



Original

Efectos neuroplásticos de la depresión en la enfermedad de Alzheimer

Neuroplastics effects of depression in Alzheimer's disease

Naybí Prendes-Rivero ¹ 
Belkis López-González ² 
María Á. Robinson-Agramonte ³  
Levis Verde-Corvo ⁴ 
Nibaldo B. Mesa-Hernández ⁵ 

¹Hospital General Docente “Iván Portuondo”, Departamento de Medicina Legal. Artemisa, Cuba.

²Hospital Universitario “General Calixto García”, Servicio de Alergia. La Habana, Cuba.

³Centro Internacional de Restauración Neurológica, Departamento de Neuroinmunología. La Habana, Cuba.

⁴Sede Docente Municipal, Sección de Docencia e Investigación. San Antonio de los Baños, Artemisa. Cuba.

⁵Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana “Victoria de Girón”, Departamento de Fisiología. La Habana, Cuba.

Recibido: 26/2/2021

Aceptado: 8/5/2021



RESUMEN

Introducción: Las vías de señalización del factor neurotrófico derivado del cerebro están afectadas en la enfermedad de Alzheimer y la depresión.

Objetivo: Identificar la posible asociación entre los niveles séricos del factor neurotrófico derivado del cerebro y el funcionamiento cognitivo en pacientes con Alzheimer y depresión.

Métodos: Se realizó un estudio de casos en 51 adultos mayores; distribuidos en tres grupos: 1) 21 pacientes con enfermedad de Alzheimer, 2) 14 pacientes con enfermedad de Alzheimer y depresión, y 3) 16 controles sanos. Se aplicaron la escala de depresión geriátrica y el Mini Examen del Estado Mental. Se estimaron las concentraciones séricas del factor neurotrófico derivado del cerebro mediante el Kit ELISA, Promega Emax. El análisis estadístico incluyó la prueba ANOVA y el coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados: Los grupos de pacientes con enfermedad de Alzheimer sin depresión y con depresión, mostraron diferencias significativas en el desempeño del Mini Examen del Estado Mental, pero no respecto a los niveles séricos de factor neurotrófico derivado del cerebro. La mayor correlación se observó en el grupo con enfermedad de Alzheimer y depresión, entre el factor neurotrófico derivado del cerebro y el funcionamiento cognitivo.

Conclusiones: La depresión aumentó el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer y se correlacionó positivamente con los valores séricos del factor neurotrófico derivado del cerebro. Dicho factor fue biomarcador potencial del deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer asociado a la depresión, estuvo involucrado en la fisiopatología de esta comorbilidad.

Palabras clave: factor neurotrófico derivado del cerebro; funcionamiento cognitivo; enfermedad de Alzheimer; depresión.

ABSTRACT

Introduction: The roads signaling of the brain-derived neurotrophic factor is affect in Alzheimer's disease and depression.

Objective: To identify the possible association between the serum brain-derived neurotrophic factor levels and the cognitive function in patients with Alzheimer's disease and depression.

Materials and methods: A study of cases in 51 aged subjects was carried out, they were distributed into three groups: 1) 21 Alzheimer's disease patients, 2) 14 Alzheimer's disease patients with depression and 3) 16 healthy controls. Were applied the geriatric depression scale and the Mini-Mental Status Examination. To assess the serum levels of



Este material es publicado según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0. Se permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.

brain-derived neurotrophic factor was used, the ELISA Kit, Promega Emax. Statistical analysis of data was performed using the ANOVA test and the Pearson's correlation coefficient with a significance level.

Results: The groups of patients with Alzheimer's disease without depression and Alzheimer's disease with depression, showed significant differences in the Mini-Mental Status Examination performance, but not regarding the serum brain-derived neurotrophic factor levels. The higher correlation was observed in the Alzheimer's disease with depression group, between the serum brain-derived neurotrophic factor and the cognitive function.

Conclusions: Depression in Alzheimer's disease increase cognitive impairment and they positively correlate with the serum brain-derived neurotrophic factor. This factor is suggested as potential biomarker of cognitive impairment in Alzheimer's disease with depression and it could be involved in the pathophysiology of this comorbidity.

Keywords: brain-derived neurotrophic factor; cognitive function; Alzheimer's disease; depression.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa cerebral primaria, progresiva e irreversible, de etiología desconocida y origen multicausal; clínicamente caracterizada por el deterioro global de las funciones cognitivas y de la personalidad, con pérdida de la capacidad funcional en pleno estado de conciencia. Esta se denomina como trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a enfermedad de Alzheimer en el V Manual Diagnóstico Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-V, del inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). También se identifica el trastorno de depresión mayor (TDM) en el DSM-V; este cursa con estado de ánimo deprimido, pérdida de interés o de placer y alteraciones cognitivas entre otros síntomas, de al menos dos semanas de duración.⁽¹⁾

