



REVISIONES

Depresión como factor de riesgo para la Enfermedad de Alzheimer: evidencias y papel de enfermería

Depression as a risk factor for Alzheimer's disease: evidence and role of Nursing

Rebeca Montoiro Rodríguez¹
Alba-Elena Martínez-Santos²
Raquel Rodríguez-González³

¹ Enfermera, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Servizo Galego de Saúde, Santiago de Compostela, España. rebecamontoiro6@gmail.com

² Contratada predoctoral, Enfermera, Departamento de Pedagogía y Didáctica, Facultad de Ciencias de la Educación, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

³ PhD, Profesora Ayudante Doctor, Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina, Facultad de Enfermería, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España..

<http://dx.doi.org/10.6018/eglobal.18.3.346711>

Recibido: 19/10/2018

Aceptado: 21/01/2019

RESUMEN:

Introducción: La depresión y la demencia son dos patologías con una alta prevalencia a nivel mundial y multitud de rasgos en común. La demencia es un trastorno de carácter progresivo, siendo la Enfermedad de Alzheimer (EA) el tipo más común. Por su parte, la depresión representa la principal causa mundial de discapacidad. El objetivo de esta revisión es analizar la depresión como factor de riesgo para la EA resaltando, además, el papel de enfermería a nivel preventivo.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en diversas fuentes de información. Es necesario destacar Pubmed como la principal base de datos a partir de la cual se obtuvieron la mayoría de artículos.

Resultados y discusión: Existen principalmente tres hipótesis acerca de la relación depresión-demencia: depresión como factor de riesgo, depresión como pródromo, o depresión y demencia patologías independientes. Son múltiples los aspectos que deben valorarse en cada caso, agregándose así mayor complejidad a las investigaciones. A nivel neurobiológico también está probada la presencia de mecanismos patológicos comunes. Se destaca la prevención como punto clave en el abordaje de estos trastornos, donde enfermería desempeña un importante papel en la detección precoz y la educación para salud.

Conclusiones: La depresión como factor de riesgo para la EA ha sido corroborada en numerosos estudios. Pese a ello, sigue sin existir acuerdo definitivo y, por lo tanto, resulta crucial continuar investigando y profundizando en el binomio depresión-demencia.

Palabras clave: Atención de enfermería, depresión, Enfermedad de Alzheimer, factores de riesgo, prevención de enfermedades, enfermería basada en la evidencia.

ABSTRACT:

Introduction: Depression and dementia are two diseases with a high prevalence worldwide and many features in common. Dementia is a progressive disorder being Alzheimer's Disease the most frequent type. On the other hand, depression represents the first worldwide cause of disability. The objective of this review is to analyze depression as a risk factor in the development of Alzheimer's Disease and to highlight the role of nurses regarding prevention in this field.

Methods: A bibliographic systematic search in diverse data bases was done. It is necessary to highlight PubMed as the main data base from which the majority of articles included were obtained.

Results and discussion: There are mainly three hypotheses about the relationship between depression and dementia: depression as a risk factor, depression as a prodrome or depression and dementia as two independent pathologies. Moreover, there are a lot of aspects that must be taken into account in each case adding more complexity to the investigations. At the neurobiological level there is also evidence of common pathological mechanisms for both diseases. In addition, prevention has to be emphasized as a key point in the treatment of these disorders and nurses play a crucial role in early diagnosis and health education.

Conclusions: Depression as a risk factor to Alzheimer's Disease has been demonstrated in many studies. However, there is not a conclusive agreement and, therefore, it is crucial to continue investigating the relation between depression and dementia.

Keywords: Nursing care, depression, Alzheimer Disease, risk factors, disease prevention, evidence-based nursing.

INTRODUCCIÓN

La demencia, especialmente la Enfermedad de Alzheimer (EA), y la depresión, son dos de las patologías más prevalentes en todo el mundo. Afectan, principalmente, a la población adulta y se caracterizan por estar íntimamente relacionadas. Dicha relación es compleja y, pese a los múltiples estudios realizados en torno al tema objeto de esta revisión, el número de hipótesis a día de hoy continúa siendo muy numeroso, no existiendo una conclusión clara.

En primer lugar, es necesario señalar la demencia como un síndrome de naturaleza crónica o progresiva caracterizado por el deterioro de la memoria, el intelecto, el comportamiento y la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria. Representa una de las principales causas de discapacidad y dependencia entre las personas mayores; que son las más afectadas a pesar de no ser la demencia una consecuencia normal del envejecimiento ⁽¹⁾.

Concretamente la EA representa entre el 60-70% de los casos de demencia, existiendo en España alrededor de medio millón de personas afectadas por esta patología⁽²⁾. Su principal factor de riesgo (FR) es la edad, situándose habitualmente el diagnóstico en torno a los 65 años. Otros FR importantes son el genotipo apolipoproteína E (APOE) e4, el uso de antiinflamatorios no esteroideos, la diabetes mellitus, el daño cerebral traumático, la historia familiar de EA, diferentes enfermedades cardiovasculares, un bajo nivel educativo o la depresión^(2,3).

En cuanto a la fisiopatología, la EA se caracteriza por producir daño a nivel neuronal, disminuyéndose el número de sinapsis entre neuronas y, por lo tanto, la actividad cerebral en general. Se debe principalmente a la acumulación proteica tanto en el interior de las neuronas, en forma de placas β -amiloides, como en su exterior en forma de ovillos neurofibrilares formados por un tipo concreto de proteína denominada tau. A mayores del genotipo APOE-e4 anteriormente mencionado, resulta importante resaltar la afectación genética en la EA derivada de mutaciones en tres tipos de genes: proteína precursora amiloide, presenilina 1 y presenilina 2⁽³⁾.

