



Enfermedad de Alzheimer y depresión

Por Andrea Márquez Román

RESUMEN

El propósito de este trabajo es explorar y establecer conexiones relevantes entre las bases biológicas involucradas en la Enfermedad de Alzheimer (EA) y la depresión, dos condiciones de salud con una incidencia significativa en la sociedad actual. Estas condiciones no solo tienen un impacto en la salud física, sino que también ejercen un considerable efecto en el bienestar mental de la población que la padece. El estrés crónico emerge como un denominador común, contribuyendo a la desregulación del eje HPA (hipotálamo-hipófisis-suprarrenal) y promoviendo déficits en factores como el BDNF, los cuales son esenciales para la plasticidad sináptica y la neurogénesis. Los tratamientos actuales incluyen inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que han demostrado retrasar parcialmente la progresión de la EA en pacientes con depresión. Además, terapias no farmacológicas, como psicoterapia y ejercicio, han demostrado ser eficaces para aliviar síntomas y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, el verdadero potencial radica en la prevención. Promover la actividad física, la psicoeducación y el bienestar mental desde etapas tempranas emerge como una estrategia clave para abordar ambas condiciones de manera integral.

Palabras clave: enfermedad de Alzheimer, depresión, estrés crónico, eje HPA

El aumento en la esperanza de vida y la disminución de las tasas de mortalidad a nivel mundial han generado un incremento significativo en la población de adultos mayores. Este fenómeno demográfico ha llevado a un aumento de enfermedades prevalentes en este grupo etario, destacándose las demencias como un desafío particularmente complejo y urgente. La demencia es un síndrome clínico que implica un deterioro progresivo en al menos dos áreas cognitivas, como memoria, lenguaje, funciones ejecutivas y visuoespaciales, personalidad y comportamiento. Esto resulta en la pérdida de la capacidad para llevar a cabo actividades diarias esenciales (Weller & Budson, 2018).

Actualmente, la enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia y la principal causa de discapacidad en adultos mayores (Orgeta, et al., 2017), afectando alrededor de 50 millones de personas en el mundo e indirectamente a millones de personas quienes cuidan de sus seres queridos con deterioro cognitivo (Rostagno, 2022). Paralelamente, la depresión,

caracterizada por un estado de tristeza persistente y la pérdida de interés en actividades anteriormente placenteras, afecta alrededor de 280 millones de personas globalmente, con una incidencia creciente en la vejez (Dolotov, 2022).

Dado que ambas enfermedades aumentan con la edad, se ha planteado la posibilidad de que los cambios patológicos en el curso de la demencia estén asociados con el desarrollo de la depresión. Esto plantea una importante interrogante: **¿cuáles son los mecanismos moleculares involucrados en la asociación entre la enfermedad de Alzheimer y la depresión?** Esta investigación busca comprender la relación entre estas dos enfermedades a nivel biológico, identificando los mecanismos moleculares involucrados y sus tratamientos actuales.

Cómo se relacionan ambas enfermedades

Los mecanismos moleculares clave en EA giran en torno a dos procesos: la formación de placas amiloides conformadas por la proteína amiloide- β ($A\beta$) en el espacio extracelular y de ovillos neurofibrilares de la proteína tau dentro de las neuronas. La proteína $A\beta$ se origina en los endosomas neuronales a partir de la proteína precursora amiloide (APP), y su liberación está regulada por la actividad sináptica. Aunque su función no se comprende completamente, se ha demostrado que, en condiciones normales $A\beta$ tiene un papel protector, previniendo la activación sináptica excesiva, reduciendo la excitotoxicidad y actuando como antibacteriano del sistema nervioso central. Sin embargo, en EA, la producción de $A\beta$ aumenta o su eliminación se ve afectada, lo que conduce a su acumulación y a la formación de estructuras anómalas que contribuyen a la neurodegeneración (Huang & Liu, 2020). Por otro lado, la proteína tau se encuentra principalmente en los axones neuronales y es esencial para la estabilidad de los microtúbulos, la comunicación neuronal y la supervivencia celular.

Estudios recientes también la relacionan con la plasticidad sináptica, siendo crucial para el aprendizaje y la memoria (Guo et al., 2020). En la EA, la tau sufre hiperfosforilación, lo que lleva a la formación de ovillos neurofibrilares y a la consecuente pérdida de microtúbulos, resultando en degeneración neuronal (Guo et al., 2020). Otros estudios destacan que la composición genética del paciente influye en la respuesta de diversas poblaciones celulares, como neuronas y astrocitos, contribuyendo así a la progresión de la enfermedad (Scheltens et al., 2021).

