

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

GRADO EN PSICOLOGÍA



TITULO

**Bases biológicas de los síntomas Conductuales y Psicológicos en la
Enfermedad de Alzheimer**

AUTORA: Carmen Calleja Parrón

TUTOR: JUAN LUIS SÁNCHEZ RODRÍGUEZ

JULIO 2015

Declaración de tutoría

Declaro que he redactado el trabajo “Bases biológicas de los síntomas Conductuales y Psicológicos en la Enfermedad de Alzheimer” para la asignatura de Trabajo Fin de Grado en el curso académico 2014/2015 de forma autónoma, con la ayuda de las fuentes bibliográficas citadas en la bibliografía, y que he identificado como tales todas las partes tomadas de las fuentes indicadas, textualmente o conforme a su sentido.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	1
FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA	2
Epidemiología de los SCPD	3
Factores que influyen en la aparición de los SCPD	5
Depresión y Enfermedad de Alzheimer	11
Factores que intervienen en la aparición de la depresión en la EA.	12
MATERIALES	15
MÉTODO	15
PROCEDIMIENTO	15
ANÁLISIS DE INFORMACIÓN	18
CONCLUSIONES Y PROSPECTIVA	18
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	21

INDICE DE TABLAS

Tabla 1.....	4
Tabla 2.....	8

INDICE DE FIGURAS

Figura 1.....	4
Figura 2.....	6
Figura 3.....	16
Figura 4.....	17

Resumen

En el siguiente trabajo se estudian las bases biológicas de las manifestaciones clínicas que pueden aparecer en la enfermedad de Alzheimer, su prevalencia y causas de aparición. Se brinda especial importancia a los síntomas afectivos, y en concreto, a las alteraciones del estado de ánimo. Existe una alta prevalencia de los síntomas conductuales, en especial, de los afectivos, como la apatía y la depresión. La causa de aparición de estas manifestaciones se basa en alteraciones en el funcionamiento de áreas corticales (frontales y temporales) y subcorticales, no obstante, también se puede deber a variaciones en los sistemas de neurotransmisión y a factores genéticos.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer, SPCD, neurológica, depresión.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

En las últimas décadas se ha producido un creciente número de investigaciones realizadas por autores influyentes en este campo, como Alberca (2010), Cummings (2007) o Zubenko (1991), centradas principalmente en estudiar mejor los signos y síntomas conductuales y psicológicos en la Enfermedad de Alzheimer (EA), su prevalencia, causas y factores que influyen en su aparición.

Uno de los motivos de interés en este tema es el importante incremento de la prevalencia de la EA en la población. Según el DSM-V (American Psychiatric Association, 2013), la estimación global de prevalencia de la demencia se sitúa entre el 1%-2% a la edad de 65 años y de un 30% a la edad de 85 años. A esta razón va ligada otra, y es que estamos sufriendo un envejecimiento progresivo de la población gracias a un aumento de la esperanza de vida, por lo que cada vez son más los mayores que necesitan cuidados. Es necesario por tanto más investigación y revisión de resultados para tener una idea clara de cómo intervenir de la forma más adecuada.

Una tercera razón por la que tratar este tema es la importancia que poseen los síntomas psiquiátricos durante el curso de esta enfermedad, lo que supone una considerable carga emocional y económica, tanto al cuidador, como a la comunidad en general.

Por último, cabría destacar la importancia de poder realizar un diagnóstico precoz de la EA, basándonos en la aparición de estos síntomas en estados muy iniciales, lo que permitiría a los profesionales realizar un diagnóstico en estadios precoces y así plantearse el inicio de un tratamiento.

1.2. FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por un progresivo deterioro cognitivo y funcional, así como por la aparición en el transcurso de la misma de trastornos no cognitivos, que incluyen alteraciones psicóticas (delirios y alucinaciones), trastornos del estado de ánimo (irritabilidad, depresión, ansiedad) y alteraciones de conducta

Bases biológicas de los SPCD en la EA

(agresividad, apatía, conducta motriz anómala, desinhibición) (Cummings, Victoroff, 1990).

Por tanto, existe una alta prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos, que aparecen junto a las otras dos características principales, tales como alteraciones cognitivas y las dificultades en el desempeño de actividades de la vida diaria (García-Alberca et al, 2010).

La Asociación Psicogerítrica Internacional recomienda denominarlos “signos y síntomas conductuales y psicológicos en las demencias” (SCPD) y así mismo los define como alteraciones de la percepción, el contenido del pensamiento, el humor o la conducta que se presentan frecuentemente en pacientes con demencia (Finkel, Costa e Silva, Cohen, 1996).