La progresión clínica de la EA se caracteriza por presentar tres fases. Durante la fase inicial se ve afectada la memoria reciente y se presentan características como humor deprimido, desinterés, cambios de personalidad, entre otros. En la fase intermedia el daño se extiende también a la memoria remota, comenzando a emerger dificultades para realizar actividades cotidianas. Por último, en la fase terminal el paciente se encuentra ya en una situación de dependencia total⁽²⁾.

Entre los FR para la EA se destaca la depresión, que es un trastorno mental con una alta morbilidad. Afecta a más de 300 millones de personas y representa la principal causa mundial de discapacidad. Es más frecuente en mujeres que en hombres y, en su expresión más grave, puede terminar desencadenando en el suicidio. Se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración⁽⁴⁾.

La depresión se trata de una patología multifactorial y, por lo tanto, los FR implicados en su aparición pueden ser muy diversos. Éstos van desde factores personales-sociales, a cognitivos y/o familiares o genéticos⁽⁵⁾. En cuanto a los factores biológicos, existen múltiples investigaciones que evidencian una clara relación entre el trastorno depresivo y diversos cambios cerebrales a nivel estructural y funcional. Estructuralmente, se resalta la afectación en tres áreas cerebrales: hipocampo, amígdala y corteza cerebral, observándose una reducción del volumen de la primera de ellas, que desempeña un importante papel en el desarrollo depresivo⁽⁶⁾.

Entre los mecanismos neurobiológicos implicados en la depresión cabe mencionar: la disfunción del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, el déficit de monoaminas (serotonina, norepinefrina y dopamina), los cambios a nivel de la plasticidad neuronal y la neuroinflamación⁽⁷⁾.

Teniendo en cuenta las características expuestas, la base de esta revisión bibliográfica es dar a conocer hasta qué punto estas dos enfermedades, depresión y demencia, están ligadas entre sí y lo ventajoso que resultaría clarificar los mecanismos de su relación.

En concreto para la EA, a pesar de los esfuerzos destinados a encontrar un tratamiento eficaz, por el momento no existe ninguno que consiga detener definitivamente el deterioro. Esto hace que la prevención de sus factores de riesgo sea una de las líneas de actuación más importantes con las que cuentan los profesionales de enfermería para luchar contra esta patología y las consecuencias que conlleva para la vida de las personas afectadas y sus familiares.

Por ello, el objetivo principal de este trabajo es analizar la depresión como factor de riesgo en el desarrollo de la Enfermedad de Alzheimer, exponiendo las diferentes hipótesis vigentes en la actualidad y estudiando la posible relación a nivel neurobiológico. Asimismo, identificar el papel de enfermería en el ámbito preventivo tanto para la EA como para la depresión.

MATERIAL Y MÉTODO

El presente trabajo consistió en una revisión bibliográfica sistemática rigurosa y reproducible sobre el fenómeno de estudio. Se utilizaron los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y *Medical Subject Headings* (MeSH) a partir del uso de palabras claves para la búsqueda de los estudios relacionados con el tema objeto de revisión. Se ha realizado empleando diversas fuentes de información detalladas a continuación.

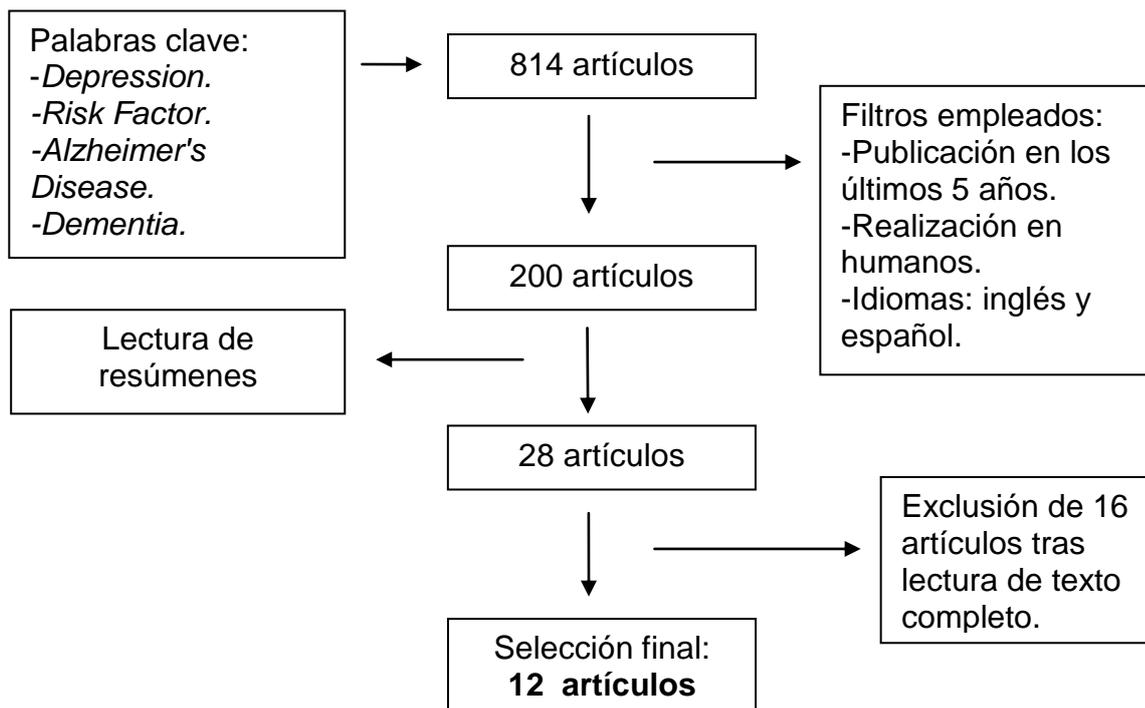
Motores de búsqueda

1. Google (<http://www.google.com>): Inicialmente se empleó para la lectura general de información con el fin de adquirir una visión global del tema y, posteriormente, para la búsqueda de conceptos y manuales.
2. Google Académico (<https://scholar.google.es/>): Se realizaron varias búsquedas empleando las palabras clave "*Depression; Risk factor; Alzheimer's disease; Dementia*" [MeSH].