La Organización Mundial de la Salud declara que la demencia es una prioridad de salud pública. En la actualidad 50 millones de personas la padecen y para el año 2050 se estima que dicha cifra se triplicará hasta los 152 millones de dementes; duplicándose el costo total en dos billones de dólares para el año 2030.⁽²⁾ Los trastornos depresivos alcanzan cifras aún mayores de prevalencia mundial, de hasta 350 millones de enfermos.⁽³⁾ En Cuba, se estima que alrededor de 170 000 de personas padecen demencia y se espera un incremento de hasta 300 000 más para el año 2040.⁽⁴⁾

La relación entre depresión y demencia es un tema complejo. La depresión puede ser un factor predisponente del deterioro cognitivo, un signo temprano de los cambios



neurodegenerativos o de otros factores de riesgos relacionados, una reacción psicológica ante la pérdida cognitiva-funcional o un síntoma prodrómico de la demencia.⁽⁵⁾

La prevalencia global del espectro depresivo en los pacientes con EA se encuentra entre el 25-30 %.⁽⁶⁾ En las fases iniciales de la EA el 20 % de los pacientes manifiestan síntomas depresivos de curso fluctuantes. La tristeza, anhedonia, insomnio, retardo psicomotor y ansiedad se pueden manifestar de forma variable en cualquier fase de la demencia; con características clínicas similares a la depresión primaria.⁽⁷⁾

La fisiopatología de la EA y la depresión mayor se corresponde con cambios estructurales del hipocampo. La evidencia demuestra que la hiperreactividad del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA)⁽⁸⁾ puede ser un factor que contribuye a empeorar el deterioro cognitivo desde etapas prodrómicas de la EA.⁽⁹⁾ Estudios en animales señalan que los glucocorticoides aumentan la expresión de la proteína precursora del amiloide (APP), el acúmulo de la tau y la fosforilación. Estos factores, al asociarse a los cambios inflamatorios, el acúmulo de las placas β -Amiloides, las enfermedades cerebrovasculares y los déficits de neurotrofinas, dañan de forma irreversible la estructura y la función cerebral.⁽¹⁰⁾

La neuroplasticidad puede definirse como la adaptación neuronal, en respuesta individual al ambiente que incluye la formación de nuevas células y la muerte programada saludable en el cerebro adulto.⁽¹¹⁾ El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés *Brain Derived Neurotrophic Factor*) es una neurotrofina que refuerza la potenciación a largo plazo en las sinapsis hipocampales y consolida los procesos de memoria.⁽¹²⁾ Las vías de señalización del BDNF están afectadas en la EA y la depresión, con participación del sistema serotoninérgico.⁽¹³⁾ Los niveles disminuidos de BDNF y de fosforilación de la proteína de ligamiento al elemento de respuesta AMP cíclico (CREB, de sus siglas en inglés *cAMP response element-binding protein*) son biomarcadores validados de los trastornos depresivos.⁽¹⁴⁾

El Instituto Nacional de Envejecimiento y la Asociación de Alzheimer (NIA-AA, del inglés *National Institute of Aging and Alzheimer's Association*) publicó una nueva clasificación biológica con base en los biomarcadores de la EA, que incluye los depósitos de beta amiloide 1-42 ($A\beta_{1-42}$), o la proteína tau fosforilada en líquido cefalorraquídeo (LCR) y/o su marcación en la tomografía por emisión de positrones (PET, de sus siglas en inglés *Positron Emission Tomography*); la neurodegeneración detectada por la tau total en LCR y la volumetría hipocámpica por Resonancia Nuclear Magnética (RMN), PET con fluorodesoxiglucosa.⁽¹⁵⁾ El verdadero reto está en lograr la determinación de nuevos biomarcadores con métodos menos invasivos y más económicos, como los biomarcadores en plasma sanguíneo.

En la actualidad no existen tratamientos curativos para la EA, pero sí para la depresión, factor de riesgo potencialmente modificable de la demencia. Al diagnosticar y tratar la depresión desde etapas preclínicas, pudiéramos reducir sus efectos neuroplásticos negativos y retardar la progresión a la demencia en la EA. Por lo que una alternativa futura sería la neuroprotección y la promoción de la neuroplasticidad y la neurogénesis,



tanto farmacológica como no farmacológica, en pacientes con síntomas depresivos y de riesgo de EA.

Por tanto, el objetivo de la investigación fue identificar la posible asociación entre los niveles séricos del factor neurotrófico derivado del cerebro y el funcionamiento cognitivo en pacientes cubanos con Alzheimer y depresión.

Métodos

Diseño y población de estudio

Se realizó una investigación de diseño de casos-controles y de tipo descriptivo-correlacional, de corte transversal. La población de estudio incluyó a los adultos mayores que requirieron atención por quejas subjetivas de pérdida de memoria y/o síntomas depresivos, en el periodo de febrero/2015-agosto/2019, en la consulta de multidisciplinaria de Psicogeriatría del Departamento Comunitario de Salud Mental, que responde al programa de atención al adulto mayor; del municipio de San Antonio de los Baños, Artemisa, Cuba.

