

DEPRESIÓN MAYOR Y DEMENCIA: UTILIDAD DE LOS BIOMARCADORES

Francisco Javier Balea-Fernández

Universidad de las Palmas de Gran Canaria, Colegio de Psicólogos de Gran Canaria

Resumen: La población española, en los últimos cien años, se ha duplicado el número de habitantes, pero el número de personas mayores es siete veces mayor y los octogenarios se han multiplicado por 13. La esperanza de vida se sitúa en 82,7 años: 85,4 en mujeres y 79,9 en varones. La Demencia es uno de los mayores problemas de salud tanto en España como en resto del mundo. La depresión constituye una de las principales causas de discapacidad, padeciéndola más de trescientos millones de personas y se relaciona con la demencia, siendo considerada un factor de riesgo para su desarrollo. El diagnóstico de EA (criterios NIA), se establecen de manera estrictamente biológica mediante el perfil de biomarcadores. Aunque éstos no proporcionan mejoría el manejo de la EA, proporcionan un interesante campo de investigación en la búsqueda de la etiología.

Palabras clave: Envejecimiento, Alzheimer, Diagnóstico, Biomarcadores.

MAJOR DEPRESSION AND DEMENTIA: USEFULNESS OF BIOMARKERS

Abstract: The Spanish population, in the last hundred years, has doubled the number of population, but the number of older people is seven times greater and the octogenarians have multiplied by 13. Life expectancy is 82.7 years: 85.4 in women and 79.9 in men. Dementia is one of the biggest health problems in both Spain and the rest of the world. Depression is one of the main causes of disability, suffering more than three hundred million people and is related to dementia, being considered a risk factor for its development. The diagnosis of AD (NIA criteria), is established strictly biologically using the biomarker profile. Although these do not provide improvement in the management of AD, they provide an interesting field of research in the search for etiology.

Key words: Elderly, Alzheimer, Diagnosis, Biomarkers.

INTRODUCCIÓN

La población española, en los últimos cien años, se ha duplicado el número de habitantes, pero el número de personas mayores es siete veces mayor y los octogenarios se han multiplicado por un factor de 13. Se une que la esperanza de vida se sitúa en los 82,7 años, con diferencias entre sexos: 85,4 en mujeres y 79,9 en hombres (INE, 2018). En los próximos diez años, como media, supondrán más del 25% de la población, de ellos el 35% de los hombres y el 65% de las mujeres mayores de 65 años ya presentan algún tipo de discapacidad, que es severa en la mitad de los casos. Todo esto supone un elevado gasto sanitario, como ejemplo: el 52%

del gasto de Atención Especializada se dedica a mayores de 65 años y los mayores de 70 años son los responsables del 40% del total del gasto sanitario (Estévez y Guerrero, 2015). Con los datos anteriormente expuestos, cabe atribuir el gasto a los adultos mayores, pero en una sociedad envejecida, no es el anciano quien debe acomodarse a un sistema asistencial no diseñado para él.

Con los datos expuestos, no es desproporcionado denominar a la Demencia como uno de los mayores problemas de salud tanto en España como en resto del mundo (sanitario, social y económico) (Martínez-Lage et al, 2018).

En la actualidad se están estudiando los factores de riesgo psicológicos para el desarrollo

de demencia, en concreto de Demencia tipo Alzheimer (EA). Diversos estudios han relacionado la depresión con una función cognitiva deprimida. En un metaanálisis realizado en el año 2006 en el que se incluyeron estudios que proporcionaron información suficiente para permitir el cálculo de *odds ratios* (OR) para el riesgo de desarrollar EA en personas con antecedentes de depresión en comparación con personas sin antecedentes de depresión. Los resultados de este estudio fueron que el OR resultó de 2,03 (95% intervalo de confianza, 1,73-2,38) para los estudios de caso-control y de 1,90 (IC del 95%, 1,55-2,33) para estudios de cohorte. Los hallazgos de mayor riesgo fueron robustos para el análisis de sensibilidad. En un estudio realizado por Schiepers et al (2019) concluyeron que la depresión es el principal factor de riesgo para el desarrollo de EA con un RR de 1.85. El intervalo entre los diagnósticos de depresión y EA se relacionó positivamente con un mayor riesgo de desarrollar EA (Ownby, Crocco, Acevedo, & Loewenstein, 2006).

La demencia y la depresión son los dos cuadros clínicos más característicos del envejecimiento. Ente los 65-75 años es más frecuente la depresión y por encima de los 75 años, la demencia (Orduna y Naval, 2001).