Antes de tratar en profundidad los SPCD, sería recomendable entender que factores intervienen en la etiología de la EA. Existen numerosas hipótesis sobre las causas, no obstante, la hipótesis genética es la más plausible. Nos encontramos con cinco cromosomas implicados en la EA, el 1, 12, 14, 19 y 21. Algunas formas familiares autosómicas de inicio precoz están provocadas por una lesión del gen S128 del cromosoma 14, al igual que por una alteración del gen STM-2 del cromosoma 1 o del gen de la proteína precursora del amiloide situado en el brazo largo del cromosoma 21. Por el contrario, formas de inicio tardío parecen ligadas a los cromosomas 12 y 19 (López de Munain, 1998). Entre estos, cabe destacar la importancia que poseen el cromosoma 21 y el 19. En primer lugar, la importancia del cromosoma 21 reside en que en él se encuentra el gen que codifica la proteína precursora del β -amiloide, componente fundamental de las placas seniles. Por otro lado, es importante resaltar la relevancia del cromosoma 19, ya que en su brazo largo se localiza el gen que codifica la apolipoproteína E (ApoE), y puesto que entre sus variadas funciones se encuentra la regulación del metabolismo del β -amiloide cerebral (López de Munain, 1998). Además, se ha comprobado que la presencia del alelo E4 del gen ApoE es un factor de riesgo importante (López de Munain, 1998).

Partiendo de esta hipótesis genética, podemos decir que la EA es una proteinopatía con anomalías en las proteínas tau y en el péptido A β -amiloide, las que llevan a un complejo fenotipo conductual. Se han obtenido evidencias de que existe una asociación entre

estas anomalías y la presencia de signos y síntomas conductuales y psicológicos (García-Alberca et al., 2010).

En este trabajo se hará una revisión de las investigaciones más recientes y de interés sobre los SPCD que aparecen en esta patología, realizando un mayor hincapié en las alteraciones del estado de ánimo, dado que es motivo de discusión y que ha llevado a la realización de numerosos estudios, entre los que destacan autores como García-Alberca (2010), Folstein y Stern (1993) y Franch (1999).

1.1.1. Epidemiología de los SPCD

Existe una gran variabilidad de los datos epidemiológicos de unos estudios a otros, no obstante, la mayoría coinciden en señalar que la apatía es el síntoma más común, observándose entre el 50 y el 100% de los enfermos (García-Alberca, Muñoz, y Berthier, 2010). La agitación, irritabilidad y la actividad motora aberrante son también muy comunes y se hacen más evidentes a medida que la enfermedad progresa, alcanzando una prevalencia entre el 3 y el 66%. Presentan síntomas ansiosos y depresivos entre el 0% y el 86% de los pacientes aunque la frecuencia de la depresión mayor sería del 10-20%. Menos frecuente sería la prevalencia de los delirios y alucinaciones, los cuales se sitúan entre el 11 y el 73% y el 3 y el 67% respectivamente. No obstante, la presencia de euforia se revela como el síntoma menos habitual en la EA (García-Alberca, Muñoz, y Berthier, 2010).

En un trabajo realizado por García-Alberca en 2008, se realizó un estudio sobre la prevalencia de los SPCD en los pacientes con EA, trabajando con una muestra de 125 pacientes. Los datos muestran que la apatía es el síntoma más frecuente, ya que estaba presente en 92 pacientes del estudio, siendo de un 74% la frecuencia de aparición en esta muestra. Le sigue como síntomas más frecuentes la irritabilidad, la depresión, la agitación y la ansiedad, con un 66%, 60%, 55% y 54% respectivamente. El síntoma que ha demostrado ser sustancialmente infrecuente es la euforia, ya que solo 5 pacientes del estudio mostraban este síntoma (el 4% de la muestra). Estos resultados corresponden a los plasmados en la tabla 1, expuesta a continuación.

Bases biológicas de los SPCD en la EA

Tabla 1

SPCD en una muestra de 125 pacientes con enfermedad de Alzheimer (García-Alberca, 2008)

SPCD	N	% ¹
Apatía	92	74
Irritabilidad	82	66
Depresión	75	60
Agitación	69	55
Ansiedad	67	54
Actividad motora	59	47
Delirios	47	38
Alteraciones del sueño	45	36
Desinhibición	37	30
Alteraciones del apetito	35	28
Alucinaciones	25	20
Euforia	5	4

La Figura 1 permite observar de forma ilustrada los resultados del estudio, donde podemos advertir con facilidad la sustancial diferencia entre la frecuencia de la apatía y la euforia.

