



- ◆ Trabajo realizado por la Biblioteca Digital de la Universidad CEU-San Pablo
- ◆ Me comprometo a utilizar esta copia privada sin finalidad lucrativa, para fines de investigación y docencia, de acuerdo con el art. 37 de la M.T.R.L.P.I. (Modificación del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual del 7 julio del 2006)

Diagnóstico diferencial entre depresión y demencia

M. Dueñas*, J. de las Heras** y A. Polaino-Lorente***

* Psiquiatra. ** Profesor asociado de Psicopatología de la Universidad Complutense.

*** Catedrático de Psicopatología de la Universidad Complutense.

RESUMEN.—Los autores plantean la dificultad de establecer el diagnóstico diferencial entre demencia y depresión, y la posibilidad de que los síntomas de una y otra se solapen e interfieran.

En una exhaustiva revisión del tema se estudian escalas de valoración del deterioro cognitivo e intelectual, con un enfoque fundamentalmente psiquiátrico, pero útil para todos los profesionales que se encargan del cuidado de personas de edad avanzada.

Se incide en la necesidad fundamental de hacer un diagnóstico diferencial precoz y correcto entre ambas enfermedades.

PALABRAS CLAVE: Depresión. Demencia senil. Diagnóstico demencia.

SUMMARY.—The authors point out the difficulty in establishing the differential diagnosis between depression and dementia and the possibility that the symptoms of each other could overlap or interfere.

An exhaustive revision of this subject deals with rating scales for the detection of cognitive and intellectual impairment, from a basically psychiatric point of view which is nonetheless useful for health professionals dealing with the elderly.

Emphasis is laid on the priority need of establishing a precocious and correct differential diagnosis.

KEY WORDS: Depression. Senile dementia. Diagnosis dementia.

INTRODUCCION

El progresivo avance de la psiquiatría ha puesto de manifiesto la actualidad y vigencia de viejas cuestiones, acaso muy polémicas en su tiempo, que todavía hoy están sin resolver. Este es el caso, por ejemplo, del diagnóstico diferencial que estableció *Kraepelin* (1919) (1), hace ahora setenta años, entre la *dementia praecox* y la «insania maniaco-depresiva».

En realidad, aquel diagnóstico diferencial se estableció entre lo que más tarde se llamaría esquizofrenia (entonces denominada demencia precoz) y enfermedad afectiva (conocida entonces como insania maniaco-depresiva). Esto quiere decir que bajo la denominación de demencia y enfermedad maniaco-depresiva, *Kraepelin* hablaba de la esquizofrenia y de los trastor-

nos afectivos en general, y no tanto de las psicosis bipolares. A pesar de ellos, tal intento supuso un importante esfuerzo por diferenciar mejor unos cuadros clínicos de otros.

En la actualidad asistimos a una cierta reposición de la terminología y denominaciones empleadas por *Kraepelin* —demencia y trastornos afectivos—, sólo que en la presente situación estos conceptos tienen una significación más precisa, refiriéndonos en concreto a la demencia tipo Alzheimer y a las depresiones (sean éstas consideradas como depresiones mayores o como trastornos distímicos). Hoy, el diagnóstico diferencial entre la demencia de Alzheimer y las depresiones en personas de la tercera edad, como tendremos ocasión de comprobar a lo largo de esta revisión, no está del todo resuelto.

Escribía *Kraepelin* cuando contaba sesenta y cuatro años de edad lo que sigue: «Ha llegado a ser cada vez más claro que no podemos distinguir satisfactoriamente entre estas dos enfermedades, por lo que nos trae la sospecha de si no será que nuestra formulación del problema sea tal vez incorrecta» (p. 28).

Tal y como señala *Kendler* (1986) (2), el diagnóstico diferencial que estableció *Kraepelin* entre aquellas dos entidades nosológicas ha sufrido muchas vicisitudes desde su formulación.

En cualquier caso, las relaciones entre demencia y depresión se nos aparecen hoy como muy complejas y todavía relativamente desconocidas por los especialistas. Hay síntomas depresivos que pueden acompañar a la enfermedad demencial, incluso como consecuencia. Aquí lo depresivo sería secundario a lo demencial.

En otras circunstancias, un cuadro depresivo muy grave puede generar deterioro en las funciones cognitivas, que podría simular un cuadro parecido a la demencia. En este último caso la patología demencial sería reactiva a lo depresivo.

Por último, hay casos, como tendremos ocasión de observar, en los que la demencia y la depresión, siendo entidades independientes, acontecen simultáneamen-



te en un mismo paciente. Esta situación, los síntomas de una y otra enfermedad reobran entre sí, intesificándose recíprocamente a la vez que se enmascaran y superponen, dificultando el diagnóstico específico entre ambas entidades nosológicas. En estas circunstancias es absolutamente imprescindible establecer un diagnóstico precoz, ya que, como se ha demostrado, muchos de los pacientes que padecen simultáneamente las dos enfermedades responden muy bien al tratamiento con fármacos antidepressivos, a pesar de que, como era de esperar, el deterioro de sus funciones cognitivas no se modifique como consecuencia del tratamiento farmacológico prescrito.

En las líneas que siguen trataremos de examinar el estado de la cuestión, con un enfoque principalmente desde el punto de vista de la psiquiatría, tal y como se nos presenta en la actualidad, a la vez que establecemos una criteriología sistemática y aproximativa que sirva como orientación —desde aproximaciones y perspectivas muy diferentes— al médico general y a los especialistas, de manera que se les facilite la difícil e importante tarea del diagnóstico diferencial precoz entre la enfermedad de Alzheimer y los trastornos depresivos.

En principio, de un modo muy sintético, pueden resumirse en tres situaciones clínicas en las que resulta aconsejable establecer un diagnóstico diferencial entre demencia y depresión. Esas tres situaciones son las siguientes:

- a) Que la demencia y la depresión no concurren simultáneamente en un mismo paciente, es decir, que el paciente o sufre una demencia o sufre una depresión, o ninguna de esas dos entidades, pero en ningún caso ambas enfermedades al mismo tiempo. En este caso sería apropiado establecer un diagnóstico de demencia (Dem), depresión (D), o sin un diagnóstico preciso (?).
- b) Que la demencia y la depresión —aun admitiendo sin ninguna discusión que son dos entidades diferentes y bien establecidas clínicamente, aunque con una cierta interdependencia entre ellas, en virtud de las interacciones que ciertos síntomas y trastornos psicopatológicos puedan generar—, acontezcan simultáneamente en el tiempo y en un mismo paciente. En este caso hablaríamos de la presencia de demencia y depresión, conjuntamente (Dem + D).
- c) Que o bien la demencia o bien la depresión constituyan entidades clínicas muy difíciles de establecer, sea por el perfil psicopatológico incompleto y la atípica forma de evolución de cada una de ellas, o sea por la peculiar concomitancia de otros signos y síntomas clínicos que enmascararían, tergiversarían o dificultarían, en última instancia, la posibilidad

de establecer correctamente y con el necesario rigor dicho diagnóstico. En este caso concreto podría hablarse de pseudodemencias (Psd), aunque ya observaremos más adelante el difícil significado de este término clínico. Veamos en concreto las dificultades que se plantean en cada una de estas tres situaciones:

a) *Demencia versus depresión (Dem/D)*

Ha sido tradicional reconocer que los trastornos cognitivos eran altamente específicos de los trastornos demenciales, mientras que los trastornos depresivos estarían vinculados a la depresión. Remitimos al lector interesado en estos problemas a otras publicaciones (*Polaino-Lorente, 1988; Doménech y Polaino-Lorente, 1989*) (3, 4), en las que se aborda el estado de la cuestión de las relaciones existentes (tanto etiológicas como efectoriales) entre trastornos cognitivos y trastornos afectivos en el ámbito de la depresión.