Los datos del Instituto Nacional de Estadística indican que existe casi el doble de casos de depresión en mujeres que en hombres (figura 1). Esta proporción se mantiene en población jubilada (figura 2). Por lo tanto, la mayor esperanza de vida de las mujeres en relación con los hombres conlleva, además, acumular más años de vida con discapacidad.

En la actualidad no hay duda de que la depresión constituye una de las principales causas mundiales de discapacidad, padeciéndola más de trescientos millones de personas en todo el mundo.

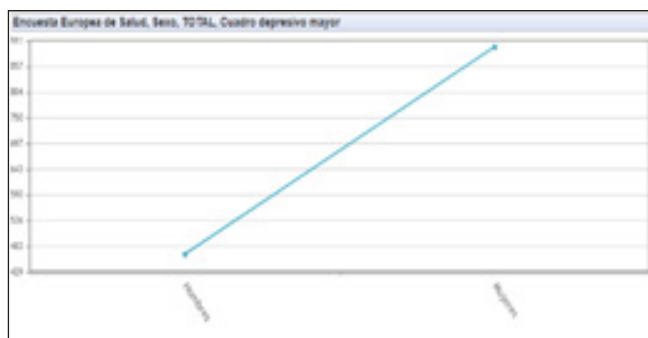


Figura 1: Fuente INE: Encuesta Europea de Salud 2014. Patient Health Questionnaire PHQ-8. Cifras totales (en Miles).

En relación con la percepción sobre etiología de la depresión, un 95% de los sujetos encuestados en una investigación realizada por Lahera et al (2019) responsabiliza a acontecimientos adversos de la vida, mientras que un 88% asegura que la causa son factores psicológicos. Por otro lado, en relación con el tratamiento el 55% consideró que si tuviesen un amigo o un familiar con depresión le recomendarían ir a un psicólogo y, mientras que el 53% se inclinó por la medicación (si bien muchos encuestados pensaban que los fármacos antidepresivos *causaban adicción*) (Lahera et al, 2019).

Tanto en la etiología como en el riesgo de desarrollo de depresión el contacto social juega un importante papel. En un trabajo realizado por Fancourt y Tymoszuk (2019) descubrieron un riesgo del 32% menor de desarrollar depresión para las personas que asistieron a eventos culturales esporádicamente (*odds ratio* 0,68; 95% IC 0,47-0,99) y un riesgo 48% menor para las personas que asistieron una vez mes o más (OR 0,52; 95% IC 0,34-0,80). La actividad cultural lleva implícito el contacto y la relación sociales.

En una revisión realizada por Haigh et al., en 2018, con el título *“La depresión entre los adultos mayores: una actualización de 20 años sobre cinco mitos comunes y conceptos erróneos”* plantea la relación entre edadismo y desarrollo de EA (Haigh et al., 2018; Sánchez-Palacios, 2004). En un artículo reciente, se denomina una nueva demencia como LATE (predominante límbica) en relación con una alteración derivada de un estado depresivo crónico (Nelson et al, 2019).

Los datos sobre prevalencia e incidencia, según la Confederación Española de Alzheimer y otras demencias indican que *“el 55% de los mayores de 65 años que tiene demencia no está diagnosticado”* (Tola, 2018). En un estudio realizado por Vega

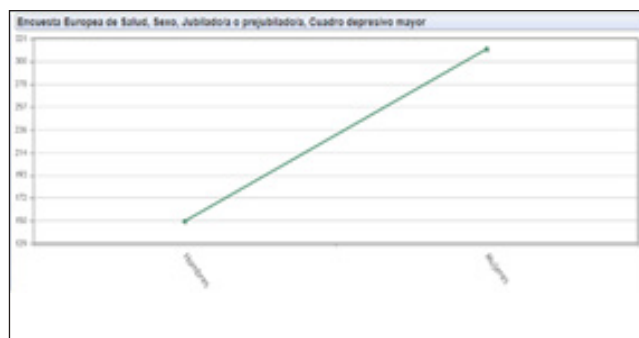


Figura 2: Fuente INE: Encuesta Europea de Salud 2014. Patient Health Questionnaire PHQ-8. Jubilado/as (en Miles).