Bases de datos

1. Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>): Se llevaron a cabo diversas búsquedas combinando las siguientes palabras clave: *Alzheimer's Disease; Depression; Risk Factor; Dementia* [MeSH]. Los resultados obtenidos y el método seguido para hacer la búsqueda definitiva de los artículos se encuentran detallados de forma concreta en la figura 1.
2. Dialnet (<https://dialnet.unirioja.es/>): Se empleó la combinación de las siguientes palabras clave: "Depresión AND Enfermedad de Alzheimer" [DeCS] obteniéndose un total de 107 artículos. Tras la aplicación de los siguientes filtros: texto completo, materia Dialnet: ciencias de la salud y fecha de publicación: 2012-2017, el número de artículos se redujo a 26. Incluyéndose, finalmente, 1 artículo en la revisión.
3. Cinahl(<https://www.ebscohost.com/nursing/products/cinahl-databases/cinahl-complete>): Utilizando la combinación de las siguientes palabras clave: "*Depression AND Risk factor AND Alzheimer's disease*" [MeSH] se obtuvieron un total de 300 artículos. A continuación, se aplicaron los siguientes filtros: fecha publicación 2012-2017 y texto completo, reduciéndose de este modo los resultados a un total de 19 artículos.

Figura 1: Proceso de búsqueda bibliográfica en Pubmed.



Páginas web especializadas

Empleadas para la búsqueda de conceptos, clasificaciones y datos epidemiológicos fundamentalmente. Se destacan:

1. Fisterra: <https://www.fisterra.com/>
2. Organización Mundial de la Salud (OMS): <http://www.who.int/es/>

Para reducir el número de resultados y que la búsqueda fuese todavía más precisa y adecuada a los objetivos de esta revisión, se utilizaron los siguientes criterios de inclusión-exclusión:

- Criterios de inclusión: Se tuvieron en cuenta todos aquellos artículos que estuviesen en inglés o español. A su vez, y debido a la gran rapidez con la que se producen avances tanto tecnológicos como sanitarios, se acotó la búsqueda de artículos a los últimos cinco años. El límite temporal se ha exceptuado en algunos artículos debido a su especial relevancia para el tema. Además, se trataron de filtrar los artículos con el fin de obtener una selección final variada, no repetitiva y completa que aportase una visión detallada del tema y permitiese señalar controversias. Del mismo modo, se accedió a otros artículos y documentos a partir de la bibliografía de los seleccionados.
-
- Criterios de exclusión: Se descartaron todos aquellos artículos publicados en un idioma distinto al inglés o español, así como los que no se centraban específicamente en el tema principal de esta revisión y no aportaban información ni resultados relevantes.

Pese a llevar a cabo una búsqueda exhaustiva en las ya citadas fuentes de información, la principal base de datos que sustentó esta revisión bibliográfica fue Pubmed al poseer un gran número de artículos de alta calidad y, por lo tanto, mayor utilidad.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Debido a que la gran mayoría de estudios seleccionados examinan de forma conjunta la demencia y la EA, se empleará, especialmente en el título de los subapartados, el término "demencia" asumiendo que se refiere principalmente a EA, y especificando cuando así lo haya reflejado el estudio.

Relación entre depresión y demencia

La EA está vinculada a una serie de FR que se pueden clasificar en modificables (bajo nivel educativo, depresión, FR vasculares e inactividad física) y no modificables (edad, etnia, factores genéticos)⁽⁸⁻¹⁰⁾.

La depresión está incluida dentro de los FR modificables en base a un gran número de estudios que así lo demuestran. Con todo, como ya se ha mencionado, el debate existente en torno a el papel desempeñado por la depresión en el desarrollo de la EA y otros tipos de demencia hace que, a día de hoy, deban distinguirse tres hipótesis diferentes^(11,12):

1. Depresión: factor de riesgo para la demencia

En primer lugar, es necesario tener claro el concepto de FR, que es cualquier circunstancia que incremente la probabilidad de desarrollar una patología⁽¹³⁾. Por lo tanto, cuando se habla de depresión como FR, se refiere al hecho de que padecer un trastorno depresivo aumente la probabilidad de sufrir, posteriormente, EA o algún otro tipo de demencia.

Uno de los síntomas más comunes en los individuos deprimidos es la manifestación de problemas de memoria, estando presentes en hasta el 40% de los casos⁽¹⁴⁾; los cuales se confirman de forma objetiva mediante la realización de test cognitivos. Asimismo, también está demostrado que la depresión acelera el deterioro cognitivo cuando se produce en pacientes que ya sufren, previamente, demencia⁽¹¹⁾.

Pese a lo anterior, en la práctica, la similitud en algunos síntomas de ambas patologías dificulta mucho el diagnóstico diferencial. Por ello, a la hora de evaluar la depresión como FR se deben tener en cuenta una serie de aspectos que influirán en dicha relación:

A. Naturaleza del trastorno depresivo

Se debe distinguir, principalmente, entre una depresión crónica o episodios depresivos aislados; y de si se trata de un primer episodio depresivo o de una depresión recurrente.