Son muy pocos los pacientes con demencia diagnosticados por el médico general [según *Williamson y cols. (1964)* sólo el 13 por 100] (5). Entre los pacientes ingresados en el hospital, tampoco se puede decir que el diagnóstico de demencia sea muy riguroso, ya que según *Roca y cols. (1982)* (6) sólo son diagnosticados el 20 por 100. Esto significa que alrededor de uno de cada cuatro pacientes, aproximadamente, son diagnosticados inicialmente de demencia, lo que sería indicativo de que los criterios diagnósticos están mal establecidos o los médicos no especialistas mal entrenados para el diagnóstico precoz de esta enfermedad.

Por otra parte, no está bien establecido el comienzo de la enfermedad de Alzheimer, lo que dificulta tanto el diagnóstico diferencial con la depresión como el diagnóstico precoz de la demencia. Es probable que la polémica suscitada en el *American Journal of Psychiatry* acabe por dar la razón a *Small (1986)* (7), quien llega a la conclusión de que la definición acerca del comienzo (tardío o temprano) de la demencia de Alzheimer es sin duda alguna arbitraria. El autor ironiza con el criterio hoy dominante de considerar la edad de sesenta y cinco años como el punto de corte discriminativo entre las demencias que comienzan precoz o tardíamente. Y es que en realidad el establecer en esa edad el punto de corte (*cut-off*), no tiene, que sepamos, ninguna fundamentación biológica, sino que responde más bien a los supuestos míticos de nuestros convencionalismos sociales (*Hendricks y cols., 1977*) (8).

Marsden y cols. (1972) (9), *Freeman (1976)* (10), *Seltzer y cols. (1978)* (11) y *Klein y cols. (1985)* (12) sostienen —y tal afirmación parece haberse probado y estar razonablemente fundamentada— que los déficits cognitivos son reversibles entre el 5 y el 30 por 100 de

las personas que sufren de demencia. De aquí la importancia del diagnóstico precoz. Ahora bien, la mayor parte de los clínicos —al menos en sus exámenes rutinarios— emplean unos procedimientos de evaluación de esos déficits cognitivos muy insatisfactorios. Generalmente evalúan el nivel de orientación del paciente en función de su habilidad para identificar el día de la semana, el mes, el año, la ciudad y el hospital en que está. Sobre el resultado obtenido en esta evaluación rutinaria suele establecerse posteriormente la presencia o ausencia del diagnóstico de demencia, asumiendo como cierta la bondad de la suposición de que una evaluación así es correcta y puede establecerse sobre ella un diagnóstico, aunque éste sea sólo rutinario. Los más avezados completan las anteriores pruebas de evaluación indagando si en el paciente se satisfacen o no los criterios establecidos por el DSM-III para el diagnóstico de demencia. Este modo de proceder resulta hoy insuficiente. Así, por ejemplo, los déficits cognitivos globales sólo se establecerían de una forma más apropiada si se evaluaran los pacientes a través del Mini Mental State Examination (MMSE; *Folstein* y cols., 1975) (13). Pero incluso en el caso en que se procediera así habría que estudiar dónde se establece el punto de corte que discrimina entre los pacientes con o sin déficits cognitivos. Esta toma de decisiones no se puede hacer de forma aleatoria sino de acuerdo con la sensibilidad y especificidad de ese procedimiento de evaluación. Tal y como establecieron sus autores (*Folstein* y cols., 1975) (13), al menos para la población norteamericana el punto de corte debe establecerse en 24, ya que con este criterio pueden distinguirse a los pacientes con déficits de los pacientes sin déficits cognitivos, con una sensibilidad del 87 por 100 y una especificidad del 82 por 100.

En todo caso reducir la evaluación de los déficits cognitivos a simplemente la exposición a unos ítems rutinarios que nos informan del nivel de orientación del paciente y de otras funciones cognitivas (nombrar tres objetos, operaciones de cálculo, etc.), parece una práctica en extremo arriesgada.

Klein y cols. (1985) (12) han demostrado en 72 pacientes con demencia y 144 pacientes ingresados sin demencia, que las pruebas rutinarias empleadas para la evaluación y el screening del nivel de orientación que fundamentaría el diagnóstico de demencia son realmente inaceptables. En efecto, en los ítems referentes al nivel de orientación se obtuvo una sensibilidad baja (del 15,3 al 56,9 por 100) y una alta especificidad (del 91,7 al 100 por 100). Por contra, la sensibilidad obtenida en los otros ítems fue alta (de 80,6 al 100 por 100), mientras que la especificidad era baja.

Los anteriores datos manifiestan de modo suficiente que no debiera establecerse un diagnóstico de demencia, ni tampoco descartarse —aunque sólo sea rutina-

riamente—, amparados únicamente en los ítems que nos informan sobre la orientación del paciente (día, mes, año, etc., en que vive). Por contra, el empleo de uno y otro bloque de ítems puede discriminar en grado suficiente —con suficiente sensibilidad y especificidad— entre dementes y no dementes.

b) Demencia y depresión

Son numerosos los autores que han informado sobre la frecuente asociación entre depresión y la demencia tipo Alzheimer (D y DA, respectivamente, en lo sucesivo). Aunque, obviamente hay opiniones discrepantes sobre la frecuencia de esta posible asociación (*Blessed* y cols., 1982) (14), no obstante, son mucho más numerosos los autores que sostienen la coexistencia de estas dos alteraciones (*Liston*, 1978; *Miller*, 1980; *Reifler* y cols., 1982; *Kral*, 1983) (15-18).

Varía mucho la tasa de prevalencia de estas asociaciones diagnósticas según los autores. Así, por ejemplo, para *Kral*, la depresión se daría conjuntamente con la demencia en un 15 por 100 de los pacientes. Esta tasa se eleva hasta el 30 por 100 en el trabajo de *Ron* y cols. (1979) (19), e incluso llega al 57 por 100 en el informe de *Liston* (1978) (15). Por contra, *Knesevich* y cols. (1983) (20) manifiestan no haber encontrado síntomas depresivos en los pacientes con demencia estudiados. Los anteriores autores se limitaron a pasar la escala de Hamilton para la depresión, encontrando diferencias significativas, a favor de los primeros, entre las puntuaciones obtenidas por los pacientes con DA y el grupo control de ancianos. Sin embargo, atribuyen esa puntuación más alta de los pacientes con DA al hecho de que dicha escala evalúa las actividades diarias de los pacientes que, lógicamente, están más alteradas en los pacientes con DA.