Asimismo, se ha evidenciado un papel significativo del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) en el desarrollo de la EA. El eje HPA se activa en situaciones de estrés; en respuesta a un estímulo estresante, el hipotálamo libera corticoliberina (CRH), que a su vez estimula la liberación de adenocorticotropina (ACTH) por la glándula pituitaria y esta activa las glándulas suprarrenales desencadenando la liberación de cortisol. La activación del eje HPA es esencial para el organismo, ya que el cortisol desempeña funciones como la reducción de la respuesta inflamatoria, la estimulación de la gluconeogénesis y la regulación del ciclo circadiano (Mikulska et al., 2021). Se ha observado que el estrés crónico puede llevar a una disminución de la sensibilidad del eje HPA, resultando en su desregulación y en una resistencia al cortisol. Esta resistencia se ha asociado con varias enfermedades, como la EA y depresión, debido a su compleja interacción entre el sistema nervioso central, el sistema endocrino y el sistema inmunológico (Knezevic et al., 2023).

Por su parte, la depresión es un trastorno multifactorial y complejo, con múltiples hipótesis sobre su fisiopatología. Una de las más destacadas es la hipótesis de las monoaminas, que sugiere una deficiencia de serotonina o norepinefrina en la hendidura sináptica, ocasionando síntomas depresivos (Dolotov et al., 2022). También se ha identificado una relación con ciertas estructuras cerebrales: la neocorteza y el hipocampo están implicados en los aspectos cognitivos de la depresión, como la memoria, la culpa y los pensamientos suicidas; el núcleo accumbens y la amígdala están relacionados a la memoria emocional, la ansiedad y la falta de motivación; mientras que el hipotálamo se asocia con problemas de sueño, apetito, energía, y disminución del placer sexual e interés en actividades (Nestler et al., 2022).

Como se mencionó, el eje HPA también juega un papel crucial en la depresión, siendo la amígdala y el hipocampo esenciales para su funcionamiento. La amígdala activa el hipotálamo, desencadenando la activación del eje HPA, mientras que el hipocampo ayuda a mantener el equilibrio en la liberación

del cortisol. Estudios demuestran que más del 40-60% de los pacientes presentan niveles elevados de cortisol o alteraciones en el eje HPA (Mikulska et al., 2021). La serotonina también afecta la actividad del eje HPA, aumentando los receptores de serotonina (5-HT) en el hipocampo, la amígdala y la corteza frontal con la activación crónica de este eje. Ambos mecanismos influyen en la plasticidad neuronal, incluida la neurogénesis del hipocampo, lo que podría explicar la alta incidencia de depresión en personas con problemas cognitivos (Mikulska et al., 2021).

La asociación entre depresión y EA se explica principalmente por la desregulación del eje HPA y el déficit de monoaminas. Estudios post-mortem revelan niveles reducidos de receptores de serotonina en diversas regiones cerebrales de pacientes con EA, vinculados con placas de amiloide- β , ovillos neurofibrilares y pérdida neuronal (Patil & Gupta., 2021). En la depresión hay una disminución significativa de los niveles de 5-HT y de su metabolito principal, relacionada a los síntomas conductuales y a la progresión de la depresión. En la EA, se observa una reducción significativa de 5-HT, particularmente en la corteza y el lóbulo temporal, correlacionada con el deterioro cognitivo y síntomas conductuales. La EA de inicio temprano muestra una disminución más pronunciada que la de inicio tardío, indicando cambios degenerativos más severos. Tanto en depresión como en EA, se observa una alteración del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en regiones cerebrales específicas. Este factor es crucial para regular la plasticidad de las sinapsis inducidas por el estrés, por lo que su alteración contribuye a la disfunción sináptica, la pérdida neuronal y el déficit cognitivo.

A pesar de que existe una conexión clara entre depresión y EA, no se ha determinado si los tratamientos para la depresión pueden prevenir esta enfermedad. Los estudios indican que los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los más efectivos, viéndose que un tratamiento continuado con ISRS durante más de 4 años puede posponer la progresión de la EA en alrededor de 3 años en personas con deterioro cognitivo leve y antecedentes

de depresión, en comparación con tratamientos más breves o la ausencia de tratamiento. Sin embargo, la mayoría de los meta análisis no han mostrado un efecto claro de los antidepresivos en la prevención de la EA. En casos de comorbilidad, los estudios demuestran que los antidepresivos ISRS son válidos para el tratamiento de los síntomas depresivos. Respecto a terapias no farmacológicas, se ha observado que una mejora significativa en la depresión a través de la psicoterapia se asocia con un 12% menos de probabilidad de desarrollar demencia en el futuro (Huang et al., 2023). Las intervenciones como terapias psicológicas y modificaciones ambientales, son fundamentales para el manejo de los síntomas neuropsiquiátricos en la demencia (Ertle et al., 2022). Las terapias psicológicas individuales, como la terapia cognitivo-conductual, han demostrado ser efectivas en la reducción de los síntomas depresivos (Huang et al., 2023), mientras que las intervenciones sociales como el ejercicio a largo plazo y la terapia basada en la música, han mostrado ser prometedoras para mejorar el bienestar de los pacientes con demencia.