Numerosos estudios evidencian que los individuos con historia depresiva crónica presentan mayor riesgo de desarrollar cualquier tipo de demencia (en particular EA)

que aquellos con un único episodio depresivo a lo largo de su vida^(11,15). Del mismo modo, también influirá de forma proporcional la gravedad del trastorno, ya que cuanto mayor sea ésta, mayor será el riesgo⁽¹⁴⁾.

En concreto, un estudio longitudinal llevado a cabo en Zaragoza en 2015 analizó la relación entre la EA y la depresión severa, depresión persistente, primer episodio depresivo y depresión no tratada. Los resultados de dicha investigación probaron un aumento de riesgo de desarrollar EA en aquellos individuos con depresión severa o depresión no tratada. También se encontró un aumento de riesgo, aunque no tan claro, en individuos con un primer episodio depresivo y, sin embargo, no se encontró asociación entre depresión persistente y EA⁽⁹⁾.

B. Sintomatología de la enfermedad depresiva

En relación con el punto anterior se encuentra la sintomatología, variando la relación depresión-demencia en función de la pauta de los síntomas depresivos.

Un estudio de cohortes prospectivo realizado en varias ciudades de Estados Unidos entre 2014 y 2015 concluyó que los síntomas elevados y crecientes de depresión suponían un FR independiente para la demencia, mientras que síntomas moderados y crecientes eran consecuencia de un proceso demencial ya existente⁽¹⁶⁾.

Los estudios centrados en los dos subapartados anteriores resaltan la importancia de conocer las características del trastorno depresivo y la trayectoria de sus síntomas. Sin embargo, este es uno de los puntos débiles de muchas investigaciones que emplean, como método diagnóstico para la depresión, escalas uniformes sin diferenciar entre depresión crónica, primer episodio, magnitud del trastorno, etc. Asimismo, realizan la valoración diagnóstica en un único punto del periodo de estudio sin tener en cuenta los cambios a lo largo del tiempo. Todo esto tiene como consecuencia una mayor diversidad de resultados y menor validez de los mismos^(12,13).

C. Momento de inicio/desarrollo de la depresión

Muchos estudios matizan el momento de inicio o desarrollo del trastorno depresivo como punto clave para su determinación, o no, como FR. En base a esto, se puede diferenciar entre depresión temprana (si se manifiesta antes de la vejez) y depresión tardía (si se produce por primera vez en la etapa más adulta, generalmente a partir de los 50-60 años). Numerosos estudios corroboran la hipótesis de que la depresión temprana es un FR para la demencia, mientras que la depresión tardía, al producirse temporalmente más próxima, podría ser un pródromo de la misma⁽¹¹⁾.

Sin embargo, tampoco existe consenso en este punto. Un estudio realizado con el fin de evaluar la relación entre demencia y diversos FR modificables, resaltó la depresión como FR para el desarrollo de todo tipo de demencias y, en concreto, la depresión tardía como FR para la EA⁽⁸⁾. Concordando con el anterior, Diniz y Cols.⁽¹⁵⁾, concluyeron que la depresión tardía está asociada con un mayor riesgo de desarrollar EA y demencia vascular. En cambio, Burke y Cols.⁽¹⁷⁾, encontraron relación de riesgo independientemente del momento de desarrollo de la depresión.

2. Depresión: pródromo de demencia

Al igual que con el concepto de FR, es importante tener clara la definición de pródromo para poder analizar la depresión como tal. Un pródromo es la manifestación temprana de un proceso patológico, es decir, un síntoma que precede al inicio de la enfermedad⁽¹³⁾.

El matiz temporal, tratado en el subapartado anterior, va a ser la base en la que se fundamenten los estudios que afirman que la depresión no es un FR independiente, si no un pródromo de demencia.

Abundantes estudios afirman que la depresión como pródromo es el resultado de la autoevaluación del individuo que, consciente de la progresiva pérdida de funciones cognitivas, desarrolla, en respuesta, un trastorno depresivo. La dificultad en este punto reside en el hecho de que el periodo prodrómico de la demencia no está clínicamente bien delimitado, pudiendo extenderse hasta diez, o más, años antes de su diagnóstico^(11,16). Como consecuencia, es muy complicado discernir qué síntomas depresivos se encuentran dentro de ese margen temporal y pueden, por lo tanto, ser resultado de la demencia ya en curso y cuáles no.

En un estudio de cohortes, llevado a cabo por Singh-Manoux y Cols.⁽¹²⁾, sobre la trayectoria de los síntomas depresivos previos al diagnóstico de demencia, se realizó un análisis de los resultados de forma retrospectiva a lo largo de 28 años. Dichos resultados no apoyaron la hipótesis de depresión como FR, concluyendo, en su lugar, que la depresión es consecuencia de la fase preclínica de la demencia. Esto se debe a que solamente se encontró relación entre demencia y depresión, independientemente de las características del trastorno depresivo (crónico, recurrente etc.), cuando los síntomas aparecían en la década precedente al diagnóstico de demencia.

En concordancia con los resultados del estudio anterior, en otra investigación, centrada concretamente en la EA, se concluyó que si la depresión es un pródromo de EA debe haber mayor proximidad temporal entre el inicio de la depresión y el inicio de la demencia y no síntomas depresivos que remitan y vuelvan a aparecer posteriormente. En base a esto, la depresión tardía debe ser un pródromo de EA⁽¹³⁾.