En realidad, la asociación de DA y D no es tan extraña ni paradójica como pueda parecernos. Recuérdese la frecuencia con que la D suele asociarse a muchas enfermedades crónicas. *Stewart* y cols. (1965) (21) y *Moffic* y cols. (1975) (22) estiman que del 20 al 25 por 100 de los pacientes ingresados padecen simultáneamente un cuadro depresivo. De otro lado, *Borson* y cols. (1982) (23) han encontrado que el 11 por 100 de los ancianos, pacientes ambulatorios, padecen de depresión mayor, verificando la presencia de alguna sintomatología depresiva en el 24 por 100 de los pacientes ambulatorios ancianos. Los anteriores datos vienen a corroborar, una vez más, lo frecuente que es la presencia de depresión entre los ancianos. ¿Tiene algo de particular que en los ancianos que sufren de demencia, aparezcan también estos trastornos depresivos?

Uno de los equipos citados (*Reifler* y cols., 1982 y 1986) (17, 24) han vuelto a replicar y verificar los mismos resultados, tres años más tarde, quienes han en-

contrado la presencia de depresión en un 25 y un 31 por 100, respectivamente, de los pacientes diagnosticados de DA. Según parece, cuanto menos severo es el cuadro demencial, mayor probabilidad hay de que el paciente sufra también de un cuadro depresivo. Este último hecho explicaría por qué se ha comunicado con una menor frecuencia la coexistencia de los dos diagnósticos en los pacientes hospitalizados, ya que en esas circunstancias la severidad de la demencia suele ser mucho mayor.

De un lado, es lógico que de coexistir ambos diagnósticos, el de depresión se infraestime o no se haga en gran parte de los casos, ya que muchos de los síntomas estrictamente depresivos (alteraciones del sueño, pérdida de peso, pérdida de interés, etc.), el paciente es incapaz de comunicárnoslos. De otro, la familia no suele informar con exactitud, ya que suele atribuir toda la sintomatología a la demencia.

Sin embargo, es absolutamente imprescindible poder establecer la coexistencia o no de estas dos entidades clínicas, ya que su copresencialidad nos encaminaría a un tipo de tratamiento muy distinto a si sólo se establece el diagnóstico de demencia. En la investigación anteriormente citada de Reifler y cols. (1986) (24), los autores encontraron que un 85 por 100 de los pacientes con DA y D mejoraron en su estado de ánimo, en los síntomas vegetativos y en las actividades de la vida diaria, tras la administración de antidepressivos tricíclicos. Por ello, aunque el cuadro demencial continúe, a pesar de que mejoren los síntomas depresivos, no obstante esa mejora es de vital importancia, puesto que se trata de aliviar al menos una de las dos enfermedades que el anciano padece. Hoy se estima que uno de cada tres pacientes con DA sufre también de D. Además, con la mejoría de los síntomas depresivos, el anciano se vuelve más cooperativo, siendo capaz de participar más intensamente en la vida familiar, lo que sin discusión alguna contribuye a mejorar su calidad de vida.

La gran frecuencia de déficits cognitivos entre los ancianos depresivos es otra posibilidad que puede explicar la inducción al error diagnóstico. Se estima que entre el 10 y el 20 por 100 de los ancianos deprimidos tienen déficits cognitivos tan severos que pueden dar la impresión de sufrir una demencia orgánica (Folstein y cols., 1978; Reifler y cols., 1982) (13, 17).

Como puede observarse, la confusión aquí es muy grande, ya que existen las siguientes posibles hipótesis:

- a) Que coexistan la DA y la D, siendo dos unidades independientes, que aparecieron sincrónicamente y que interactúan entre sí, a pesar de que ignoramos cómo se influyen mutuamente.
- b) Que comenzase inicialmente un cuadro depresivo

en el anciano y que a lo largo de su evolución causara un déficit cognitivo tan severo que permitiera a los clínicos, en el momento de su estudio, establecer el doble diagnóstico de DA y D.

- c) Que inicialmente apareciera una DA, que posteriormente se acompañara de trastornos depresivos, sin que pueda por ello afirmarse que un trastorno es consecuencia del otro, como se deduce del error lógico *post hoc, ergo propter hoc*.
- d) Que la mayor parte de los síntomas que autorizan al clínico a establecer el doble diagnóstico de DA y D, sean síntomas ambiguos y mal definidos que cada clínico agruparía alrededor y en beneficio de una u otra posibilidad diagnóstica, en función de las atribuciones que realiza, es decir, la ambivalencia sintomatológica fundamentaría aquí el sesgo de las atribuciones del clínico. Las cuatro anteriores opciones son posibles ante un cuadro mixto que potencialmente pueda diagnosticarse con el doble diagnóstico de DA y D. Aunque, por el momento, no disponemos de un conocimiento riguroso que nos permita una robusta diferenciación entre ambas entidades, no obstante, hay que afirmar que la respuesta de los pacientes al tratamiento puede constituir en el futuro un excelente indicador para esclarecer esta cuestión tan problematizada.

Otras pruebas clínicas de utilidad en el diagnóstico diferencial

Dada la reciente evolución de la psiquiatría biológica es posible predecir sin caer en la jactancia que muy probablemente podamos servirnos de otras muchas pruebas clínicas, más o menos sofisticadas, para ganar esta difícil batalla del diagnóstico diferencial entre la depresión y la demencia.

Entre esa posible batería de pruebas, que tal vez nos sean muy útiles en el futuro, citaremos aquí algunas tímidas propuestas al amparo de los recientes resultados comunicados por los investigadores.

Nos referimos, por ejemplo, a la reducción en cerebro y líquido cefalorraquídeo de somatostatina en pacientes con demencia tipo Alzheimer, como han demostrado numerosos autores [Davies y cols. (25), 1981; Oram y cols. (26), 1981; Wood y cols. (73), 1982; Soininen y cols. (74), 1983; Francis y cols. (75), 1984; Serby y cols. (27), 1984; Rasking y cols. (28), 1986, etc.]. En estudios *postmortem* el déficit encontrado en esta sustancia estaba altamente correlacionado con tasas bajas de colina acetiltransferasa, y actividad de la colinesterasa, indicadores que también correlacionaban de forma significativa con la severidad de la demencia padecida por el paciente (Tamminga y cols., 1985). Es sabido que esa disminución de so-

matostatina se encuentra también en otras alteraciones neurológicas (enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, etc.) y en la depresión (Rubinow y cols., 1983) (29).

Más recientemente, Sunderland y cols. (1987) (30) han probado que efectivamente la disminución de somatostatina era común tanto a los pacientes depresivos como a los que padecían de demencia; que el valor de esta disminución no variaba de unos a otros pacientes depresivos, en función de cuál fuera el grado de severidad del trastorno depresivo que padecieran; y que a pesar de que no pudiera establecerse una vinculación estadísticamente significativa entre la intensidad y cualidad de los déficits cognitivos padecidos por los pacientes con demencia y depresivos, no obstante, en todos los que estos déficits se hallaban presentes, la tasa de somatostatina también era baja. Con esto se inicia el camino posibilista de llegar a establecer en el futuro unas ciertas posibles conexiones entre las pruebas bioquímicas y las disfunciones cognitivas, para a su través optimizar el diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades.

Algo parecido está sucediendo respecto del potencial valor que para el diagnóstico diferencial entre la D y la DA tendría de ciertos valores anormales obtenidos en el test de supresión de la dexametasona (TSD).