Conclusión

Finalmente, la revisión bibliográfica evidencia que existe una relación entre ambas enfermedades, ya sea como síntoma de la enfermedad o como factor de riesgo. Los hallazgos sugieren que la desregulación del eje HPA, clave en la respuesta al estrés, y los déficits de neurotransmisores como la serotonina, desempeñan un papel central en la asociación entre ambas enfermedades. La acumulación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares, características de la EA, y la alteración en la expresión del BDNF, son procesos que contribuyen tanto a la neurodegeneración como al deterioro cognitivo y emocional, promoviendo la progresión de la EA y la aparición de síntomas depresivos. Asimismo, el estrés surge como un denominador común, el cual no actúa solo como un nexo entre ambas enfermedades, sino también como un factor de riesgo importante, especialmente en una sociedad donde la exposición diaria a eventos estresantes es imposible de evitar.

En cuanto a los tratamientos, aunque algunos estudios sugieren que los antidepresivos ISRS pueden retrasar la progresión de EA en pacientes con antecedentes de depresión, los resultados no son concluyentes para su uso preventivo. En este sentido, es crucial fortalecer las medidas de prevención y desarrollar estrategias efectivas para frenar la progresión de estas enfermedades, tales como la implementación de políticas públicas que promuevan la salud mental y fomentar la actividad física desde la infancia.

De este modo, la comprensión de la asociación biológica entre la depresión y la enfermedad de Alzheimer abre la puerta a enfoques más holísticos y preventivos en la atención de la salud mental y el cuidado de la población. Establecer medidas integrales que aborden tanto los aspectos farmacológicos como psicosociales y de estilo de vida es fundamental para abordar estos desafíos y mejorar la calidad de vida de las personas en riesgo.

Bibliografía

- Dolotov, O. V., Inozemtseva, L. S., Myasoedov, N. F., & Grivennikov, I. A. (2022). Stress-induced depression and Alzheimer's disease: Focus on astrocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 4999. <https://doi.org/10.3390/ijms23094999>
- Ertle, E. M., Simon, D. M., & Mast, B. T. (2022). Dementia. *Comprehensive Clinical Psychology*, 371-387. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-818697-8.00108-4>
- Guo, T., Zhang, D., Zeng, Y., Huang, T. Y., Xu, H., & Zhao, Y. (2020). Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, 15(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00391-7>
- Huang, Y. R., & Liu, R. T. (2020). The Toxicity and Polymorphism of β -Amyloid Oligomers. *International journal of molecular sciences*, 21(12), 4477. <https://doi.org/10.3390/ijms21124477>
- Huang, Y.-Y., Gan, Y.-H., Yang, L., Cheng, W., & Yu, J.-T. (2023). Depression in Alzheimer's disease: Epidemiology, mechanisms, and treatment. *Biological Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.10.008>
- Knezevic, E., Nenic, K., Milanovic, V., & Knezevic, N. N. (2023). The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. *Cells*, 12(23), 2726. <https://doi.org/10.3390/cells12232726>
- Mikulska, J., Juszczyk, G., Gawrońska-Grzywacz, M., & Herbet, M. (2021). HPA Axis in the Pathomechanism of Depression and Schizophrenia: New Therapeutic Strategies Based on Its Participation. *Brain sciences*, 11(10), 1298. <https://doi.org/10.3390/brainsci11101298>
- Nestler, E. J., Barrot, M., DiLeone, R. J., Eisch, A. J., Gold, S. J., & Monteggia, L. M. (2002). Neurobiology of depression. *Neuron*, 34(1), 13-25. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)00653-0](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00653-0)
- Orgeta, V., Tabet, N., Nilforooshan, R., & Howard, R. (2017). Efficacy of Antidepressants for Depression in Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's disease: JAD*, 58(3), 725-733. <https://doi.org/10.3233/JAD-161247>
- Patil, N., & Gupta, G. L. (2021). Depression and associated Alzheimer's disease. *The Neuroscience of Depression*, 79-87. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-817933-8.00027-x>
- Rostagno A. A. (2022). Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*, 24(1), 107. <https://doi.org/10.3390/ijms24010107>
- Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C. E., Cummings, J. L., & Van Der Flier, W. M. (2021). Alzheimer's Disease. *The Lancet*, 397(10284), 1577-1590. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32205-4)
- Weller, J., & Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, 7, F1000 Faculty Rev-1161. <https://doi.org/10.12688/f1000research.14506.1>