Con todo, a la hora de establecer la depresión como consecuencia del desarrollo paulatino de demencia y no como FR, debe tenerse en cuenta que la enfermedad puede no identificarse en su inicio. Es decir, asumir que la proximidad en el inicio de ambas patologías determinará la relación entre ellas no tiene por qué ser correcto si el diagnóstico se realiza de forma tardía⁽¹³⁾.

Ligado a lo anterior, Ownby y Cols. (2006)⁽¹⁸⁾ plantearon como uno de sus objetivos evaluar hasta qué punto era significativo el espacio temporal existente entre el diagnóstico de ambas patologías. Sus hipótesis se basaron en que si la relación era negativa, es decir, que cuanto menor fuese el espacio temporal entre los diagnósticos mayor era el riesgo de EA, la depresión sería pródromo. En contraposición, si la relación era positiva y, por lo tanto, cuanto mayor fuese el espacio temporal entre ellas mayor sería el riesgo, la depresión sería un FR independiente para la EA. Tras la realización de su investigación, concluyeron que la relación era positiva, y por lo tanto, la depresión sería un FR independiente para la EA.

3. Depresión y demencia patológicas independientes

La tercera de las hipótesis se fundamenta en que la depresión y la demencia son dos patologías características de la edad adulta y, por lo tanto, coincidentes temporalmente.

A esto se le suma que poseen factores de riesgo y sintomatología común. Algunos de estos síntomas comunes son los problemas de memoria y las alteraciones del sueño; mientras que entre los FR destacan el bajo nivel económico, el aislamiento social y FR vasculares, entre otros.

Por otro lado, ambas patologías comparten también características a nivel neurobiológico: inflamación, neurodegeneración, alteraciones a nivel del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, etc.^(11,12). Dichas características comunes pueden inducir errores a nivel diagnóstico. Con lo cual, una persona deprimida puede ser erróneamente diagnosticada de demencia o, al contrario, pueden asociarse los síntomas a un trastorno depresivo cuando en realidad el paciente sufre un proceso demencial⁽¹³⁾.

A pesar de lo anteriormente argumentado, no existen suficientes pruebas que apoyen esta tercera hipótesis. Diversos estudios que han tenido en cuenta, a la hora de analizar los resultados, los FR comunes a ambas patologías, siguen concluyendo que la depresión es un FR independiente⁽¹¹⁾.

Explicación neurobiológica

Todo lo expuesto anteriormente tiene fundamentación a nivel neurobiológico. El desarrollo, tanto de la depresión como de la EA, está ligado a una serie de aspectos genéticos y procesos patológicos que aportan consistencia a la hipótesis que las relaciona.

Aspectos genéticos

En primer lugar, es necesario recalcar el componente genético implicado en ambos trastornos, aunque más especialmente en la EA, al desempeñar la transmisión genética un importante papel en su aparición⁽¹⁷⁾.

La respuesta de los individuos a los diversos factores ambientales dependerá, en parte, de su información genética. De este modo, la presencia o no de distintos genotipos pueden predeterminar que el riesgo de desarrollar una patología sea mayor en unas personas que en otras. En el caso de la EA un gen implicado en su desarrollo es el de la APOE⁽¹⁷⁾. Se trata, por lo tanto, de un FR no modificable, pero es fundamental tener en cuenta el riesgo que conlleva su presencia en combinación con otros FR sí modificables como es el caso de la depresión.

Existen tres variantes del genotipo APOE: e2, e3, e4. La presencia de e2 se considera neuroprotectora e, incluso, se ha llegado a señalar que podría retrasar el inicio de la EA. Sin embargo, en sus formas e3 y, sobre todo, e4, está demostrado que aumenta el riesgo de su desarrollo⁽¹⁷⁾. Es más, se estima que entre el 40-65% de las personas que padecen EA tienen una o dos copias del genotipo APOE-e4⁽³⁾.

Un estudio realizado con el fin de determinar la asociación entre depresión, trastornos del sueño, APOE y demencia, concluyó que a pesar de no encontrarse evidencia que relacione la depresión y el genotipo APOE de forma directa, el riesgo de desarrollar EA es mayor en personas que poseen el genotipo APOE-e4 y depresión conjuntamente que en aquellas que poseen una de las dos variables de manera independiente⁽¹⁷⁾.

La magnitud de lo anterior radica en destacar que, a pesar de que existen ciertos FR no modificables, como el genotipo APOE, sí se puede actuar contra otros modificables que potencian su efecto, como es el caso de la depresión.

Mecanismos neuropatológicos

Múltiples investigaciones relacionan depresión y demencia mediante diferentes mecanismos patológicos a nivel neurológico. Los principales se encuentran recogidos en la tabla 1.

Tabla 1: Mecanismos patológicos implicados en depresión y demencia.

MECANISMO PATOLÓGICO	EVIDENCIAS CIENTÍFICAS
Acumulación de placas β -amiloides y de proteína tau en forma de ovillos neurofibrilares.	Diversos estudios demuestran que dicha acumulación es mayor en pacientes con EA y depresión que en aquellos con EA y sin historia depresiva previa. Causa muerte neuronal reduciéndose el número de sinapsis nerviosas.
Disminución factores de crecimiento nervioso	Tanto en la EA como en la depresión está demostrado que se produce una disminución en el nivel de factores de crecimiento nervioso. Entre ellos destaca el factor neurotrófico derivado del cerebro conocido por sus siglas en inglés BDNF (<i>brain-derived neurotrophic factor</i>).
Hiperactividad del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)	Durante la depresión tiene lugar una sobreestimulación del eje HPA que, en respuesta al estrés, aumenta la liberación de glucocorticoides (cortisol). Esto conduce a atrofia en el hipocampo que, a su vez, se relaciona con la pérdida de neuronas, teniendo efectos perjudiciales a nivel de la memoria y pudiendo desencadenar la aparición de demencia.
Incremento enfermedades vasculares	El correcto funcionamiento cerebral depende de manera directa del sistema cardiovascular. Alteraciones a nivel vascular, relacionadas en multitud de ocasiones con procesos y hábitos depresivos (tabaquismos, inactividad etc.), causan variaciones en el cerebro que contribuyen al desarrollo de EA.
Neuroinflamación	Durante la depresión se produce, principalmente por medio de la activación de la microglía, un incremento en la liberación de citoquinas proinflamatorias. Dicho incremento causa daños cerebrales y conduce al desenvolvimiento de EA.