En una investigación reciente (Gierl y cols., 1987) (31) se encontró que los resultados más discrepantes obtenidos en la prueba del TSD fueron efectivamente en los pacientes con DA y sin D. En ese mismo grupo se obtuvo un nivel de cortisol significativamente más alto que en el grupo de pacientes con DA y D, y en el del grupo con D y sin DA. De aquí concluyen los autores que es probable que esta prueba sea más útil para identificar a los pacientes con DA que a los pacientes con D. No obstante, habrá que seguir el curso de estos resultados en las investigaciones futuras, además de establecer, fijar y clarificar cuál es el parámetro que debe emplearse en los ancianos respecto de la valoración y potencial valor predictivo de esta prueba.

La concentración de 5-HIAA, MHPG y HVA en LCR fue estudiada en pacientes con D y en pacientes con DA (Gjerris y cols., 1987), sin que por el momento hayan podido postularse un comportamiento diferencial de estos metabolitos en orden a poder establecer un diagnóstico diferencial entre ambas enfermedades.

A pesar de estos aparentes pobres resultados, habrá que continuar en el futuro con investigaciones como algunas de las que aquí hemos informado, ya que muy posiblemente puedan constituir una mayor o menor aportación al diagnóstico diferencial de la D y de la DA.

Aproximación neuropsicológica al diagnóstico diferencial

Dado que los trastornos cognitivos constituyen el núcleo sintomatológico primordial en las demencias, a la vez que un conjunto sintomatológico relativamente compatible con el diagnóstico de depresión, es lógico sostener la importancia de la exploración neuropsicológica de las funciones cognitivas para poder llegar a establecer el diagnóstico diferencial entre ambas entidades clínicas.

La cuestión planteada es de vital importancia, ya que se sostiene que de un 5 a un 15 por 100 de los pacientes en que se presume el diagnóstico de demencia, se encontró durante el seguimiento que sólo padecían un trastorno afectivo (Feinberg y Goodman, 1984) (33).

El dato antes referido pone de manifiesto la facilidad con que puede incurrirse en un diagnóstico clínico. Este hecho es aquí más frecuente, puesto que, como hemos demostrado en otro lugar (Polaino Lorente, 1985) (34) los trastornos depresivos suelen acompañarse de déficits motivacionales (Cohen y cols., 1982; Weingartner, 1984) (35, 36) y atencionales [hasta el punto de que, como señalan Hasher y cols., 1979 (37), los procesos mnésicos requieren y comprometen la presencia de la atención como un proceso continuo] que directa o indirectamente acaban por afectar también a las funciones mnésicas, funciones que continuamente suelen afectarse en el caso de las demencias, como han demostrado numerosos autores (Pfeffer y cols., 1981; Storandt, Botwinick, Danziger, Berg y Hughes, 1984; Vitaliano, Breen, Albert, Russo y Prinz, 1984; Larrabee, Lergen y Levin, 1985) (38, 39, 40, 41).

Algo parecido ha conseguido demostrar el equipo de O'Carroll y cols. (1987), que emplean conjuntamente pruebas que miden la capacidad intelectual como el NART y otras que evalúan el estado de cognición como el CAPE I-O. En este caso, se trataba de probar si The National Adult Reading Test (NART; Nelson, 1982) constituía o no un buen indicador del nivel de funcionamiento intelectual premórbido en estos pacientes. Para este fin, los autores seleccionaron a 30 pacientes con el diagnóstico de demencia (según el DSM-III, 1980), a los que pasaron una batería neuropsicológica constituida por: el NART, el Mill Gill Vocabulary Scale (MHVS; Raven, 1982), el Clifton Assessment Procedures for the Elderly (CAPE Information/Orientation; Pattie, 1981) y el registro observacional de las incapacidades físicas. Un año más tarde, se aplicó la misma batería en el mismo grupo de pacientes. Los resultados fueron suficientemente elocuentes. Así, por ejemplo, se observó una disminución de las puntuaciones obtenidas en el CAPE I-O que ponía de manifiesto la evolución de los procesos demenciales un año más tarde.

Igualmente pudo obtenerse un incremento en la tasa de disfunciones físicas, que habían sido obtenidas mediante observación comportamental. Análogamente se encontró una disminución en las puntuaciones obtenidas en el MHVS. Por contra, no se obtuvo ninguna disminución de las puntuaciones encontradas en el NART. Tampoco pudo obtenerse una correlación significativa entre las puntuaciones resultantes del NART y el CAPE.

Frente a los resultados obtenidos en todas las medidas cognitivas, sólo en el NART se consiguió un resultado discrepante. Tal conclusión puede parecerse paradójica si, como se sabe, las puntuaciones en el NART suelen disminuir, aunque no de forma muy significativa, tras un año de evolución de los procesos demenciales. Con todo esto puede inferirse que el NART es una prueba con escasa sensibilidad para apresar los cambios cognitivos que suelen acompañar la evolución de los procesos demenciales, o dicho de otra forma, que esos cambios cognitivos son resistentes y no se dejan cuantificar por el NART.

El equipo que dirige Hart (Hart y cols., 1987) (43-45) ha estudiado el distinto comportamiento del fenómeno del olvido en pacientes depresivos y pacientes con demencia. Entre ambos grupos no pudieron establecerse diferencias significativas en lo relativo al empeoramiento de sus respectivas capacidades de aprendizaje. Sin embargo, en los pacientes con demencia pudo observarse un rápido olvido del material aprendido, durante los primeros diez minutos que seguían al momento en que se habían satisfecho los criterios de aprendizaje. Este olvido, en cambio, no aparecía en los pacientes depresivos. En función de estos resultados, los autores sugieren que en los pacientes con demencia los déficits mnésicos se deberían principalmente a una alteración en la forma de consolidar la información almacenada. En cambio, en la depresión, cuando aparece la pérdida de memoria —que casi siempre es de menor intensidad—, habría que atribuirla a otra diferente hipótesis explicativa, principalmente a alteraciones a nivel motivacional y atencional, causadas por la sintomatología depresiva (Huppert y cols., 1978 (46), lo que significa que apelamos a otros diferentes mecanismos psicobiológicos para tratar de explicar el fenómeno del olvido.

En cualquier caso, hay muchos síntomas depresivos —además de la pérdida de memoria—, que de una u otra forma contribuyen a confundir al clínico, haciendo que el depresivo se manifieste con un cuadro que recuerda el comienzo de la DA. Este es el caso de la pérdida de interés, la irritabilidad, la inhibición, la pérdida de la espontaneidad, las molestias corporales, la ansiedad, etc., como han puesto de manifiesto numerosos autores (Liston, 1977; Pfeiffer, 1977; Wells, 1978; Kaszniak y cols., 1981) (47-50).

Si a esto añadimos que otros cuadros clínicos, frecuentemente asociados con la depresión, pueden causar también un cierto deterioro intelectual y mnésico (Wells, 1979; Caine, 1981; McAllister, 1983) (51-53), no es lógico que sea un tópico el identificar erróneamente pérdida de memoria con demencia. Y ello no obsta para que, efectivamente, la pérdida de memoria constituya uno de los déficits cognitivos más relevantes y frecuentes en la DA (Weingartner y cols., 1981; Weingartner y cols., 1983; Storandt y cols., 1984; Vitalino y cols., 1984), hasta el punto de llegar a enmascarar otros déficits intelectuales durante las primeras etapas de la enfermedad.