Selección de la muestra

Participaron en el estudio 51 adultos mayores de 65 años de edad, no institucionalizados. Estos se seleccionaron mediante los instrumentos de recolección de datos y de los criterios diagnósticos de trastorno neurocognitivo mayor debido a EA y de trastorno depresivo, del DSM-V⁽¹⁾ y del Instituto Nacional de Trastornos Comunicativos y Neurológicos e Infartos y la Asociación de Trastornos Relacionados con la EA (NINCDS-ADRDA, del inglés *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and AD Related Disorders Association*).⁽¹⁶⁾ De un total de 89 personas valoradas, 6 fallecieron y 32 resultaron excluidas por presentar: hipotiroidismo (2), hipovitaminosis B₁₂ (4), otros trastornos neurológicos y mentales que cursan con afectación cognitiva y otros tipos de demencia, vascular (8), por cuerpos de Lewy (1) y Parkinson (3).

Instrumentos de recolección de datos

Se utilizó la Escala Clínica de Demencia (CDR, del inglés *Clinic Demetia Rating*),⁽¹⁷⁾ que permite precisar el nivel de severidad de la demencia según la escala, 1:demencia leve, 2:demencia moderada y 3:demencia severa. Asimismo, se empleó el Cuestionario de Actividad Funcional de Pfeffer (PFAQ, del inglés *Pfeffer Functional Activities Questionnaire*) para estimar el estado funcional de las actividades de la vida diaria hasta un máximo de 33 puntos, más de 7 puntos indica disfuncionabilidad. La escala Escala de



Este material es publicado según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0. Se permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.

Depresión Geriátrica (GDS, del inglés *Geriatric Depression Scale*)⁽¹⁸⁾ permitió determinar el nivel de severidad de la depresión. Por último, con el Examen Mínimo del Estado Mental (MMSE, del inglés *Mental State Examination*)⁽¹⁹⁾ se midió el estado del funcionamiento cognitivo global.

Los sujetos quedaron distribuidos en tres grupos: grupo EA:21, grupo EA y Depresión (EAD):14 y grupo Control:16 sujetos sanos. Los sujetos del grupo EA y grupo EAD presentaron quejas subjetivas de pérdida de memoria, examen neurológico positivo, CDR \geq 1, FAC Pfeffer > 7 puntos, MMSE < 24 puntos, presentaron la memoria y al menos otro dominio cognitivo afectado y cumplieron los criterios diagnósticos de trastorno neurocognitivo mayor debido a EA del DSM-V⁽¹⁾ y del NINCDS-ADRDA.⁽¹⁶⁾ Los pacientes del grupo EAD secundariamente al diagnóstico de EA, refirieron síntomas depresivos, GDS > 5 y cumplieron los criterios diagnósticos de trastorno depresivo DSM-V,⁽¹⁾ a diferencia del grupo EA y grupo Control que no presentaron depresión, GDS < 5. Los sujetos del grupo Control no refirieron quejas subjetivas de pérdida de memoria, el examen neurológico fue negativo, CDR: 0, FAC Pfeffer < 7 puntos, MMSE: 30 puntos, no presentaron alteraciones de la memoria y ni de otro dominio cognitivo, no cumplieron los criterios diagnósticos de ningún trastorno.

Variables del estudio

Variables funcionamiento cognitivo

Se obtuvo la variable cuantitativa de desempeño del funcionamiento cognitivo mediante el MMSE. Esta prueba abarca los dominios cognitivos de orientación en tiempo y espacio, memoria inmediata y diferida, atención, cálculo, praxis constructiva y lenguaje; consta de 30 ítems, cada uno con valor de un punto y un puntaje máximo de 30 puntos. El punto de corte para la sospecha de demencia es de menos de 24 y entre 29-24 puntos se evalúa como posible DCL. La gravedad del deterioro cognitivo que clasifica como demencia se considera leve de 23-21 puntos, moderada de 20-10 puntos y menos de 10 puntos como severa.

Variable depresión

La GDS, en su versión reducida, comprende 15 preguntas sobre el estado de ánimo, en un formato de respuesta dicotómica (sí-no). Esta permite determinar la severidad de los síntomas depresivos; los sujetos con una puntuación superior a 6 puntos se consideran deprimidos; de 6-9 puntos con depresión leve y de 10 puntos y más con depresión establecida.



Variable nivel sérico de BDNF

La estimación cuantitativa de BDNF se realizó en suero de sangre total, utilizando un kit de ELISA de doble sitio de anticuerpos (BDNF Emax Sistema de Inmunoensayo, Promega Emax, Madison, WI, USA). La concentración de BDNF se determinó por la intensidad del color a 450 nm utilizando un lector de microplaca SLT Spectra (SLT Instrumentos, Salzburg, Austria). Los valores se expresaron como ng/mL.

Procedimiento

Los sujetos de estudio fueron sometidos a las siguientes evaluaciones sucesivas en cada fase: valoración multidisciplinaria y diagnóstico clínico, cuantificación sérica del BDNF y análisis estadístico.