Elaboración propia a partir de la bibliografía de referencia^{11,14,19,20}. Enfermedad de Alzheimer (EA).

Dichos procesos patológicos no son excluyentes entre sí, es decir, están conectados y habitualmente se producen de manera simultánea. Debido a ello, la investigación a nivel neurobiológico es muy amplia y variada, existiendo, una vez más, controversias⁽¹¹⁾.

Específicamente, un estudio realizado por Wilson y Cols.⁽²¹⁾, con el fin de determinar si la depresión está relacionada con los procesos patológicos característicos de la demencia, concluyó de forma negativa. Investigó la posible asociación entre depresión y seis marcadores patológicos de demencia: presencia de ovillos neurofibrilares de proteína tau, placas β -amiloides, cuerpos de Lewy, esclerosis del hipocampo e infartos microscópicos. Sin embargo, tras la realización de la investigación, únicamente encontró relación entre la depresión y la formación de placas β -amiloides⁽²¹⁾.

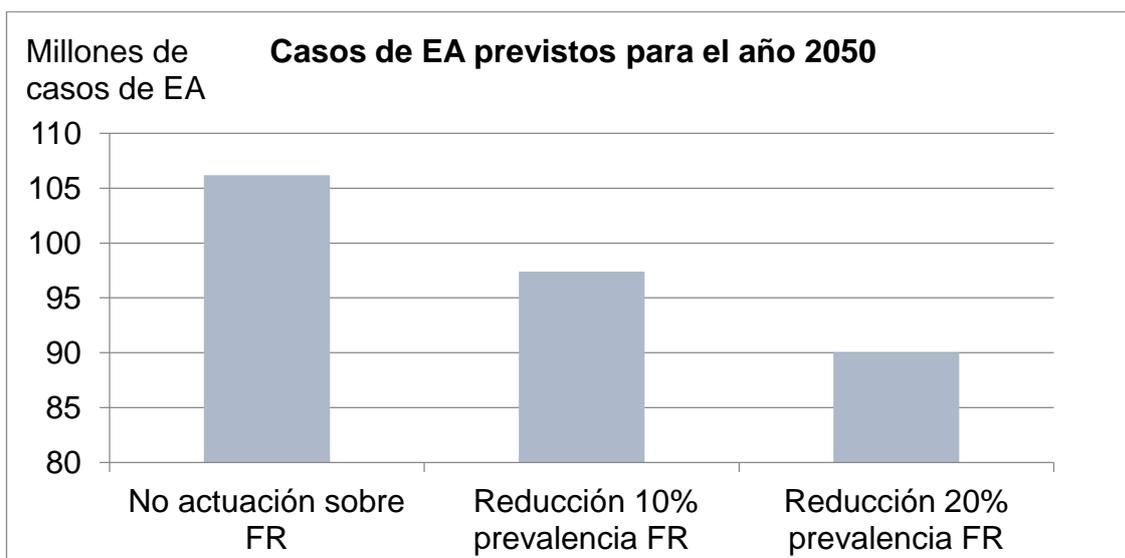
En contraposición, una investigación, cuyo objetivo principal era estudiar la relación entre degeneración a nivel sináptico, depresión y EA, encontró asociación positiva y destacó también otros procesos comunes entre las patologías, como la neuroinflamación⁽⁷⁾.

Prevención y papel de enfermería

Como ya se mencionó anteriormente, frente a una patología como la Enfermedad de Alzheimer la prevención de los FR implicados en su evolución resulta fundamental.

Son múltiples los estudios que tratan de hacer hincapié en este punto. En concreto, uno publicado en la prestigiosa revista Lancet Neurology y realizado con el fin de reflejar la importancia de la prevención en la EA, concluyó que un tercio de los casos de EA pueden atribuirse a FR modificables. A lo largo de la mencionada investigación, se calculó el riesgo atribuible (proporción de casos de EA en la población atribuibles a un FR) a siete FR modificables cuya asociación con la enfermedad está científicamente probada: diabetes, hipertensión, obesidad, inactividad física, depresión, tabaquismo y bajo nivel educativo. Los resultados de dichos cálculos determinaron que una disminución, por década, del 10% en la prevalencia de cada uno de esos FR, resultaría en una reducción del 8.3% en la prevalencia mundial de EA estimada para el año 2050, cuya cifra se sitúa en torno a 106.2 millones de casos. Mientras que la disminución de un 20% reduciría la prevalencia de EA hasta en un 15.3%⁽¹⁰⁾. Ver figura 2.

Figura 2: Número de casos de EA previstos para el año 2050 si no se actúa sobre los FR frente a si se reduce en un 10% o en un 20% la prevalencia de dichos FR.



Modificado a partir de Norton y Cols. (2014)⁽¹⁰⁾. Enfermedad de Alzheimer (EA) Factor de riesgo (FR).