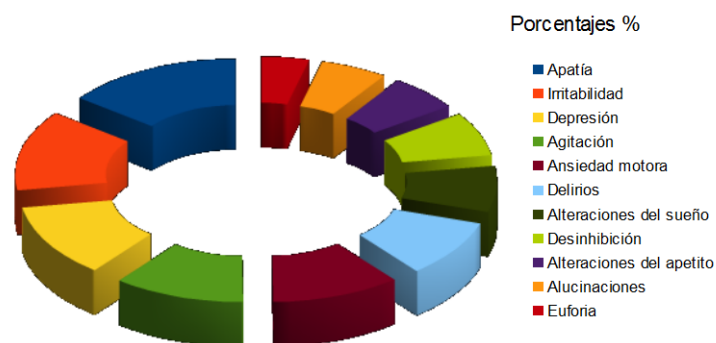


Figura 1. Prevalencia de los SPCD en una muestra de 125 pacientes que padecían enfermedad de Alzheimer. (García-Alberca, 2008)

¹ La suma de porcentajes es mayor que 100% puesto que todos los pacientes presentaban varios SCPD.

1.1.2 Factores que influyen en la aparición de los SPCD.

Para poder explicar los factores que influyen en la aparición de los SPCD, debemos tener en cuenta el papel que éstos tienen en la enfermedad. Estudios neuropatológicos, neuroquímicos y de neuroimagen, así como los posibles factores genéticos implicados, apoyan la idea de que los SPCD son una manifestación primaria de la EA (Cummings, 1993).

Atendiendo al origen, existe gran diversidad de opiniones, datos recientes apoyan que los SPCD podrían originarse en alteraciones genuinamente corticales o en una combinación de alteraciones corticales y subcorticales (García-Alberca, Muñoz, y Berthier, 2010). Sin embargo, existen diferentes opiniones en cuanto a la creencia de que los SPCD se correlacionan con el estadio de la enfermedad. Numerosos estudios apoyan que la frecuencia e intensidad de los SPCD son mayores a medida que aumenta el estadio evolutivo (Mega, Cummings, Tara, 1996; Cummings, McPherson, 2001). No obstante, otros estudios como el de Mohs, Schmeidler y Aryan (2000) no han demostrado dicha relación.

Un apoyo a la primera posición expuesta en el párrafo anterior, es el acuerdo que existe en la mayoría de los estudios de que la apatía, la agitación, las conductas agresivas, la irritabilidad y las conductas motoras aberrantes, tienden a ser más frecuentes a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad (García-Alberca, Muñoz, y Berthier, 2010).

Sin embargo, existen números factores neurobiológicos que intervienen en la aparición de las alteraciones conductuales. En primer lugar, las sustancias neuroactivas tienen una implicación importante en dichas alteraciones (García-Alberca, Muñoz, y Berthier, 2010). Uno de los sistemas más afectados es el colinérgico, el cual influye, tanto en los síntomas cognitivos, como en los SPCD. Alteraciones en este sistema pueden originar síntomas como apatía, alteraciones afectivas, agitación psicomotora y psicosis en estos pacientes (Cummings, Back, 1998; Campbell, Stephens, Ballard, 2001).

Por otra parte, el sistema serotoninérgico también podría estar implicado, ya que existe una pérdida de receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} (García-Alberca, Muñoz, y Berthier, 2010). No obstante, los distintos receptores serotoninérgicos 5-HT₂ también podrían estar involucrados en las alteraciones conductuales, concretamente, el receptor 5-HT_{2A} estaría relacionado con la ansiedad, mientras que el receptor 5-HT_{2B} estaría asociado

Bases biológicas de los SPCD en la EA

con la depresión, los trastornos del sueño y las alucinaciones (García-Alberca, Muñoz, y Berthier, 2010). Por tanto, estas evidencias sugieren que tanto el sistema colinérgico como el serotoninérgico pueden ser responsables de los SPCD asociados a la EA (García-Alberca, Muñoz, y Berthier, 2010).

Para entender con mayor facilidad la implicación de estos dos sistemas se ha realizado un organigrama reflejado en la figura 2.

