.
- Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. *Transl Psychiatry*. 2017;7:e1117.
- Kontari P, Smith KJ. Risk of dementia associated with cardiometabolic abnormalities and depressive symptoms: a longitudinal cohort study using the English longitudinal study of ageing. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019;34(2):289-98.
- Acosta I, Borges G, Aguirre-Hernández R, Sosa AL, Prince M; 10/66 Dementia Research Group. Neuropsychiatric symptoms as a risk factors of dementia in a Mexican population: A 10/66 Dementia Research Group study. *Alzheimers Dement*. 2018;14(3):271-9.
- Makizako H, Shimada H, Doi T, Tsutsumimoto K, Hotta R, Nakakubo S, et al. Comorbid mild cognitive impairment and depressive symptoms predict future dementia in community older adults: a 24-month follow-up longitudinal study. *J Alzheimer Dis*. 2016;54(4):1473-82.
- 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(6):504-8.
- Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review,

- meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:530-8.
34. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology*. 2010;75:27-34.
  35. Bora E, Harrison BJ, Yücel M, Pantelis C. Cognitive impairment in euthymic major depressive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2013;43:2017-26.
  36. Sachs-Ericsson N, Corsentino E, Moxley J, Hames JL, Rushing NC, Sawyer K et al. A longitudinal study of differences in late- and early-onset geriatric depression: depressive symptoms and psychological, cognitive, and neurological functioning. *Aging Ment Health*. 2013;17:1-11.
  37. Zisook S, Lesser I, Stewart JW, Wisniewski SR, Balasubramani GK, Fava M, et al. Effect on age at onset on the course of major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1539-46.
  38. Sapolsky RM. Why stress is bad for your brain. *Science*. 1996;273:749-50.
  39. Kohler S, Thomas AJ, Lloyd A, Barber R, Almeida OP, O'Brian JT. White matter hyperintensities, cortisol levels, brain atrophy and continuing cognitive deficits in late-life depression. *Br J Psychiatry* 2010;196:143-9.
  40. Rapp MA, Schnaider-Beeeri M, Groosman HT, Sano M, Perl DP, Purohit DP, et al. Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:161-7.
  41. Wion D. The temporal relationship between Alzheimer's Disease and depressive symptoms: variable matters. *Am J Psychiatry*. 2018;175(8):793.
  42. Liebetrau M, Steen B, Skoog I. Depression as a risk factor for the incidence of first-ever stroke in 85-year-olds. *Stroke*. 2008;39:1960-5.
  43. Peters R, Pinto E, Beckett N, Swift C, Potter J, McCormack T, et al. Association of depression with subsequent mortality, cardiovascular morbidity and incident dementia in people aged 80 and over and suffering from hypertension. Data from the hypertension in the very elderly trial (HYVET). *Age Ageing*. 2010;39(4):439-45.
  44. Hachinsky V, Einhäupl K, Ganten D, Alladi S, Brayne C, Stephan BCM, et al. Preventing dementia by preventing stroke: The Berlin Manifesto. *Alzheimer Dement*. 2019;15(7):961-84.
  45. Hill AB. The environment and diseases: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
  46. Goh JX, Hall JA, Rosenthal R. Mini meta-analysis of your own studies: some arguments on why and a primer on how. *Soc Personal Psychol Compass*. 2016;10:535-49.
  47. Thorlund K, Imberger G, Johnston BC, Walsh M, Awad T, Thabane L, et al. Evolution of heterogeneity (I<sup>2</sup>) estimates and their 95% confidence intervals in large meta-analyses. *PLoS One*. 2012;7:e39471.