Fase de valoración multidisciplinaria y diagnóstico clínico: Incluyó la firma del consentimiento informado, la evaluación clínica multidisciplinaria, la realización de una entrevista semiestructurada, la extracción de muestra sanguínea y estudios complementarios hemáticos e imagenológicos. Mediante la entrevista semiestructurada se obtuvo información sobre los datos sociodemográficos, los antecedentes patológicos personales y familiares, los hábitos tóxicos y la medicación. También permitió constatar la presencia de quejas subjetivas de pérdida de memoria y/o de síntomas depresivos y de alteraciones al examen neurológico. Además, se aplicaron los instrumentos clínicos estandarizados, CDR, PFAQ, GDS y el MMSE. Finalmente, para descartar otras causas de deterioro cognitivo se comprobaron los niveles en sangre de vitamina B₁₂, ácido fólico, hierro, hemoglobina, hormonas tiroideas; así como los resultados de rayos X de tórax, tomografía axial computarizada de cráneo y electrocardiograma. Se aplicaron los criterios diagnósticos de trastorno neurocognitivo mayor debido a EA y de trastorno depresivo del DSM-V⁽¹⁾ y el NINCDS-ADRDA.⁽¹⁶⁾ Al concluir el diagnóstico clínico se estratificaron los diferentes grupos de estudio.

Fase cuantificación sérica del BDNF: Se realizó la cuantificación de los niveles de BDNF, en suero de sangre total obtenida por punción venosa antecubital en horas de la mañana. El suero se obtuvo por centrifugación a 1800 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se almacenó en tubos cónicos secos a 20°C hasta su uso. El análisis del BDNF se llevó a cabo mediante el método inmunoenzimático, con el uso del kit de ELISA (del inglés *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*).

Fase análisis estadístico: La estadística descriptiva de las variables registradas permitió el cálculo de las medias grupales y su desviación estándar. Se comprobó la distribución normal de la muestra mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables de distribución normal, se utilizó la prueba paramétrica de ANOVA de una sola vía con el propósito de estimar las diferencias entre los grupos. La prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis se empleó en el resto. Las diferencias en la ejecución de cada prueba entre cada grupo se estimaron mediante el uso de los estadígrafos t-Student y U de Mann-Whitney. La relación entre el desempeño neuropsicológico, los síntomas



depresivos y los niveles séricos del BDNF, se determinó realizando un análisis de correlación de Pearson Spearman, con un nivel de significación de $p < 0,05$. Los datos se analizaron con el uso del programa StatSoft, Inc. 2011. STATISTICA, versión 10.

Consideraciones éticas

La presente investigación se realizó siguiendo los principios éticos de la *Declaración de Helsinki*.⁽²¹⁾ El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Sectorial de Salud Municipal de San Antonio de los Baños y del Centro de Neurociencias de Cuba. Previa información a los participantes de las características y procedimientos del estudio; se obtuvo su consentimiento informado por escrito bajo la tutela de un familiar. Se respetaron en todo momento los principios de confidencialidad de la información y de voluntariedad de participación. Las personas excluidas continuaron con la atención médica ofrecida por el equipo de trabajo de forma paralela.

Resultados

Datos demográficos

El presente estudio incluyó a un total de 51 adultos mayores, 14 con EAD, 21 con EA y 16 controles sanos. La composición de los grupos por género fue balanceada, prevaleciendo el sexo femenino (55 %) respecto al masculino (45 %) en el total de la muestra. La distribución por grupos en cuanto a la edad no fue uniforme ($p = 0,001$). Predominó el grupo etario de 70-79 años en un 41 %, seguido de un 37 % por el grupo etario de 80-89 años; los sujetos más añosos pertenecieron a los grupos EA y EAD respectivamente. Fue homogénea la distribución de los grupos respecto a los años de educación ($p = 0,16$); siendo el grupo EA el de menor nivel educacional (Tabla 1).

Tabla 1 - Perfil demográfico de los grupos estudiados

Grupos de estudio	No. Casos	Sexo F/M	Edad media (min-máx)	Años de educación media (min-máx)
Control	16	9/7	73,5 (65-88)	8,8 (2-17)
EA*	21	11/10	82,95 (69-94)	5,9 (1-17)
EAD**	14	8/6	78,71 (72-90)	6,6 (1-17)

EA*: Enfermedad de Alzheimer; EAD**: Enfermedad de Alzheimer y depresión;
No. Número; F: femenino; M: masculino; Min: mínimo; Max: máximo.



Este material es publicado según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0. Se permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.