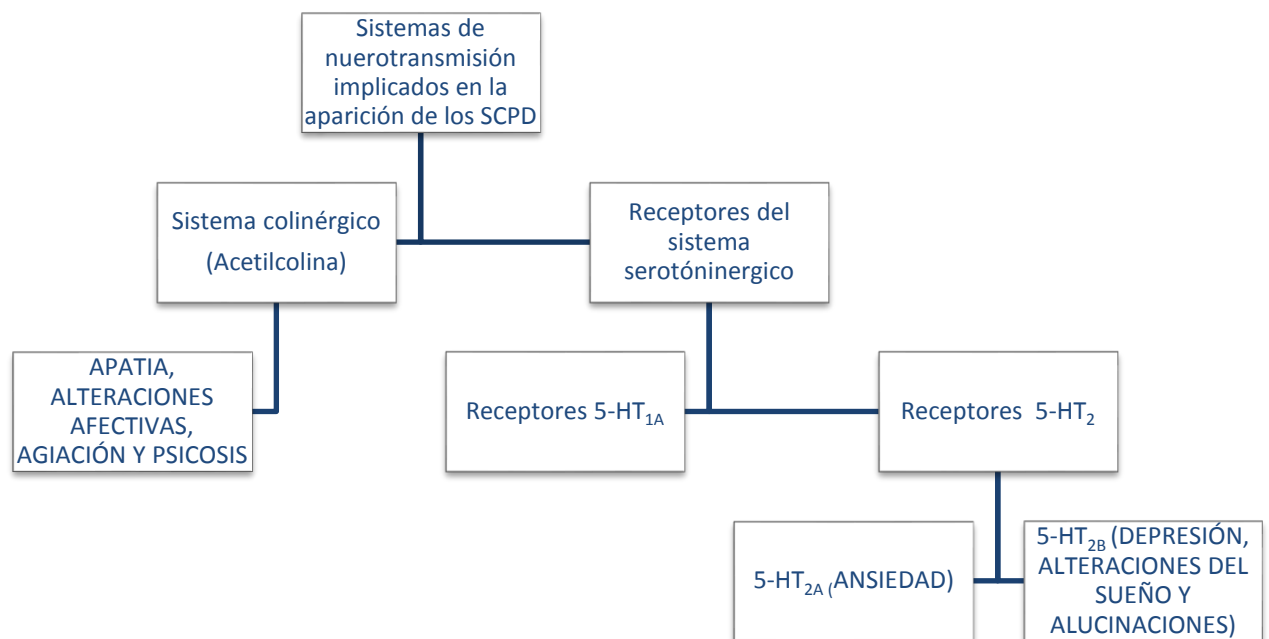


Figura 2. Sistemas de neurotransmisión implicados en la aparición de los SPCD en la EA. Fuente: Elaboración propia.

En las alteraciones del estado afectivo, la neurotransmisión es un factor muy influyente en su aparición, estando involucrados los sistemas serotoninérgicos, y especialmente los noradrenérgicos (García-Alberca, Muñoz, y Berthier, 2010), por lo que trataremos el tema en profundidad más adelante.

En especial, los síntomas psicóticos vienen acompañados de unos niveles más altos de noradrenalina en la sustancia negra y niveles más bajos de serotonina en el prosubiculum (Zubenko, Moosy, Martínez, 1991).

Bases biológicas de los SPCD en la EA

En segundo lugar, distintas alteraciones en circuitos cerebrales determinados parecen estar involucrados en la aparición de los SPCD (García-Alberca, Muñoz, y Berthier, 2010).

Se ha sugerido que en la etiología de los trastornos psicóticos influye decisivamente la corteza fronto-temporal (García-Alberca, Muñoz, y Berthier, 2010), sin embargo, existe divergencia en los datos que apoyan un hipometabolismo en determinadas zonas cerebrales, ya que existen estudios que han encontrado un hipometabolismo en el lóbulo temporal mientras que otros estudios lo muestran en el lóbulo frontal. No obstante un estudio realizado por López et al. (1996) arroja luz sobre esta cuestión mostrando que los pacientes con ideas delirantes presentaban un flujo cerebral más bajo en el área medial del lóbulo temporal y en el área dorsolateral de lóbulo frontal izquierdo (López, 2001). Por el contrario, los pacientes con alucinaciones visuales tenían un flujo cerebral más bajo en el área medial del lóbulo temporal, en el área dorsolateral del lóbulo frontal izquierdo y en las áreas parietal y occipital derechas, lo que sugiere que es necesario una mayor afectación posterior para desarrollar alucinaciones (López, 2002).

En los trastornos psicóticos también influyen los biomarcadores propios de la EA (anomalías en las proteínas tau y en el péptido A β -amiloide), ya que en pacientes con esta sintomatología se han encontrado un mayor número de placas seniles en el área temporal-prosubicular y de ovillos neurofibrilares en el córtex frontal medio (Zubenko, Moosy, Martínez, 1991).

De forma similar que en los trastorno psicóticos, la presencia de estos biomarcadores también están involucrados en la presencia de otros SPCD, como son la agitación, actividad motora aberrante, y apatía. Concretamente la existencia de ovillos neurofibrilares en el córtex orbitofrontal, se ha correlacionado con la presencia de agitación y actividad motora aberrante, mientras que una mayor patología neurofibrilar en el cíngulo anterior se correlacionaría con apatía (Tekin, Mega, Masterman, 2001).