Siguiendo los trabajos de Hart y cols. (1987) (43-45), hoy se sostiene que el déficit mnésico típico de la DA podría ser atribuido a una deficiente adquisición de la información y a un rápido olvido inmediatamente después del aprendizaje, lo que contribuiría a la consolidación de dicho déficit. Esta hipótesis ha recibido apoyo psicobiológico en los trabajos de Squire y cols. (1983) (57), quienes atribuyen estas alteraciones a las estructuras medias del lóbulo temporal. Por otra parte, como Whitehouse y cols. (1981) (58) postulan, parece que en tal déficit estaría implicada una temprana alteración de la proyección de las fibras colinérgicas basales en el hipocampo y en el neocórtex. En este mismo sentido, Hyman y cols. (1984) (59) postulan que tal pérdida de memoria se debería a la parcial desconexión del hipocampo respecto de otras regiones cerebrales implicadas en el almacenamiento de la información.

Por contra, en los pacientes depresivos hay más bien una dificultad en la adquisición de nueva información, pero sin que haya un déficit en el modo de consolidarse la información almacenada. Por eso este déficit se hace depender de alteraciones motivacionales, que como es sabido tendrían su correlato en los sistemas catecolaminérgicos (Cohen y cols., 1982; Weingartner, 1984) (35, 36). Curiosamente, frente a la normal capacidad que se manifiesta en los depresivos para consolidar la información, parecen tener más dificultades para codificar la información o emplear las estrategias pertinentes para la recuperación de la información. Por eso, cuando se les evalúa en condiciones experimentales, que no requieren las actividades antes señaladas, su rendimiento mejora (Weingartner y cols., 1981) (54), lo mismo que mejora su rendimiento mnésico cuando se emplea un tratamiento consistente en la administración de anfetamina o L-dopa (Reus y cols., 1979) (60).

En cualquier caso, ya se observa que la exploración de los déficits cognitivos y mnésicos, permite diferenciar a los pacientes deprimidos de los pacientes con demencia. Esto significa que habrá que perfeccionar en el futuro las estrategias de exploración de estas funciones cognitivas, de manera que podamos diferenciar

a través de ellas una y otra entidad clínica. Aunque todavía no se han incorporado los resultados obtenidos a través de la evaluación neuropsicológica de las funciones cognitivas, es muy probable que en el futuro puedan llegar a constituir un criterio bien establecido (que tal vez sea explícitamente recogido en el DSM-IV) que permita discriminar precozmente al paciente depresivo del paciente con demencia.

Aproximación dimensional versus categorial al diagnóstico de demencia

En un trabajo de Grayson y cols. (1987) (61, 62) se han comparado cuatro sistemas diferentes, tanto para el diagnóstico de depresión como para el de demencia, en una muestra constituida por 274 pacientes, de *Hobart* (Australia). Los cuatro sistemas diagnósticos empleados fueron los siguientes: los criterios establecidos por el DSM-III; el algoritmo propuesto por *Gurland y Wilder* (1984) (63), las escalas clínicas y el sistema AGECAT de *Copeland* y cols. (1986) (64). Para el análisis comparativo entre estos cuatro sistemas, los autores (*Grayson, Henderson y Kay*, 1987) (61) han empleado el Análisis de Rasgos Latentes (*Latent Trait Analysis*; ARD, en lo sucesivo).

En el fondo, lo que hacen *Grayson* y cols. (1987) (61) es reponer una vieja e importante cuestión dilemática que, desde mucho tiempo atrás viene afectando al diagnóstico psiquiátrico. Nos referimos, claro está, a la perspectiva desde la que se afronta este o aquel diagnóstico en psiquiatría y del rigor y pertinencia del procedimiento empleado. Desde hace mucho tiempo hay dos perspectivas optativas fundamentales, un tanto enfrentadas entre sí: la aproximación dimensional y la categorial.

La perspectiva *categorial* ha sido empleada muy frecuentemente por los partidarios del modelo médico, al entender cada entidad nosológica cómo una categoría que sigue la ley del todo o nada, es decir, que o se padece esa enfermedad o no se padece, no habiendo entre esas dos posiciones otros emplazamientos o posicionamientos intermedios.

Por contra, la perspectiva *dimensional*, lo que hipotéticamente viene a poner de manifiesto es la existencia de un *continuum* entre dos extremos (en nuestro caso, entre la demencia y la no demencia), de forma que cualquier persona, siempre ocupará una posición determinada a lo largo del continuo de esa dimensión. En realidad, hoy se sabe que ninguna de las dos anteriores perspectivas puede erigirse en solitario, como una aproximación holística que tiene la pretensión de abarcar la totalidad de la verdad.

Grayson y cols. (1987) (61, 62) establecen un nuevo modo procedimental (el ARL), precisamente para

diferenciar el diagnóstico de demencia y de depresión, tal y como ha sido discutido por numerosos autores, tanto desde el punto de vista teórico y estadístico (*Lord*, 1980; *Bock* y cols., 1981) (65, 66) como desde el punto de vista clínico y aplicado (*Duncan-Jones* y cols., 1986; *Grayson*, 1986, 1987) (67, 68, 61, 62).

El ARL es en síntesis un procedimiento de análisis factorial dicotomizado, para evitar las limitaciones antes aludidas, al servicio de la asunción de que los probandos varían de forma dimensional respecto del padecimiento de una determinada enfermedad, representada por sus rasgos latentes. De hecho, cada análisis dicotómico (sintomático o diagnóstico) podría representarse como una función binomial probalística, dependiente también del grado de severidad de la enfermedad, que permitiría hacer el diagnóstico o no de «caso».

El rasgo se considera latente porque su presencia es inferida ya que él no es directamente medido. El modelo establecido asume finalmente que los probandos de una determinada población pueden localizarse en diferentes puntos a lo largo de un continuo que expresaría de forma latente la distribución de la enfermedad. La severidad de la enfermedad sufrida por una persona sería definida en función del posicionamiento que esa persona ocupa en el continuo, una vez que se ha establecido la existencia de una distribución normal estandarizada en la población general.

Cada síntoma estaría caracterizado por dos índices paramétricos: la probabilidad de ser un rasgo sintomático y su posición respecto de la severidad de la enfermedad. Esto quiere decir que aquellos síntomas que puntúen muy bajo en el segundo parámetro tienen muy poca probabilidad de puntuar en el primer parámetro.

En el fondo, el tipo de procedimiento empleado aquí no es otro que el análisis correlacional. Los autores estudiaron una submuestra de 158 personas de setenta a setenta y nueve años de edad y otra submuestra de 116 personas mayores de ochenta años. Fueron excluidos de ambas submuestras aquellas personas que estuviesen ingresadas en alguna institución o que estuviesen demasiado enfermas para ser entrevistadas. Todos ellos fueron evaluados a través de los tres instrumentos siguientes: *Geriatric Mental State Schedule* (*Copeland* y cols., 1976) (69), el *Mini Mental State Examination* (*Folstein* y cols., 1975) (76) y el *Comprehensive Assessment and Referral Evaluation* (*Gurland* y *Widler*, 1984) (63).