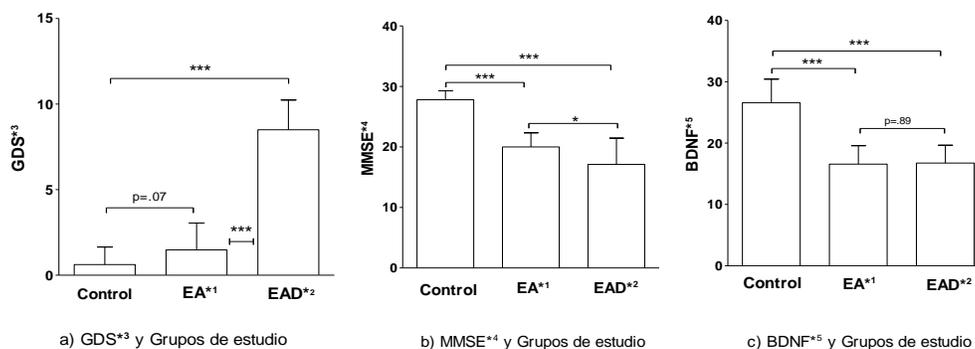
Depresión y funcionamiento cognitivo en la enfermedad de Alzheimer

La comparación de medias (prueba ANOVA *one way*) de la variable depresión demostró diferencias significativas entre todos los grupos ($p = 0,001$). La puntuación de la GDS en el grupo EAD fue de $(8,5 \pm 1,7)$; significativamente mayor ($p = 0,001$) que en los de sujetos no deprimidos EA y Control (Fig. 2A). En el grupo EAD la gravedad de la depresión que predominó fue la leve en un 78,6 % y la moderada en el 12,4 % de los casos.

La variable neuropsicológica funcionamiento cognitivo también evidenció una distribución desigual entre todos los grupos ($p = 0,001$). Al comparar los grupos de sujetos dementes con y sin depresión, la diferencia del desempeño de la función cognitiva fue menos marcada ($p = 0,02$). El grupo EAD ($17,14 \pm 4,33$) presentó el mayor deterioro del funcionamiento cognitivo, seguido por el grupo EA ($20,0 \pm 2,34$) (Fig. 2B). Las puntuaciones del MMSE de los sujetos del grupo EA indicaron gravedad leve del deterioro cognitivo en un 66,7 % y moderada el 33,3 % de los casos; a diferencia del grupo EAD donde predominó la gravedad moderada en el 78,6 % de los casos.

Niveles séricos de BDNF en la depresión y la enfermedad de Alzheimer

El resultado de la evaluación de los niveles séricos de BDNF en los grupos estudiados mostró diferencias altamente significativas entre ellos ($p = 0,001$). En el grupo control el promedio de la concentración sérica de BDNF fue de $(26,5 \pm 3,8 \text{ ng/mL})$; siendo menores en los grupos EA ($16,5 \pm 2,8 \text{ ng/mL}$) y EAD ($16,5 \pm 2,8 \text{ ng/mL}$). Entre los grupos de pacientes con EA y EAD, no se encontró diferencia significativa en la concentración de dicho factor ($p = 0,88$) (Fig. 2C). Tampoco se observaron diferencias significativas de los niveles séricos de BDNF entre los tres grupos según el sexo ($p = 0,27$): femenino ($20,57 \pm 5,9 \text{ ng/mL}$) y masculino ($18,79 \pm 5,2 \text{ ng/mL}$).



Prueba de ANOVA de una sola vía, $p < 0,05^*$ y $p < 0,001^{***}$.

EA¹: Enfermedad de Alzheimer; EAD²: Enfermedad de Alzheimer y depresión; GDS³: Escala de Depresión Geriátrica, de sus siglas en inglés *Geriatric Depression Scale*;⁽¹⁸⁾ MMSE⁴: Miniexamen del Estado Mental, de sus siglas en inglés *Mental State Examination*;⁽¹⁹⁾ BDNF⁵: factor neurotrófico derivado del cerebro, del inglés *Brain Derived Neurotrophic Factor*.

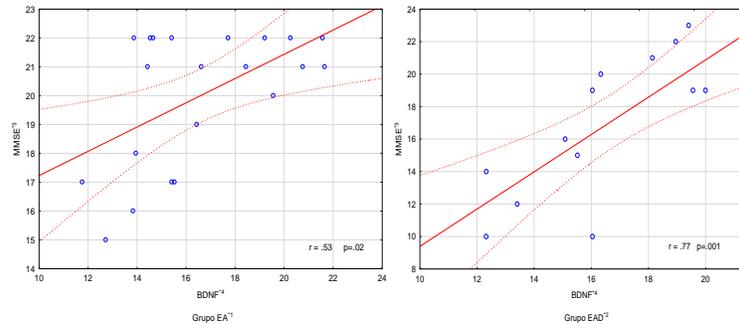
Fig. 2 - Comparación de medias y derivaciones estándar de variables clínicas y sérica de los grupos de estudio.



Este material es publicado según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución-NonComercial 4.0. Se permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.

Correlación entre los niveles séricos de BDNF, depresión y funcionamiento cognitivo

La prueba de correlación de Pearson fue útil para evaluar la asociación entre los niveles séricos de BDNF y el desempeño del funcionamiento cognitivo (MMSE) en los grupos estudiados. La correlación positiva mayor fue observada en el grupo de pacientes EAD ($r = 0,77$; $p = 0,001$), seguida por el grupo EA ($r = 0,53$; $p = 0,02$). No encontramos correlación entre los síntomas depresivos y el BDNF sérico, ni entre las puntuaciones del MMSE y el GDS (Fig. 3).



Prueba de correlación de Pearson, $p < 0,05$.