Pese a la contundencia de los datos, a la hora de valorarlos, deben tenerse en cuenta ciertas limitaciones del estudio. Por un lado, la relación entre la EA y los FR estudiados puede verse influida por otros factores no conocidos o no tenidos en cuenta. Y, por otra parte, los cálculos se realizaron en momentos determinados, no analizando la variación que puede producirse a lo largo del tiempo y de las distintas generaciones. Por ejemplo, las medidas que puedan llevarse a cabo en los años sucesivos para mejorar el nivel educativo afectará a personas más jóvenes que las que realmente van a estar en riesgo de desarrollar EA en el 2050, que es el año tomado de referencia para calcular los resultados⁽¹⁰⁾.

Específicamente, la depresión, FR de mayor interés en esta revisión, es señalada como una patología que se puede prevenir y, por lo tanto, su abordaje temprano podría retrasar, al mismo tiempo, el desarrollo demencial⁽¹⁵⁾.

Un punto en el que coinciden muchos de los artículos cuando tratan el aspecto preventivo es en destacar el papel desempeñado por los sanitarios en esta área y, en concreto, el papel enfermero^(17,19).

En particular, un estudio publicado en la revista *Journal of Nursing Scholarship*, (una de las revistas producidas por la Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing -Sigma- que es la segunda organización de enfermería más grande del mundo) sobre la depresión como FR para distintas patologías, entre ellas la EA, destacó la función de enfermería a nivel preventivo. Señaló que, en primer lugar, debe conocerse la naturaleza y los principales signos y síntomas de la depresión para así poder detectarla de forma temprana, o incluso anticiparse a su desarrollo mediante la adopción de las medidas preventivas más óptimas. Del mismo modo, debe conocerse la relación de la depresión con otras patologías, en este caso con la EA, y su posible actuación como FR para así actuar de forma directa sobre el trastorno depresivo y, paralelamente, de modo indirecto previniendo el desarrollo de la otra patología. Para todo ello es esencial una buena relación enfermera-paciente⁽¹⁹⁾.

Otro aspecto fundamental a nivel preventivo es la educación para la salud⁽¹⁷⁾. Un buen nivel educativo, la realización de actividad física, y las buenas relaciones sociales aumentan la reserva cognitiva de los individuos⁽¹⁴⁾. En este punto, la atención primaria es vital y la enfermería debe asumir la responsabilidad de educar a sus pacientes. No solo informándoles sobre los efectos adversos y las consecuencias de sus actos, sino tratando de ayudarlos a, de manera paulatina, sustituir esos hábitos por otros más saludables que se mantengan en el tiempo⁽¹⁵⁾.

Teniendo en cuenta el abordaje enfermero, que no solo se basa en cuidar de la persona afectada por la enfermedad, sino también de su familia, debemos conocer las características actuales de los cuidadores y familiares; adaptándonos a las necesidades emergentes. La Educación para la Salud y la prevención, por tanto, no solo debe enfocarse en los enfermos, sino en la comunidad de la que éste forma parte. Los familiares en muchos casos son los cuidadores informales dentro del ámbito domiciliario, que está adquiriendo un mayor protagonismo en los últimos años. El cuidador principal viene estando representado, en su inmensa mayoría, por una figura femenina, motivado por el rol de género y sus implicaciones dentro de los hogares. Sabiendo esto, cobra si cabe, más importancia, una actuación enfermera basada en el contexto del actual escenario de cuidados; que sigue siendo una actividad que involucra fundamentalmente al binomio cuidador/cuidado y que se prolonga en el tiempo, situación a la cual deben adaptarse⁽²²⁻²⁴⁾.

En definitiva, las estrategias de prevención, diagnóstico temprano y tratamiento adecuado de la depresión tienen una gran importancia a la hora de actuar frente a la EA. Pero además, tienen gran repercusión general en el sistema sanitario, al ser la depresión un FR presente también en otras patologías⁽¹⁵⁾. Por ello, y siendo este otro punto en el que coinciden la mayoría de los estudios revisados, es muy importante continuar investigando en el área de la depresión como FR en la EA para así poder determinar, también, el impacto de la actuación a nivel preventivo^(8,15-17).

Limitaciones y consideraciones

- Referencia continua a demencia en general, pese a ser la EA el objetivo principal de esta revisión, debido a la escasez de investigaciones centradas exclusivamente en EA.
- Esta revisión se ha basado principalmente en estudios observacionales y revisiones bibliográficas a consecuencia del limitado número de ensayos clínicos sobre el tema. A mayores, la insuficiencia de investigaciones llevadas a cabo a nivel nacional dificultó la inclusión de estudios desarrollados específicamente en España.

CONCLUSIONES

Tras el análisis exhaustivo de los diferentes estudios incluidos en esta revisión se extrajeron las siguientes conclusiones:

- Se ha encontrado respaldo, dentro de la comunidad científica, para establecer la depresión como FR en el desarrollo de EA.
- Existen actualmente tres hipótesis que intentan explicar el papel desempeñado por la depresión en el desarrollo de demencia: (a) la depresión como FR para el desarrollo de demencia, (b) como pródromo de demencia, y (c) depresión y demencia patologías independientes pero coincidentes en su desarrollo.