A través de todos estos instrumentos se seleccionaron 57 síntomas con tal de que satisficieran los dos criterios siguientes: que cada síntoma estuviese relacionado sólo específicamente con la depresión o la

demencia; y que se manifestase, por lo menos, en 10 de los probandos. De estos 57 síntomas se seleccionaron sólo 24 (11 relativos a la demencia y 13 relativos a la depresión), en función de los «clusters» realizados y de su posición en la pendiente del continuo. El tratamiento estadístico de los síntomas dianas para estos dos diagnósticos permitió establecer dos dimensiones que resultan entre sí discriminantes: la depresiva y la demencial.

A través de la representación bidimensional de la enfermedad en el espacio pudo evaluarse cada uno de los cuatro criterios empleados por los sistemas diagnósticos antes aludidos. Según los resultados obtenidos por los autores, los 13 síntomas depresivos más homogéneos y que mejor diferencian a la depresión de la demencia en los ancianos son los siguientes: encontrarse bien físicamente, pérdida de peso, dificultades para dormir, sueño excesivo, pérdida de interés, anhedonia, rumiación de pensamientos, retardo psicomotor, desinterés, insatisfacción con la vida, infelicidad, tristeza y miedo ante el futuro.

Entre los 11 ítems cognitivos que mejor caracterizan y tipifican la presentación de rasgos demenciales en los ancianos, se encuentran los relativos al conocimiento del año en que nació; nombre del primer ministro en la actualidad y del anterior a él; dirección donde vive el paciente, número de teléfono y fecha; multiplicar 7 por 100, deletrear en sentido inverso, nombrar tres objetos, escribir una sentencia y dibujar una figura.

Los anteriores resultados obtenidos por Grayson y cols. (1987) (61, 62) coinciden relativamente con los aportados por Reynolds y cols. (1986) (71), quienes siguieron durante dos años a 16 pacientes afectados simultáneamente de demencia y depresión.

Tal y como se nos ha revelado, ciertamente ha de continuar abierta la polémica en torno a la aproximación diagnóstica dimensional versus categorial, tanto en lo que atañe a la demencia como a la depresión. Sin embargo, por el momento, esta polémica ha alimentado e inspirado interesantes investigaciones que ponen de manifiesto, una vez más, la insuficiencia, por insatisfactorios, de los criterios diagnósticos establecidos por el DSM-III para la demencia, cuando únicamente nos atenemos a ellos.

Nada de particular tiene que Jorm y Henderson (1985) (72) hayan hecho desde las anteriores perspectivas una dura y merecida crítica a los criterios del DSM-III de manera que puedan mejorarse desde la nueva aproximación dimensional, en lugar de categorial, auspiciada por ellos. Las mejoras que los autores proponen para robustecer el rigor diagnóstico, merecerían un estudio detallado. No obstante, conviene afirmar que esas mejoras se han hecho en función de la consideración dimensional, además de categorial, del

diagnóstico de demencia (teniendo en cuenta lo importante que es establecer dónde se sitúa el punto de corte o *cut-off*, en las escalas empleadas para la evaluación), del peso concedido a cada uno de los signos y síntomas característicos, de la precisión del algoritmo establecido y de los criterios usados tanto por el clínico como por el científico investigador.

En opinión de quienes estos escriben, las aportaciones criteriosales optimizadoras del DSM-III, auspiciadas por Jorm y Henderson (1985) (72), no sólo permitirán en el futuro un diagnóstico más específico de las demencias, sino que muy probablemente permitan también establecer dicho diagnóstico con una mayor sensibilidad. Esto significa que en la perspectiva epidemiológica, por ejemplo, disminuirán los casos «falsos positivos» y «falsos negativos» de demencia.

BIBLIOGRAFIA

1. KRAEPELIN, E.: «Dementia Praecox and Paraphrenia». Barclay RM (Iran), 1919. Livingstone, Edinburgh.
2. KENDLER, K. S.: «Kraepelin on the Differential Diagnosis of Dementia Praecox and Manic-Depressive Insanity». *Comprehen. Psych.*, 1986, 27, 6: 549-558.
3. POLAINO-LORENTE, A.: «La depresión en los niños españoles de 4.º de EGB». 1988, Geygi, Barcelona.
4. DOMENECH, E., y POLAINO-LORENTE, A.: «Epidemiología de la depresión infantil en España». 1989, Espax, Barcelona.
5. WILLIAMSON, J., y cols.: «Old people at home: their unreported needs». *Lancet*, 1964.
6. ROCA, R. P., y cols.: «Inaccuracy in diagnosing dementia among medical inpatients». *Clinical Research*, 1982, 30: 305A.
7. SMALL, G. W.: «Age at Onset Versus Age at Examination of Alzheimer-Type Dementia». *Am. J. Psych.*, 1986, 143, 2: 271.
8. HENDRICKS, J., y HENDRICKS, C. D.: «Aging in Mass Society: Myth and Realities». 1977, p. 223, Mass, Winthrop Publishers, Cambridge.
9. MARSDEN, C. D., y cols.: «Outcome of investigation of patients with pre-senile dementia». *Br. Med. Journal*, 1972, 2: 249.
10. FREEMON, F. R.: «Evaluation of patients with progressive intellectual deterioration». *Arch. Neurol.*, 1976, 33: 658.
11. SELTZER, B., y cols.: «Organic brain syndromes: an empirical study and critical view». *Am. J. Psych.*, 1978, 153: 13.
12. KLEIN, L. E., y cols.: «Diagnosing Dementia. Univariate and Multivariate analyses of the Mental Status Examination». *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1985, 33, 7: 483-488.
13. FOLSTEIN, M. E., y cols.: «Dementia syndrome of depression». En «Alzheimer's Disease: Senile Dementia and Related Disorders», 1987, p. 87 (eds.: Katzman, R.; Zung, R. D., y Bick, K. C.). Springer, Nueva York.
14. BLESSED, G., y cols.: «The contemporary natural history of mental disorder in old age». *Br. J. Psych.*, 1982, 141: 59.
15. LISTON, E. H. (Jr.): «Diagnostic delay in presenile dementia». *J. Clin. Psych.*, 1978, 39: 599-603.
16. MILLER, N. E.: «The measurement of mood in senile brain disease: examiner ratings and self reports». En «Psychopathology in the