EA¹: Enfermedad de Alzheimer; EAD²: Enfermedad de Alzheimer y depresión;
MMSE³: Miniexamen del Estado Mental, de sus siglas en inglés *Mental State Examination*; (19)
BDNF⁴: factor neurotrófico derivado del cerebro, del inglés *Brain Derived Neurotrophic Factor*.

Fig. 3 - Correlación entre los niveles séricos de BDNF⁴ y el funcionamiento cognitivo según el MMSE³, en los grupos EA¹ y EAD².

Discusión

Es amplia la bibliografía que indica el papel potencial de la depresión en la conversión del estado cognitivo sano al patológico, hasta desarrollar una demencia. (22,23,24,25) Los resultados del presente estudio apoyan dicho papel; siendo pioneros en observar la asociación de marcadores de plasticidad neural en la EA y la depresión en pacientes cubanos.

La literatura plantea, que las manifestaciones cognitivas de la depresión en la EA son heterogéneas y dependen en gran medida de la severidad y duración de los síntomas depresivos. (9) Se ha reportado que la prevalencia de los síntomas depresivos es mayor en pacientes con EA severa y que existe clínicamente una relación entre ambas patologías. (5) No obstante, en el actual estudio predominó la forma clínica leve de la depresión en pacientes con EA moderada. Estos resultados concuerdan con una investigación que refiere el efecto de la hospitalización en pacientes diagnosticados con la EA, determinando el inicio de la terapia con fármacos antidepresivos. (26) Por otra



Este material es publicado según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0. Se permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.

parte, en estudios retrospectivos de cohorte se identifica la depresión como un factor de riesgo de la EA, observándose que este se duplica en etapas tardías de la vida.⁽²³⁾

En los pacientes con la EA se ha descrito la correlación entre la depresión y las alteraciones de las funciones neuropsicológicas; con un efecto negativo de los síntomas depresivos sobre la función cognitiva.⁽²⁴⁾ Similar asociación se comprobó en la investigación actual, donde el grupo de pacientes con EA y depresión fue el más afectado en su rendimiento cognitivo; evidencia de la estrecha interrelación clínica existente entre la EA y la depresión.

Los mecanismos neurodegenerativos sumergidos en el iceberg que representa la EA preclínica, pueden ser el origen de los síntomas depresivos en la superficie. Es decir, observamos la depresión secundaria como síntoma neuropsiquiátrico que antecede la instalación de la demencia y al trastorno depresivo primario como un factor que predispone a la cronicidad del deterioro cognitivo. La diferencia diagnóstica de la depresión predemencia no puede basarse en la clínica, pero si pudiera sostenerse en biomarcadores séricos como el BDNF.

Efectos neuroplásticos de la depresión en la enfermedad de Alzheimer

Es creciente la evidencia que asocia las alteraciones de los niveles de BDNF y su señalización a la etiopatogenia de la EA y la depresión.⁽²⁷⁾ En este estudio se evidenció la correlación entre el deterioro del funcionamiento cognitivo y la disminución de los niveles séricos de BDNF; asociación que se acentúa con la depresión. Se observó que, a mayor deterioro cognitivo, mayor es la disminución de los niveles séricos de BDNF en pacientes con EA. Este hallazgo es similar a reportes anteriores, que plantean la hipótesis que la expresión disminuida del BDNF sérico en la EA incrementa el deterioro cognitivo.⁽²⁸⁾ No obstante, en esta investigación no se observó diferencia significativa entre los pacientes con EA deprimidos y no deprimidos, en cuanto a los valores medios de los niveles séricos de BDNF. Los sujetos con EAD, a pesar de ser más jóvenes y con un mayor nivel educacional que en el grupo EA, evidenciaron los niveles más disminuidos de BDNF sérico asociados a un mayor deterioro del funcionamiento cognitivo. Estos resultados son la expresión de que es la asociación entre la depresión y los cambios neurodegenerativos la que conduce a cambios neuroplásticos desadaptativos a nivel molecular funcional (función cognitiva), no la depresión por sí sola. Resultados que se reflejan en investigaciones que comprueban que en pacientes con la EA aumenta la actividad del CREB linfocitaria y disminuye la concentración del BDNF plaquetario correlacionado con la severidad de la enfermedad. Además, confirman un aumento de la actividad de la Kinasa-3 β glicógeno sintetasa (GSK3 β , de sus siglas en inglés Glycogen synthase kinase-3 β), al disminuir su forma fosforilada plaquetaria en pacientes con comorbilidad EAD.⁽²⁵⁾ También se ha explorado la asociación genética entre la EA y la depresión, al demostrar que pacientes con dicha comorbilidad tienen una mayor frecuencia del alelo ApoE ϵ 4 que aquellos con EA no deprimidos.⁽²⁹⁾



Recientes estudios apoyan la potencialidad del BDNF sérico como biomarcador sanguíneo en la EA, por su correlación positiva con los niveles de LCR A β ₄₂ y la atrofia del lóbulo temporal medial.⁽³⁰⁾ Esta correlación en estadios tempranos de la EA, podría explicarse por el hallazgo de mecanismos moleculares inducidos por la agregación de A β cerebral, que conllevan a la disminución de la síntesis de BDNF.⁽¹⁴⁾