Alonso et al. en 2016 se determina que la prevalencia ajustada en su investigación de deterioro cognitivo leve (DCL) fue del 18,5% (IC 95% 17,3-19,7) de las personas mayores de 65 años, aumentando hasta el 45,3% cuando la población estudiada es mayor de 85 años. Teniendo en cuenta los datos aportados por el anterior estudio y teniendo en cuenta que la tasa anual de progresión de DCL a demencia está entre el 8-15% apuntando a un problema de salud comunitaria (Tola, 2018; Vega-Alonso et al., 2016). En la misma línea y con similares resultados se muestra el estudio DERIVA con una prevalencia de DCL del 19% (Rodríguez-Sánchez et al., 2011).

DIAGNÓSTICO DE ALZHEIMER

La definición clásica de demencia es “un síndrome adquirido, de naturaleza orgánica caracterizado por un deterioro permanente de la memoria y de otras funciones intelectuales, y frecuentemente acompañado de otros trastornos psiquiátricos, que ocurren sin alteración del nivel de conciencia, afectando al funcionamiento social” (Cubero, 2002). En la actualidad las demencias se clasifican inicialmente en: reversibles e irreversibles; teniendo en cuenta que las reversibles son causa de un agente o trastorno que tiene tratamiento etiológico, por ejemplo, déficit de vitamina B12. Las demencias irreversibles se clasifican en: **demencias degenerativas primarias**: Corticales, subcorticales y cortico-subcorticales: Vasculares: multiinfarto, ...; Infecciosas: Creutzfeldt-Jakob, ...; **demencias secundarias**: Metabólicas: Hipo-Hipertiroidismo, ...; Tóxicas: Metales: Pb, Hg, Mn, Cu, ...; Neoplasias: Tumores cerebrales, ...; Traumáticas: Hematoma subdural, ...; Otras...

En la última década, se han producido unos importantes cambios en relación con el diagnóstico de la EA, de manera resumida, son los siguientes: Antes del año 2007: Criterios NINCDS-ADRDA el diagnóstico se basaba en criterios clínicos apoyados en pruebas complementarias; desde el 2007 hasta el 2011 el International Working Group for new research criteria for the diagnosis of AD (IWG-1) y el National Institute of Aging and the Alzheimer's Association: Criterios NIA-AA modificaban los anteriores criterios, concretando y especificando la probabilidad o posibilidad en el diagnóstico de DTA; en el año 2014 tanto la IWG-2 como la NIA-AA especifican en el criterio diagnóstico la presencia de un fenotipo clínico apropiado (típico o atípico) y un biomarcador; en el año 2015 se publican los criterios IWG-3, se

establecen los nuevos criterios en fase preclínica: positividad en los biomarcadores; asintomáticos con riesgo, pero con positividad solamente en un biomarcador. En el año 2018, los criterios NIA define EA de manera estrictamente biológica mediante el perfil de biomarcadores. No se tiene en cuenta el fenotipo ni el estadio clínico (Sagrario-Manzano et al., 2018).

Demencia Tipo Alzheimer (EA): Enfermedad neurodegenerativa de etiología aún no está establecida. Casos esporádicos determinados genéticamente: autosómica dominante supone menos del 1% de todos los casos. Formas de inicio en edades tempranas y vinculadas a tres genes: APP (Cr 21, isoforma A β 42), PSEN1 (Cr. 14) y PSEN2 (Cr. 1). La asociación entre el gen de la APOE (Cr. 19, alelo ϵ 4 aumenta el riesgo).

En las últimas décadas, se están investigando la relación causal entre el desarrollo de EA y los factores de riesgo. Éstos pueden dividirse en: factores de riesgo cardiovascular (Hipercolesterolemia, HTA, DM y obesidad) (Rubí, 2018), factores de riesgo psicológico e intelectual (depresión, escasa formación académica y pobre hábito de lectura) y factores de riesgo social (aislamiento) (Balea-Fernández, 2007). Estos factores de riesgo están sobre todo en relación con el desarrollo de hábitos de vida saludables lo que supone una importante disminución de los costes tanto sanitarios como sociales y económicos.

En la actualidad, se están realizando diversas investigaciones que tratan de relacionar biomarcadores (tanto en LCR como en plasma) y la atrofia cerebral regional. Esta nueva línea de investigación se centra tanto en el diagnóstico clínico como preclínico de la EA. Éstos se obtienen tanto por análisis de líquido cefalorraquídeo (péptido A β 1-42 y las proteínas Tau total y Tau fosforilada), o bien por técnicas de neuroimagen (resonancia magnética (RM) o tomografía por emisión de positrones (PET con 18 F-fluorodesoxiglucosa PET-FDG). La acumulación de placas de β -amiloide (extracelulares), ovillos neurofibrilares y la neurodegeneración se relacionan con los biomarcadores hallados en LCR; el progreso de la investigación en la actualidad está en la determinación de biomarcadores en plasma sanguíneo. Además, el reto en la actualidad, además del diagnóstico preciso y tratamiento efectivo, es el diagnóstico en fase preclínica; éste se determina entre 10-15 años previo a la aparición de deterioro cognitivo (Armstrong, 2009; Law et al., 2018; Ovod et al., 2017; Rubí et al., 2018).