La presencia de agitación se ha relacionado con disfunción en lóbulo frontal (Senanarong et al., 2004) mientras que la existencia de apatía se ha asociado a disfunciones fronto-subcorticales y a nivel temporal (García-Alberca, Muñoz, y Berthier, 2010). Además, la apatía podría estar también asociada con una actividad reducida en el tálamo medial (Marshall et al., 2007) y a disfunciones en los circuitos cerebrales de recompensa dopaminérgicos (García-Alberca, Muñoz, y Berthier, 2010).

Bases biológicas de los SPCD en la EA

La depresión estaría asociada a una disfunción fronto-subcortical (circuitos que conectan la corteza del lóbulo frontal con estructuras subcorticales como los ganglios basales y el tálamo). Por otra parte, se ha demostrado que en pacientes con EA y depresión existe una pérdida neuronal en el núcleo dorsal del rafe, el locus coeruleus y en la sustancia negra. Además, se ha encontrado un hipometabolismo en las regiones frontales superiores bilaterales y en la corteza cingular izquierda. (López, 2002). Dada la importancia y complejidad en la etiología de la depresión en estos pacientes, volveremos a tratar el tema en profundidad más adelante.

En la tabla 2 podemos ver de forma esquemática los hallazgos citados anteriormente, siendo los factores en la columna izquierda los referentes a los sistemas neuroanatómicos y los de la columna derecha los que se refieren a la presencia de biomarcadores.

Tabla 2.

Factores asociados a la aparición de SPCD.

SCPD	Factores asociados en su aparición	
	Sistema neuroanatómicos	Biomarcadores
Procesos psicóticos	Disfunciones en la corteza fronto-temporal.	Incremento de placas seniles en el prosubiculum y de ovillos neurofibrilares en el córtex frontal medio
Agitación	Disfunciones en el lóbulo frontal	Existencia de ovillos neurofibrilares en el córtex orbitofrontal
Apatía	<ul style="list-style-type: none">- Disfunciones fronto-subcorticales y a nivel temporal.- Actividad reducida en el tálamo medial.- Disfunciones en circuitos de recompensa dopaminérgicos.	Patología neurofibrilar en el cingulado anterior

Por otra parte, los resultados de un estudio reciente llevado a cabo por Treiber et al. (2008) muestran que un accidente cerebrovascular (ACV) anterior a la EA e

hipertensión se asocia con un mayor riesgo de presentar delirios. Sin embargo, la presencia de un ACV y la hipertensión actúan de diferente manera en la presencia de otros SCPD, ya que el ACV estaría asociado con un mayor riesgo de presentar depresión y apatía, mientras que la hipertensión estaría más asociada al riesgo de presentar ansiedad y agitación/agresión. Estos resultados sugieren que una historia de ACV o hipertensión arterial podría ocasionar alteraciones de circuitos cerebrales específicos en determinadas áreas cerebrales implicadas en la aparición de los SCPD. Además, en relación con esto, un estrenado estudio del 2015 realizado por Katon et al. ha demostrado que la combinación de depresión y diabetes aumentan significativamente el riesgo de padecer EA.

Un último factor que interviene en la aparición de los SCPD es el factor genético. De igual forma que existe una predisposición genética para la aparición de la EA (López de Munain, 1998), también se han encontrado evidencias de la participación de factores genéticos en la presencia de algunos SPCD (García-Alberca, Muñoz, y Berthier, 2010).

Algunos hallazgos relacionados con esta hipótesis son:

- En pacientes homocigotos para el receptor dopaminérgico D_1 B2/B2 tenían un mayor riesgo de desarrollar agresividad y alteraciones psicóticas durante el curso de la enfermedad, mientras que los homocigotos para el receptor dopaminérgico D_3 1/1 y 2/2 tenían un riesgo mayor para desarrollar sólo alteraciones psicóticas (Sweet, Nimganokar, Kamboh, 1998).
- Estudios similares a los anteriores han encontrado una relación entre el alelo C102 del receptor serotoninérgico 5-HT_{2A} (localizado en el cromosoma 13) con la presencia de alucinaciones visuales y auditivas, mientras que el alelo Ser23 del receptor serotoninérgico 5-HT_{2C} está asociado tan solo con alucinaciones visuales.
- El genotipo $\epsilon 4$ de la ApoE modifica el fenotipo conductual y neuropsiquiátrico en la EA (García-Alberca, Muñoz, y Berthier, 2010). Un ejemplo específico de esto es lo encontrado en un estudio de Van der Flier et al. (2007), en el cual mostró que los delirios, la agitación y la agresividad son más comunes y graves entre los homocigotos APOE $\epsilon 4$ que entre los heterocigotos o APOE $\epsilon 4$ negativos.