- Hoy en día, la hipótesis de la depresión como FR es la más aceptada, pero la que señala la depresión como pródromo también posee mucha fuerza y, por lo tanto, ambas deben ser valoradas en investigaciones futuras.
- La depresión está íntimamente relacionada, no sólo con la EA si no, con la demencia en general.
- A nivel neurobiológico existe coincidencia en los procesos patológicos que tienen lugar durante el avance de ambos trastornos siendo, además, un aspecto crucial para la explicación del nexo presente entre ellos.
- La prevención y el diagnóstico precoz son dos de los puntos claves en el abordaje de estas dos enfermedades prioritarias para la salud pública. Los cuidados del personal de enfermería, que poseen una gran responsabilidad en este ámbito, deben brindar apoyo tanto a los afectados como a sus familiares, una vez realizado el diagnóstico. En este sentido, deben brindar cuidados de calidad basados en la mayor evidencia posible tanto a la persona que padece la enfermedad como a su cuidador principal, que en la mayoría de los casos es una mujer.
- La depresión y la EA son dos patologías que poseen multitud de rasgos en común y la naturaleza de su relación está sometida a innumerables controversias y lagunas científicas. Por consiguiente, resulta imprescindible continuar investigando con el fin de alcanzar una conclusión definitiva y establecer las medidas preventivas y terapéuticas necesarias para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a ambas.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Demencia [Actualizado 12 Dic 2017; consultado 16 Dic 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/dementia>
2. Fistera [Internet]. Demencia tipo Alzheimer [Actualizada 5 Feb 2013; consultado 11 Dic 2017]. Disponible en: <https://www.fistera.com/guias-clinicas/demencia-tipo-alzheimer/>
3. Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's Disease Facts and Figures. Alzheimer's & Dementia [Internet]. 2015; 11 (3): 332+. Disponible en: https://www.alz.org/facts/downloads/facts_figures_2015.pdf
4. Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Depresión [Actualizado 22 Mar 2018; consultado 16 Dic 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/depression>
5. Fistera [Internet]. Depresión mayor en el adulto: factores de riesgo y diagnóstico [Actualizado 4 Agosto 2014; consultado 11 Dic 2017]. Disponible en: <https://www.fistera.com/guias-clinicas/depresion-adulto/>
6. Díaz Villa BA, González González C. Actualidades en neurobiología de la depresión. Rev Latinoam Psiquiatría. 2012; 11 (3): 106-15. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/psiquiatria/rp-2012/rp123i.pdf>
7. Wuwongse S, Cheng SS, Wong GT, Hung CH, Zhang NQ, Ho YS, et al. Effects of corticosterone and amyloid-beta on proteins essential for synaptic function: implications for depression and Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta. 2013;

- 1832 (12): 2245-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23928361>
8. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Middleton LT, Ioannidis JPA, Evangelou E. Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Alheimers Dement.* 2017; 13 (4): 406-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27599208>
 9. Gracia-García P, de-la-Cámara C, Santabábara J, Lopez-Anton R, Quintanilla MA, Ventura T, et al. Depression and incident Alzheimer disease: the impact of disease severity. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015; 23 (2): 119-29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23791538>
 10. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014; 13 (8): 788-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25030513>
 11. Bennett S, Thomas AJ. Depression and dementia: cause, consequence or coincidence?. *Maturitas.* 2014; 79 (2): 184-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24931304>
 12. 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. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28514478>
 13. Hesper K, Tebarth F, Wiese B, Eisele M, Bickel H, Köhler M, et al. Age of major depression onset, depressive symptoms, and risk for subsequent dementia: results of the German study on Ageing, Cognition, and Dementia in Primary Care Patients (AgeCoDe). *Psychol Med.* 2013; 43 (8): 1597-610. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23137390>
 14. Deví Bastida J, Puig Pomés N, Jofre Font S, Fetscher Eickhoff A. La depresión: un predictor de demencia. *Revista española de geriatría y gerontología: Órgano oficial de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología.* 2016; 51 (2): 112-8. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5661369>
 15. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry.* 2013; 202 (5): 329-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23637108>
 16. Kaup AR, Byers AL, Falvey C, Simonsick EM, Satterfield S, Ayonayon HN, et al. Trajectories of Depressive Symptoms in Older Adults and Risk of Dementia. *JAMA psychiatry.* 2016; 73 (5): 525-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26982217>
 17. Burke SL, Maramaldi P, Cadet T, Kukull W. Associations between depression, sleep disturbance, and apolipoprotein E in the development of Alzheimer's disease: dementia. *Int Psychogeriatr.* 2016; 28 (9): 1409-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27020605>
 18. 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 (5): 530-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16651510>
19. Bica T, Castelló R, Toussaint LL, Montesó-Curto P. Depression as a Risk Factor of Organic Diseases: An International Integrative Review. J Nurs Scholarsh. 2017; 49 (4): 389-99. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28692781>
 20. Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. Nat Rev Neurol. 2011; 7 (6): 323-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21537355>
 21. Wilson RS, Boyle PA, Capuano AW, Shah RC, Hoganson GM, Nag S, et al. Late-life depression is not associated with dementia-related pathology. Neuropsychology. 2016; 30 (2): 135-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26237627>
 22. [Jimenez Ruiz I, Moya Nicolás M. La cuidadora familiar: sentimiento de obligación naturalizado de la mujer a la hora de cuidar. Enfermería Global. 2018; 49: 420-33. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/eg/v17n49/1695-6141-eg-17-49-00420.pdf>](#)
 23. [Eterovic Diaz C, Mendoza Parra S, Saez Carrillo, K. Habilidad de cuidado y nivel de sobrecarga en cuidadoras/es informales de personas dependientes. Enfermería Global. 2015; 38: 235-48. Disponible en: <http://revistas.um.es/eglobal/article/view/198121/174111>](#)
 24. Cantillo M, Lleopart T, Ezquerra S. El cuidado informal en tiempos de crisis. Análisis desde la perspectiva enfermera. Enfermería Global. 2018; 50: 515-28. Disponible en: <http://revistas.um.es/eglobal/article/view/297211/226661>

ISSN 1695-6141

© COPYRIGHT Servicio de Publicaciones - Universidad de Murcia