- Aged», 1980 (eds.: Cole, J. O., y Barret, J. E.). Reven Press, Nueva York.
17. REIFLER, B. V., y cols.: «Dementia of the Alzheimer's type and depression». *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1986, 34: 855-859.
 18. KRAL, V. A.: «The relationship between senile dementia (Alzheimer type) and depression». *Can. J. Psych.*, 1983, 28: 304-306.
 19. RON, M. A., y cols.: «Diagnostic accuracy in presenile dementia». *Br. J. Psych.*, 1979, 134: 161.
 20. KNESEVICH, J. W., y cols.: «Preliminary report on affective symptoms in the early of senile dementia of the Alzheimer type». *Am. J. Psych.*, 1983, 140: 233-235.
 21. STEWART, M. A., y cols.: «Depression among medically ill patients». *Dis. Nerv. Sys.*, 1965, 8: 479.
 22. MOFFIC, H. S., y PAYKEL, E. S.: «Depression in medical in-patients». *Br. J. Psych.*, 1975, 126: 346.
 23. BORSON, S., y cols.: «Depression in Medically ill Outpatients». Presented at annual meeting of Gerontological Society of America, November, 1982, pp. 19-23.
 24. REIFLER, B. V., y cols.: «Coexistence of cognitive impairment and depression in geriatric outpatients». *Am. J. Psych.*, 1982, 139: 623-626.
 25. DAVIES, P., y cols.: «Cortical somatostatin-like immunoreactivity in cases of Alzheimer's disease and senile dementia of the Alzheimer type». *Neurobiol. Aging*, 1981, 2: 15-25.
 26. ORAM, J. J., y cols.: «Investigation of cerebrospinal fluid neuropeptides in idiopathic senile dementia». *Gerontology*, 1981, 27: 216-223.
 27. SERBY, M., y cols.: «CSF somatostatin in Alzheimer's disease». *Neurobiol. Aging*, 1984, 5: 187-189.
 28. RASKING, M. A., y cols.: «Cerebrospinal fluid vasopresin, oxytocin, somatostatin, and β -endorphin in Alzheimer's disease». *Arch. Gen. Psych.*, 1986, 43: 382-388.
 29. RUBINOW, D. R., y cols.: «CSF somatostatin in affective illness». *Arch. Gen. Psych.*, 1983, 40: 409-412.
 30. SUNDERLAND, T., y cols.: «CSF somatostatin in patients with Alzheimer's disease, older depressed patients, and age-matched Control Subjects». *Am. J. Psych.*, 1987, 144: 1313-1316.
 31. GIERL, B., y cols.: «Use of the dexamethasone suppression test with depressed and demented elderly». *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1987, 35: 115-120.
 32. GJERRIS, A., y cols.: «CSF-amine metabolites in depression, dementia and in controls». *Acta Psych. Scand.*, 1987, 75: 619-628.
 33. FEINBERG, T., y GOODMAN, B.: «Affective illness, dementia and pseudodementia». *J. Clin. Psych.*, 1984, 45: 100-103.
 34. POLAINO-LORENTE, A.: «La depresión», 1985, Martínez Roca, Barcelona.
 35. COHEN, R. M., y cols.: «Effort and cognition in depression». *Arch. Gen. Psych.*, 1982, 39: 593-597.
 36. WEINGARTNER, H.: «Psychological determinants of memory failures». En «Neuropsychology of memory», 1984, pp. 203-212 (eds.: Squire, L., y Butner, N.). Erlbaum, Hillsdale, NJ.
 37. HASHER, L., y cols.: «Automatic and effortful processes in memory». *Journal of Experimental Psychology: General*, 1979, 108: 356-388.
 38. PFEFFER, R. I., y cols.: «A survey diagnostic tool for senile dementia». *Am. J. Epidemiol.*, 1981, 114: 515-552.
 39. STORANDT, M.; BOTWINICCK, J.; DANZIGER, W. L.; BERG, L., y HUGHES, C. P.: «Psychometric differentiation of mild senile dementia in the Alzheimer type». *Arch. Neurol.*, 1984, 41: 497-499.
 40. VITALIANO, P. P.; BREEN, A. R.; ALBERT, M. S.; RUSSO, J., y PRINZ, P. N.: «Memory attention and functional status in community-residing Alzheimer type dementia patients and optimally healthy aged individuals». *J. Gerontol.*, 1984, 30: 58-64.
 41. LARRABEE, G. J.; LARGEN, J. W., y LEVIN, H. S.: «Sensitivity of age-decline resistant ("Hold") WAIS subtests to Alzheimer's disease». *J. Clin. Experim. Neuropsych.*, 1985, 7: 497-504.
 42. O'CARROLL, R. E.; BAIKIE, E. M., y WHITTICK, J. E.: «Does the national adult reading test hold in dementia?». *Br. J. Clin. Psych.*, 1987, 26: 315-316.
 43. HART, R. P., y cols.: «Selective reminding procedure in depression and Dementia». *Psychology and Aging*, 1987, 2, 2: 111-115.
 44. HART, R. P., y cols.: «Rate of forgetting in dementia and depression». *J. Consult. Clin. Psych.*, 1987, 55, 1: 101-105.
 45. HART, R. P., y cols.: «Digit symbol performance in mild dementia and depression». *J. Consult. Clin. Psych.*, 1987, 55, 2: 236-238.
 46. HUPPERT, F. A., y PIERCY, M.: «Normal and abnormal forgetting in organic amnesia». *Nature*, 1978, 275: 317.
 47. LISTON, E. H. (Jr.): «Occult presenile dementia». *J. Nerv. Mental Disorders*, 1977, 164: 263-267.
 48. PFEIFFER, E.: «Psychopathology and social pathology». En «Handbook of the psychology of aging», 1977, pp. 650-671 (eds.: Birren, J. E., y Schaie, W.). Van Nostrand Reinhold, Nueva York.
 49. WELLS, C. E.: «Chronic brain disease: an overview». *Am. J. Psych.*, 1978, 135: 1-12.
 50. KASZNIAK, A. W., y cols.: «Memory and Depression in Dementia». Paper presented at the Ninth Annual Meeting of the International Neuropsychological Society. Atlanta, GA, febrero 1981.
 51. WELLS, C. E.: «Pseudodementia». *Am. J. Psych.*, 1979, 136: 895-900.
 52. CAINE, E. D.: «Pseudodementia». *Arch. Gen. Psych.*, 1981, 38: 1359-1364.
 53. McALLISTER, T. W.: «Overview: pseudodementia». *Am. J. Psych.*, 1983, 140: 5.
 54. WEINGARTNER, H., y cols.: «Cognitive processes in depression». *Arch. Gen. Psych.*, 1981, 38: 42-47.
 55. WEINGARTNER, H., y cols.: «Memory failures in progressive idiopathic dementia». *J. Abn. Psych.*, 1981, 90: 187-196.
 56. WEINGARTNER, H., y cols.: «Forms of memory». *Science*, 1983, 221: 380-382.
 57. SQUIRE, L. R., y cols.: «The medial temporal region and memory consolidation: A new hypothesis». En «Memory consolidation», 1983, pp. 185-210 (eds.: Weingartner, H., y Parker, E.). Erlbaum, Hillsdale, NJ.
 58. WHITEHOUSE, P. J., y cols.: «Alzheimer's disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis». *Am. J. Neurol.*, 1981, 10: 122-126.
 59. HYMAN, B. T., y cols.: «Alzheimer's disease: cell-specific pathology isolates the hippocampal formation». *Science*, 1984, 225: 1168-1170.
 60. REUN, V. I., y cols.: «D-amphetamine: effects on memory in a depressed population». *Biol. Psych.*, 1979, 14: 345-356.