En conclusión, los SPCD forman parte del cuadro de la enfermedad de Alzheimer y están influidos por factores neurobiológicos, genéticos y afectaciones en áreas cerebrales determinadas.

1.1.3 Depresión y Enfermedad de Alzheimer

La depresión en la Enfermedad de Alzheimer es un aspecto de gran importancia, ya que se caracteriza por incrementar los niveles de discapacidad en el paciente (Tery, Wagner, 1992), provocar un mayor deterioro de las actividades de la vida diaria, presentar una probabilidad más alta de ingresar en un centro geriátrico y una mortalidad más elevada (Vilalta, 2013). En relación con los SPCD, la existencia de depresión se asocia con una mayor probabilidad de presentar inquietud, caídas, agitación, alucinaciones e ideas delirantes (Vilalta, 1998). No obstante, debemos tener en cuenta que aunque la presencia de depresión se asocie con una mayor alteración funcional, también está asociada a una menor disfunción cognitiva (Tariot, Blazina, 1994).

Sin embargo, aunque Tariot y Blazina (1994) encontraron que la depresión no estaba asociada con un mayor deterioro cognitivo, existe una gran polémica en lo referente a la asociación entre deterioro cognitivo y esta alteración emocional. Un análisis de regresión múltiple muestra que el deterioro cognitivo explica el 42% de la puntuación global de una escala psicométrica para la depresión (Andersen, Vestergaard, Ingemann-Nielsen y cols, 1995). Sin embargo, estos datos no son concluyentes para afirmar si existe asociación entre deterioro cognitivo y depresión. Podemos encontrar divergencia entre los resultados de numerosos estudios que asocian la depresión en estos pacientes con el deterioro en la memoria episódica. Un estudio realizado por Contador-Castillo, Fernández-Calvo, Cacho-Gutiérrez, Rampos-campos y Hernández-Martín en el año 2009 muestra que los grupos con EA con y sin depresión no difieren en ninguna de las tareas de memoria que se utilizaron. Los hallazgos de este estudio coinciden con los resultados obtenidos por el grupo de Bäckman et al en 1996, los cuales indican que la depresión no incrementa el deterioro de la memoria episódica (verbal y no verbal) en pacientes con EA. No obstante, otro estudio realizado en 1989 por Rovner, Broadheald, Spencer, Carson y Folstein muestran que la depresión puede incrementar el deterioro cognitivo de los pacientes sobre el MMSE (Mini-Mental State Examination).

Otra cuestión de debate es el momento de aparición de la depresión en el curso de la enfermedad. De forma tradicional se ha pensado que la depresión viene acompañada de

la pérdida de funciones cognitivas, es decir, tendría un esquema causa efecto. No obstante, debe tenerse en cuenta otra posibilidad, y es que la depresión puede ser un síntoma previo al deterioro cognitivo en el cuadro de la enfermedad. Por consiguiente, la idea de que los síntomas depresivos se asocian con la gravedad de la EA, considerada como una conducta de respuesta reactiva al deterioro cognitivo queda cuestionada (Monsell et al., 2014). En contraposición a esta idea, se ha encontrado que en ocasiones la sintomatología depresiva puede preceder al deterioro cognitivo y se considera que forma parte de la propia enfermedad más que una reacción de la misma (Lennox, 1992; Monsell et al., 2014).

Existen evidencias que demuestran que la depresión mayor se inicia frecuentemente antes del deterioro cognitivo y no parece asociarse con éstos déficit, sino con alteraciones cerebrales en áreas específicas. Por otra parte, la distimia suele aparecer después del inicio de la EA y se asocia con la conciencia que el paciente posee de su propio deterioro cognitivo (López et al., 2001).

Estos datos se ven apoyados con los resultados obtenidos en varios estudios. Uno de ellos realizó un seguimiento de los pacientes con depresión, de inicio tardío y sin deterioro cognitivo, y demostró que muchos de ellos desarrollarían EA (Reding, Haycox, Blass, 1985). Así mismo, en los 10 años previos a la aparición de la enfermedad, existe un elevado riesgo de haber sufrido una depresión con una Odds Ratio² de 4,3 (Henderson, 1990). Concluyendo, estos datos permiten sospechar que en la EA, los síntomas iniciales pueden ser de tipo depresivo (Rubin, 1994).

1.1.4 Factores que intervienen en la aparición de la depresión en la EA.

En la depresión, al igual que en otros SCPD, su aparición se ve influida por alteraciones en los sistemas de neurotransmisión, circuitos cerebrales específicos y genéticos (García-Alberca, Muñoz, Berthier, 2010).