La depresión aumenta el deterioro cognitivo en la enfermedad de Alzheimer, asociada a la disminución de los valores séricos del factor neurotrófico derivado del cerebro. Participa en la fisiopatología de dicha comorbilidad. Para retrasar la aparición de la demencia se debe tratar la depresión oportunamente y así mantener los niveles óptimos del factor neurotrófico derivado del cerebro. Se sugiere como biomarcador potencial del deterioro cognitivo en la EA y la depresión, al factor neurotrófico derivado del cerebro sérico. También parece ser prometedor, el análisis de la asociación del factor neurotrófico derivado del cerebro sérico al estudio del deterioro de las funciones cognitivas en el deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer.

Agradecimientos

Los autores agradecen por su contribución en esta investigación en la recolección de los datos sociodemográficos, sanguíneos y neuropsicológicos: a la trabajadora social Meilin Serrano Pérez; la licenciada en enfermería Vianka Rodríguez Pérez, la técnica de laboratorio Miguelina Hernández Figueroa y la licenciada en psicometría Adriana Amador Vásquez. Se agradece por su participación en el procesamiento de los datos inmunoquímicos a la Dra. Teresa Serrano Sánchez.

Referencias bibliográficas

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed Washington DC: American Psychiatric Association; 2013. Disponible en: <http://repository.poltekkeskaltim.ac.id/657/1/pdf>
2. World Health Organization, *et al.* Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines; 2019. Geneva: World Health Organization.
3. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. DOI: [10.2471/BLT.20.251405](https://doi.org/10.2471/BLT.20.251405)
4. Ana VR, Estela GA, Juan LIR, Pastor CF, Rodolfo BB, Tania ZLI. Percepción de las demencias y la intersectorialidad en el contexto del Policlínico Docente Playa. Rev Cubana Salud Pública. 2019 [acceso: 16/1/2021]; 45(1):1128. Disponible en:



http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662019000100011&lng=pt

5. Bartels C, Wagner M, Wolfsgruber S, Ehrenreich H & Schneider A. Impact of SSRI therapy on risk of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia in individuals with previous depression. *Am J Psychiatry*. 2018;175(3):232-241. DOI: [10.1176/appi.ajp.2017.17040404](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17040404)
6. Ismail Z, Elbayoumi H, Fischer CE, Hogan DB, Millikin, CP, Schweizer T, *et al*. Prevalence of depression in patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA psychiatry*. 2017;74(1):58-67. DOI: [jamapsychiatry.2016.3162](https://doi.org/10.1093/jamapsychiatry.2016.3162)
7. Lara B, Carnes A, Dakterzada F, Benitez I, & Piñol-Ripoll G. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in spanish patients with Alzheimer's disease during the COVID-19 lockdown. *Eur J Neurol*. 2020;27(9):1744-7. DOI: [10.1111/ene.14339](https://doi.org/10.1111/ene.14339)
8. Sapolsky RM, Krey LC, & McEwe BS. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Science of Aging Knowledge Environment*. *Endocr Rev*. 1986;7:284-301. PMID: [3527687](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3527687/)
9. Ennis GE, An Y, Resnick SM, Ferrucci L, O'Brien RJ, & Moffat SD. Long-term cortisol measures predict Alzheimer disease risk. *Neurology*. 2017;88(4):371-8. DOI: [10.1212/WNL.0000000000003537](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003537)
10. Kim NG, Lauren MB, Benno R, James LM & Frank ML. Glucocorticoids increase amyloid- β and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*. 2006; 26(35):9047-56; DOI: [10.1523/JNEUROSCI.2797-06.2006](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2797-06.2006)
11. Yang T, Nie Z, Shu H, Kuang Y, Chen X, Cheng J, *et al*. The role of BDNF on neural plasticity in depression. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2020; 14:82. DOI: [10.3389/fncel.2020.00082](https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00082)
12. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waskow M, Steliga A and Morys J. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. *Cell Mol Neurobiol*. 2018;38:579-593. DOI: [10.1007/s10571-017-0510-4](https://doi.org/10.1007/s10571-017-0510-4)
13. Sierksma AS, van den Hove DL, Steinbusch HW, & Prickaerts J. Major depression, cognitive dysfunction and Alzheimer's disease: is there a link? *European Journal of Pharmacology*. 2010;626(1):72-82. [10.1016/j.ejphar.2009.10.021](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.10.021)
14. Amidfar M, de Oliveira J, Kucharska E, Budni J, Kim YK. The role of CREB and BDNF in neurobiology and treatment of Alzheimer's disease. *Life Sci*. 2020;257:118020. DOI: [10.1016/j.lfs.2020.118020](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118020)
15. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Budd Haeblerlein S *et al*. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. 2018;14(4):535-62. Disponible en: [10.1016/j.jalz.2018.02.018](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018)



Este material es publicado según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución-NonComercial 4.0. Se permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea debidamente citada la fuente primaria de publicación.