Para el diagnóstico, los criterios NIA en 2018: para EA, se establecen de manera **estrictamente biológica** mediante el perfil de biomarcadores. No se tiene en cuenta el fenotipo ni el estadio clínico. El diagnóstico se debería realizar siguiendo el criterio ATN: Amiloidosis cerebral (A); Patología tau (T) y Neurodegeneración (N).

- **A:** Biomarcador en LCR en actualidad: Péptido A β 1-42: <500-550 pg/mL.

- **T:** Proteína Tau (t-tau): >400-450 pg/mL y Proteína Tau fosforilada (treonina 181 o p-Tau181): >60-80 pg/mL.

- **N:** Biomarcadores de neurodegeneración o daño cerebral: Resonancia Magnética Nuclear, PET-FDG (estudio de imagen molecular con trazadores fluorodesoxiglucosa o 18FDG, PET-AMILOIDE (3 trazadores de A β para su uso clínico, florbetapir, florbetaben y flutemetamol), PET-TAU.

Por otro lado, se están realizando trabajos con biomarcadores en Sangre: Neurofilamentos de cadena ligera (NFL); Neurogranina (Ng) y YKL-40. Incluso se investiga biomarcador de proteína Tau en saliva (Pekeles et al, 2019). Hampel et al. (2018), han establecido la correlación entre los biomarcadores en LCR y sangre, concluyendo una correlación entre biomarcadores con la excepción de la neurogramina y A β 1-42 (cuadro 1):

Cuadro 1 Fuente Hampel et al. (2019). Correlación entre biomarcadores.					
	p-tau	t-tau	NFL	YKL-40	neurogranina
A β 1-42	-0.305*	-0.339**	-0.180	0.002	-0.171
p-tau		0.900***	0.461***	0.574***	0.808***
t-tau			0.553***	0.554***	0.830***
NFL				0.619***	0.387***
YKL-40					0.539***

Tal y como se puede comprobar en la tabla 5 y en el estudio realizado por Mattsson et al. (2016), NFL no se correlaciona con β -amiloide, por otro lado, la NFL se asocia con el deterioro cognitivo y la atrofia cerebral independiente de β -amiloide en fase clínica y se presenta como un

buen biomarcador en fase pre-clínica. Además, la T-tau y neurogranina se muestran como biomarcadores de neurodegeneración acelerada, atrofia e hipermetabolismo cerebral dependientes de β -amiloide (Mattsson, Insel, Palmqvist, Portelius y Zetterberg, 2016).

CONCLUSIONES

La OMS califica a la demencia como una epidemia mundial y una prioridad en salud pública, tanto en la actualidad como en un futuro. Por otro lado, la depresión es considerada, junto a la edad, como los principales factores de riesgo para el desarrollo de demencia, aunque el mecanismo etiológico no se ha podido establecer.

Los biomarcadores no proporcionan mejoría ni en el manejo ni en el tratamiento de la EA. Aunque mejoran el pronóstico cuando se aplican en fase preclínica y proporcionan datos sobre la etiología de la EA. Sobre todo, la relación entre EA y depresión pueda ser identificada y correctamente tratada.

En cualquier caso, la depresión no es un estado emocional relacionado con el envejecimiento, sino que una forma patológica de envejecer. La jubilación o la desmotivación tras la misma son etiologías para tener en cuenta a la hora de diagnosticar depresión o declive cognitivo. Esta desmotivación lleva a una falta de objetivos y expectativas que llevan inevitablemente a la persona a una atrofia por desuso de sus funciones tanto cognitivas como sociales. Estas disfunciones se extienden a la esfera física, es decir, alimentación inadecuada y falta de actividad física conllevan una importante atrofia muscular, sarcopenia, déficits nutricionales avocados a una adecuada funcionalidad orgánica que puede desencadenar una demencia. Todo ello en una escalada simétrica y un bucle con consecuencias sociales, sanitarias e incluso incremento de la dependencia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Armstrong, R. (2009). *Alzheimer's Disease and the Eye. Jour Optometry*, 2, 103–111.
- American Psychiatric Association (2013). *Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5*.
- Balea-Fernández, FJ. (2007). Programa de estimulación neuropsicológica Integral en población mayor sana. *Diseño, aplicación y resultados*. Tesis doctoral. Salamanca.
- Barnes, D. y Yaffe, K. (2013). The Projected Impact