61. GRAYSON, D. A.: «Can categorical and dimensional views of psychiatric illness be distinguished?». *Br. J. Psych.*, 1987 (en prensa).
62. GRAYSON, D. A.; HENDERSON, A. S., y KAY, D. W.: «Diagnoses of dementia and depression: a latent trait analysis of their performance». *Psychol. Med.*, 1987, 17: 667-675.
63. GURLAND, B. J., y WILDER, D. E.: «The CARE interview revisited: development of an efficient, systematic clinical assessment». *J. Gerontol.*, 1984, 39: 129-137.
64. COPELAND, J. R. M., y cols.: «A computerized psychiatric diagnostic system and case nomenclature for elderly subjects». *Psychological*, 1986.
65. LORD, F. M.: «Applications of item response theory to practical testing problems», 1980, Lawrence Erlbaum Associates: Hillsdale, Nueva Jersey.
66. BOCK, R. D., y cols.: «Marginal maximum likelihood estimation of item parameters». *Psychometrika*, 1981, 46: 443-459.
67. DUNCAN-JONES, P., y cols.: «The utility of latent trait analysis in psychiatric epidemiology». *Psych. Med.*, 1986, 16: 341-405.
68. GRAYSON, D. A.: «Latent trait analysis of the Eysenck personality questionnaire». *J. Psych. Research*, 1986, 20: 217-236.
69. COPELAND, J. R. M., y cols.: «A semi-structured clinical interview for the assessment of diagnosis and mental state in the elderly: the Geriatric Mental State Schedule. 1. Development and reliability». *Psych. Med.*, 1976, 6: 439-449.
70. FOLSTEIN, M. F., y cols.: «Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician». *J. Psych. Research*, 1975, 12: 189.
71. REYNOLDS, C. F., y cols.: «Two-year follow-up of elderly patients with mixed depression and dementia. Clinical and electroencephalographic sleep findings». *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1986, 34: 739-799.
72. JORM, A. F., y HENDERSON, A. S.: «Possible improvements to the diagnostic criteria for dementia in DSM-III». *Br. J. Psych.*, 1985, 147: 394-399.
73. WOOD, P. L., y cols.: «Reduced lumbar CSF somatostatin levels in Alzheimer's disease». *Life Sci.*, 1982, 31: 2073-2079.
74. SOININEN, H. S., y cols.: «Reduced cholinesterase activity and somatostatin-like immunoreactivity in the cerebrospinal fluid of patients with dementia of the Alzheimer type». *J. Neurol. Sci.*, 1983, 63: 167-172.
75. FRANCIS, P. T., y cols.: «Somatostatin-like immunoreactivity in lumbar cerebrospinal fluid from neurohistologically examined demented patients». *Neurobiol. Aging*, 1984, 5: 183-186.
76. NELSON, H. E.: «National Adult Reading Test: Test Manual». Windsor: NFER-Nelson, 1982.
77. PATTIE, A. H.: «A survey version of the Clifton Assessment Procedures for the elderly (CAPE)». *Br. J. Clin. Psych.*, 1981, 20: 173-178.
78. RAVEN, J. C.: «Revised Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales». Windsor: NFER-Nelson, 1982.
79. RABASSA-ASENJO, B.: «La depresión en España». Laboratorios Lederle, Madrid, 1982.

Correspondencia:

María Dueñas Vallejo.
Zurbano, 57.
28010 Madrid.

symposium enfermedades incapacitantes (II)

Jornadas de Geriatria. Cruz Roja, 1990

Bioquímica y biología molecular de la enfermedad de Alzheimer

G. Mengod y J. M. Palacios

Investigación Preclínica. Sandoz Pharma AG. Basilea, Suiza.

RESUMEN.—El objetivo de esta revisión es examinar el estado actual de nuestros conocimientos sobre las alteraciones moleculares que caracterizan el cerebro de las víctimas de la enfermedad de Alzheimer o más generalmente de la demencia senil y su impacto sobre el desarrollo de nuevas terapias. Inicialmente, las alteraciones observadas en los niveles de neurotransmisores, en los enzimas implicados en su metabolismo y en sus receptores, mostraron la vulnerabilidad selectiva de algunos de estos sistemas, como por ejemplo el colinérgico o somatostatinérgico, asociadas a la degeneración de algunas poblaciones neuronales, como por ejemplo el núcleo basal de Meynert. Estos hallazgos condujeron a la búsqueda de fármacos selectivos para dichos sistemas en un intento de desarrollar una terapia. Por otra parte, la influencia de factores supuestamente implicados en la muerte neuronal, en particular aminoácidos excitadores endógenos tales como el glutamato o factores de crecimiento neuronales, ha sido también objeto de investigaciones más recientes con el fin de desarrollar terapias curativas. Más recientemente, el clonaje del gen que codifica una de las proteínas de la placa senil, la beta amiloide, ha suscitado un gran interés. La aplicación de las técnicas de biología molecular ha permitido, en un corto periodo, demostrar que la beta amiloide proviene de un precursor mucho más grande, que este precursor no es único, sino que existe una familia de proteínas que se diferencian por la presencia de inhibidores de proteasas en su secuencia y que distintas partes de estas proteínas se pueden comportar como agentes neurotóxicos o, al contrario, como factores de crecimiento. Aunque aún estamos lejos de comprender perfectamente los mecanismos de deposición de amiloide, estos resultados permiten predecir que nos dirigimos hacia el desarrollo de terapias de control de la formación de la placa senil. De manera similar, es de esperar que se vayan a producir avances en el estudio de los ovillos neurofibrilares y sus componentes moleculares.

PALABRAS CLAVE: *Enfermedad de Alzheimer. Degeneración neuronal. Neurotransmisores. Factores de crecimiento; β amiloide.*

SUMMARY.—The purpose of this review is to examine the current status of our knowledge on the molecular changes that characterize the brain of victims of Alzheimer's Disease or more generally, senile dementia, and their impact on the development of new therapies. Initially, the changes observed in neurotransmitter levels, in the enzymes involved in their metabolism and in their receptors, showed the selective vulnerability of certain of these systems, such as the cholinergic or somatostatinergic ones, associated with the degeneration of certain neuron populations, such as Meynert's bundle. These findings led to the search for selective drugs for these systems in an attempt to develop a replacement therapy. At the same time, the influence

of factors supposedly involved in neuron death, especially endogenous aminoacid excitators such as glutamate or neuron growth factors, has also been the subject of recent research for the purpose of developing curative therapies. More recently, cloning of the gene that codes one of the senile plaque proteins, beta-amyloid, has aroused a great deal of interest. The application of molecular biological techniques has made it possible to demonstrate within a short span of time that the beta-amyloid comes from a much larger precursor, which is not unique but is part of a family of proteins differentiated by the presence of protease inhibitors in their sequence, and different parts of these proteins can act as neurotoxic agents or, conversely, as growth factors. Though we still have a long way to go before we completely understand the mechanism of amyloid precipitation, the present results allow us to predict that we are on the road to developing therapies which will control the formation of the senile plaque. Similarly, we can expect to see advances in the study of neurofibrillar balls and their molecular components.

KEY WORDS: *Alzheimer's Disease. Neurotransmitter neuron degeneration. Growth factor's; β amyloid.*

INTRODUCCION

La última década ha sido testigo de un esfuerzo de investigación sin precedente, dirigido al descubrimiento de las causas que originan las alteraciones moleculares que caracterizan el cerebro de las víctimas de Alzheimer y su posible utilización como punto de partida para el desarrollo de terapias paliativas o curativas de esta enfermedad. Gracias a la colección sistemática de muestras de tejido en autopsias o biopsias, éstas menos frecuentes, y a la aplicación de técnicas bioquímicas y de biología molecular en dichas muestras, se ha podido elaborar un catálogo detallado de los déficit o anomalías que se producen en los niveles de los distintos neurotransmisores y en sus receptores. También se han podido estudiar factores implicados en la supervivencia y crecimiento de las neuronas y otras células del cerebro. Más recientemente se ha podido analizar el estado de ciertas proteínas que son características de las lesiones neuropatológicas, placas seni-