La convergencia entre datos neuropatológicos y neurorradiológicos parece indicar que la depresión mayor estaría asociada a una disfunción fronto-subcortical, con implicación de los núcleos aminérgicos y de la corteza cingular anterior, así como a una disfunción a nivel temporal, lo que sugiere que es necesaria una alteración límbica más amplia

² La OR es una medida de tamaño del efecto que describe la fuerza de la asociación o no independencia entre dos binarios de datos valores.

(frontal-temporal) para causar depresión (López, 2001). A pesar de esto, en un estudio realizado en 2015 por Enache et al. se encontró que el lóbulo temporal medial sufre menor grado de atrofia en pacientes con síntomas depresivos que aquellos sin síntomas depresivos.

Por otro lado, existe un hipometabolismo en las regiones parietales bilaterales, en las regiones frontales superiores bilaterales y en la corteza cingular izquierda (García-Alberca, Muñoz, y Berthier, 2010).

Al mismo tiempo se ha comprobado una mayor degeneración del locus coeruleus y de la sustancia negra comparados con los que no sufren depresión en esta enfermedad (Alberca, López-Pousa, 1998). Esto se corrobora en un estudio más reciente de García-Alberca realizado en el 2010, en el cual se reitera y amplía, que la depresión ha sido relacionada con la pérdida neuronal en el locus coeruleus, la sustancia negra y en el núcleo dorsal del rafe.

Esto sugiere que en los pacientes con depresión podrían estar afectadas dos zonas (García-Alberca, Muñoz, y Berthier, 2010):

- Estructuras del lóbulo temporal y sistemas de neurotransmisión colinérgicos.
- Estructuras del tronco cerebral y sistemas aminérgicos.

Por otro lado, en lo referente a las disfunciones en los sistemas de neurotransmisión en la EA con depresión existe una disminución sustancial de la función serotoninérgica y noradrenérgica, con una relativa preservación de la función de la acetilcolintransferasa (García-Alberca, Muñoz, Berthier, 2010).

Las principales fuentes de serotonina son los núcleos del rafe mientras que para la noradrenalina, la principal fuente sería el locus coeruleus. Por tanto, la pérdida neuronal en el núcleo dorsal del rafe y el locus coeruleus ocasiona que los niveles de serotonina y noradrenalina se vean disminuidos (López-Pousa, 2001).

Existe otro sistema notablemente afectado en pacientes con esta sintomatología, este es el sistema colinérgico. No obstante, los pacientes con EA y depresión tienen preservada la función colinérgica en diferentes áreas del cerebro, lo que sugiere la existencia de un umbral colinérgico por debajo del cual no son posibles las manifestaciones de depresión

(Zubenko, Moosy, Martinez, et al., 1991). Otra explicación plausible sería que la pérdida de neuronas colinérgicas comporte un aplanamiento de las respuestas emocionales con la consiguiente dificultad de detectar sintomatología depresiva (Franch, Reglà, Pousa, 1999).

Como último factor involucrado en la etiología de la depresión en la EA destacaremos la teoría genética. Con respecto a este factor se han encontrado múltiples evidencias de su relevancia y es que estos pacientes presentan con mayor frecuencia antecedentes de esta alteración entre sus familiares (Franch, Reglà, Pousa, 1999). Además, otro dato interesante procedente de un famoso estudio realizado por Stern et al. (1993) muestra que los pacientes con EA y genotipo APOE3/4 tienen un riesgo tres veces mayor de presentar sintomatología depresiva que los que tienen APOE3/3.

Aun con el riesgo de cometer el fallo de reiterarme, para terminar, sería interesante añadir las múltiples diferencias que nos podemos encontrar entre las personas con EA y depresión y las que presentan EA sin depresión. Veamos algunos datos que nos demuestran esta hipótesis.

- Una diferencia entre los pacientes con y sin depresión, mostrada en estudios realizados con SPECT y PET, es que los pacientes con sintomatología depresiva tienen un flujo cerebral más bajo en la región temporoparietal izquierda. (García-Alberca, Muñoz, Berthier, 2010).
- Existe menor grado de atrofia en el lóbulo temporal medial en pacientes con síntomas depresivos. (Enache et al., 2015).
- Pacientes con EA y depresión mayor tenían un mayor hipometabolismo en las regiones parietales bilaterales, en las regiones frontales superiores bilaterales y en la corteza cingular izquierda (García-Alberca, Muñoz, Berthier, 2010).
- Los pacientes con depresión tienen preservada la función colinérgica en diferentes áreas del cerebro (Zubenko, Moosy, Martinez, et al., 1991).
- En los pacientes con EA y depresión se observa una mayor pérdida neuronal en Locus Coeruleus, la Sustancia Negra y en núcleo dorsal del rafe, cuyas consecuencias serían una disminución de la función serotoninérgica y noradrenérgica (García-Alberca, Muñoz, Berthier, 2010).