- of Risk Factor Reduction on Alzheimer's Disease Prevalence. *Lancet Neurology*, 10(9), 819–828.
- Blazer, D. (1999). Depression in the elderly. Myths and misconceptions. *Psychiatr Clin North Am*, 20, 111–119.
- Cubero P. (2002). *Diagnóstico y tratamiento de las demencias en atención primaria*. Barcelona: Masson.
- Estévez, J. y Guerrero, M. (2015). Soluciones para la gestión de la cronicidad. Madrid. Recuperado de <http://www.redaccionmedica.com/contenido/images/INFORME SEDISA.compressed.pdf>
- Fancourt, D. y Tymoszuk, U. (2019). Compromiso cultural y depresión incidente en adultos mayores: evidencia del English Longitudinal Study of Ageing. *Br J Psychiatry*, 214 (4), 225-229.
- Haigh, E. A. P., Bogucki, O. E., Sigmon, S. T. y Blazer, D. G. (2018). Depression Among Older Adults: A 20-Year Update on Five Common Myths and Misconceptions. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 26 (1), 107–122.
- Instituto Nacional de Estadística. (2014). Indicadores demográficos Básicos. Recuperado de http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177003&menu=resultados&idp=1254735573002
- Jack J.R, et al. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14 (4), 535-562.
- Lahera, G., Andrade-González, N., Gasull, V., Pagés-Lluyot, J. R. y Roca, M. (2019). Percepción de la población española sobre la depresión. *In Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 42 (1), 31-39.
- Martínez-Lage, P., Martín-Carrasco, M., Arrieta, E., Rodrigo, J. y Formiga, F. (2018). Mapa de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias en España. Proyecto MapEA. *Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia*, 53 (1), 26–37.
- Mattsson, N., Insel, P. S., Palmqvist, S., Portelius, E., y Zetterberg, H. (2016). neurofilament light in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med*, 8(10), 1184–1196
- Law, L. L., et al. (2018). Moderate intensity physical activity associates with CSF biomarkers in a cohort at risk for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 10, 188–195.
- Nelson, P. T., et al. (2019). Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*.
- Orduna, G. y Naval, C. (2001). Gerontología educativa. Barcelona: Ariel educación.
- Ovod, V., et al (2017). Amyloid b concentrations and stable isotope labeling kinetics of human plasma specific to central nervous system amyloidosis. *Jour Alzheimer's & Dementia*, 13, 841–849.
- Ownby, R., Crocco, E., Acevedo, A. y Loewenstein, J. (2006). Depression and Risk for Alzheimer Disease: Systematic Review, Meta-analysis, and Metaregression Analysis. *Arch. Gen. Psychiatry*, 63(5), 530–538.
- Pekeles, H., Qureshi, H. Y., Paudel, H. K., Schipper, H. M., Gornistky, M. y Chertkow, H. (2019). Development and validation of a salivary tau biomarker in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 11, 53-60.
- Rodríguez-Sánchez, E., et al. (2011). Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study. *BMC Neurology*, 11.
- Rubí, S., et al. (2018). Concordancia entre la PET cerebral con 18F-FDG y los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo en el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. *Jour Esp Med Nucl Imagen Mol*, 37 (1), 3–8.
- Sagrario-Manzano, M., Fortea, J., Villarejo, A., y Sánchez del Valle, R. (2018). *Guías diagnósticas y Terapéuticas de la Sociedad Española de neurología* (Luzan 5). Madrid
- Sánchez Palacios, C. (2004). *Estereotipos negativos hacia la vejez y su relación con variables sociodemográficas, psicosociales y psicológicas*. Universidad de Málaga, Servicio de Publicaciones.
- Schiepers, O. J., et al. (2018). Lifestyle for Brain Health (LIBRA): a new model for dementia prevention. *International journal of geriatric psychiatry*, 33 (1), 167-175.
- Tola, M. (2018). El 55% de los mayores de 65 años que tiene demencia no está diagnosticado. Recuperado de <https://www.ceafa.es/es/que-comunicamos/noticias/el-55-de-los-mayores-de-65-anos-que-tiene-demencia-no-esta-diagnosticado>
- Vega Alonso, T., et al. (2016). Prevalence of cognitive impairment in Spain: The Gómez de Caso study in health sentinel networks. *Neurologia*.