16. Dubois B. The Emergence of a New Conceptual Framework for Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;62(3):1059-66. DOI: [10.3233/JAD-170536](https://doi.org/10.3233/JAD-170536)
17. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43(11):2412-4. DOI: [10.1212/wnl.43.11.2412-a](https://doi.org/10.1212/wnl.43.11.2412-a)
18. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey MB, *et al.* Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1983;17(1):37-49. DOI: [10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4)
19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res*. 1975;12(3):189-98. DOI: [10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
20. Anastasia A, Deinhardt K, Chao MV, Will N, Irmady K, Lee FS, *et al.* Val66Met polymorphism of BDNF alters prodomain structure to induce neuronal growth cone retraction. *Nature communications*. 2013;4(1):1-13. DOI: [10.1038/ncomms3490](https://doi.org/10.1038/ncomms3490)
21. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Asamblea General, Fortaleza, Brasil. 2013;64.
22. Chi S, Wang C, Jiang T, Zhu XC, Yu JT, & Tan L. The prevalence of depression in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Current Alzheimer Research*. 2015;12(2):189-98. DOI: [10.2174/1567205012666150204124310](https://doi.org/10.2174/1567205012666150204124310)
23. Dafsari FS, Jessen F. Depression an underrecognized target for prevention of dementia in Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry*. 2020;10:160. DOI: [10.1038/s41398-020-0839-1](https://doi.org/10.1038/s41398-020-0839-1)
24. Da Silva R, Charles Ysaacc F, Paula AC, & Frausto VM. La depresión y su influencia en los cambios neuropsicológicos del adulto mayor con trastorno neurocognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer. *CES Psicología*. 2019;12(1):69-79. DOI: [10.21615/cesp.12.1.6](https://doi.org/10.21615/cesp.12.1.6)
25. Pláteníka J, Buchala R, Jiráček R, Kitzlerová E, Zvěřová M, říRaboch J. GSK3B, CREB, and BDNF in peripheral blood of patients with Alzheimer's disease and depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2014;50:83-93. DOI: [10.1016/j.pnpbp.2013.12.001](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.12.001)
26. Tarvainen A, Hartikainen S, Taipale H, Tanskanen A, Koponen M, & Tolppanen AM. Association of recent hospitalisation with antidepressant initiation among community dwellers with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2021;36(7):1075-84. DOI: [10.1002/gps.5505](https://doi.org/10.1002/gps.5505)
27. Baliatti M, Giuli C, Conti F. Peripheral Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor as a Biomarker of Alzheimer's Disease: Are There Methodological Biases? *Mol Neurobiol*. 2018;55(8):6661-72. DOI: [10.1007/s12035-017-0866-y](https://doi.org/10.1007/s12035-017-0866-y)



28. Shen XN, Niu LD, Wang YJ, Cao XP, Liu Q, Tan L, Zhang C, Yu JT. Inflammatory markers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis and systematic review of 170 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90(5):590-8. DOI: [10.1136/jnnp-2018-319148](https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319148)
29. Zainab M, Rosliza, Behroz N, Ilyas MN, Nordin BS, Zubaidi ALA, *et al.* Synergistic Molecular Effect of BDNF, ApoE and MTHFR in inducing Depression in Alzheimer's Disease. *Research J. Pharm. and Tech*. 2018;11(10): 4317-23.
30. Mori Y, Tsuji M, Oguchi T, Kasuga K, Kimura A, Futamura A, *et al.* Serum BDNF as a Potential Biomarker of Alzheimer's Disease: Verification Through Assessment of Serum, Cerebrospinal Fluid, and Medial Temporal Lobe Atrophy. *Front Neurol*. 2021;12:653267. DOI: [10.3389/fneur.2021.653267](https://doi.org/10.3389/fneur.2021.653267)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Naybí Prendes-Rivero: Concepción y diseño del trabajo; Recolección/Obtención de resultados; Análisis e interpretación de los datos; Redacción del manuscrito; Revisión crítica del manuscrito; Aprobación de su versión final; Aporte de pacientes o material de estudio.

Belkis López-González: Concepción y diseño del trabajo; Análisis e interpretación de los datos; Redacción del manuscrito; Revisión crítica del manuscrito; Aprobación de su versión final; Asesoría estadística.

María Á. Robinson-Agramonte: Concepción y diseño del trabajo; Análisis e interpretación de los datos; Redacción del manuscrito; Revisión crítica del manuscrito; Aprobación de su versión final; Asesoría estadística.

Levis Verde-Corvo: Recolección/Obtención de resultados; Análisis e interpretación de los datos; Redacción del manuscrito; Revisión crítica del manuscrito; Aprobación de su versión final; Aporte de pacientes o material de estudio.

Nivaldo B. Mesa-Hernández: Concepción y diseño del trabajo; Análisis e interpretación de los datos; Redacción del manuscrito; Revisión crítica del manuscrito; Aprobación de su versión final Aporte de pacientes o material de estudio.