1.2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

- Existen factores biológicos diversos que influyen en la aparición de los SPCD en la EA.
- Existen diferencias neuroanatómicas entre los pacientes con EA con y sin depresión, lo que podría ocasionar que la depresión aparezca como primer síntoma indicador de EA en estadios precoces, pudiendo aparecer incluso antes que los síntomas cognitivos.

II. MÉTODO

2.1. MATERIALES

En este trabajo de revisión bibliográfica se han empleado fundamentalmente artículos científicos, de libre acceso, publicados en revistas especializadas sobre la temática tratada. Además se ha empleado, de manera ocasional, algún manual de referencia para realizar consultas. Para elaborar mi trabajo de revisión he utilizado 47 artículos, y 2 manuales de referencia.

2.2. PROCEDIMIENTO

En primer lugar, una vez establecido el tema que se iba a abordar, se llevó a cabo una valoración acerca de las diferentes bases de datos científicas disponibles, con el objetivo de discernir cuales serían las más apropiadas para la indagación y selección de la bibliografía necesaria. Se decidió que la base de datos Psycodoc sería la más adecuada para comenzar a realizar la búsqueda, no obstante hemos utilizado otras bases de datos como Pubmed, Medline y Dialnet.

En segundo lugar, se llevó a cabo la primera búsqueda bibliográfica, situada entre los meses de Octubre y Noviembre de 2014. El primer término utilizado fue el descriptor “Psicopatología y Alzheimer” mediante el cual, se obtuvieron un total de 57 resultados.

Con el fin de disminuir el número tan elevado de artículos, se utilizó un nuevo descriptor para centrarnos en las bases biológicas de síntomas conductuales que buscábamos. El término que se empleo fue “Neuropatología y Alzheimer”, de manera que se encontraron 88 resultados.

Bases biológicas de los SPCD en la EA

Seguidamente, se añadió algunos criterios cronológicos de inclusión para realizar el análisis. Se estableció, en primer lugar un criterio temporal, de manera que se seleccionaron únicamente artículos publicados durante los 15 últimos años. De esta forma, se acotó el número de artículos hasta un total de 54 resultados.

Sin embargo, el criterio temporal no fue el único filtro que se aplicó. Se empleó un nuevo criterio de inclusión con el objetivo de trabajar únicamente con artículos disponibles a texto completo sin ningún coste, de manera que la cantidad se vio disminuida a un total de 20 artículos. Estos dos filtros se aplicaron en las búsquedas anteriores y además, en las búsquedas que se harían a continuación.

Posteriormente, se introdujo un nuevo descriptor, “Depresión y Alzheimer”, utilizando los filtros anteriores, con el objetivo de reducir aún más el número de artículos y de esta manera seleccionar únicamente los más relevantes. Además, uno de los objetivos del trabajo consistía en determinar si la depresión puede ser el primer síntoma indicador de EA en estadios precoces, así como qué factores están implicados en la patogénesis de esta alteración del estado de ánimo, por lo que los aspectos relacionados con la depresión pueden resultar de gran interés. Mediante este nuevo descriptor se obtuvieron 5 artículos de interés.

Finalmente se introdujeron dos nuevos descriptores (“Neurotransmisión” y “Biomarcadores”) en combinación con el término “Depresión y Alzheimer” y los filtros anteriormente nombrados. Con el término “Neurotransmisión” se obtuvieron 2 artículos, mientras que con el término “Biomarcadores” se obtuvieron 4. Combinando los resultados de estas últimas búsquedas, descartándose los artículos que se habían repetido con diferentes descriptores. La lista final contuvo en un total de 5 artículos.

La búsqueda final, tras la primera búsqueda bibliográfica se situó en un total de 46 artículos.

Con el objetivo de mantener el tema expuesto en el trabajo lo más actualizado posible, se llevó a cabo una nueva búsqueda bibliográfica entre los meses de Marzo y Mayo para incorporar nuevas publicaciones de interés surgidas en este mismo año. El procedimiento llevado a cabo para la búsqueda fue idéntico al descrito anteriormente. El resultado de esta última búsqueda fue de 3 artículos, no obstante, tras una lectura de éstos, se utilizó uno de ellos.

Bases biológicas de los SPCD en la EA

Por tanto, la muestra final de artículos tras las dos búsquedas bibliográficas realizadas, estaba formada por 47 artículos, siendo el idioma de los artículos seleccionados el inglés y el español.

Por último, cabe destacar que para la realización del marco teórico y el establecimiento de las tasas de incidencia y prevalencia del trastorno, se ha acudido a un manual de referencia, el “Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales” DSM-V (American Psychiatric Association, 2013).

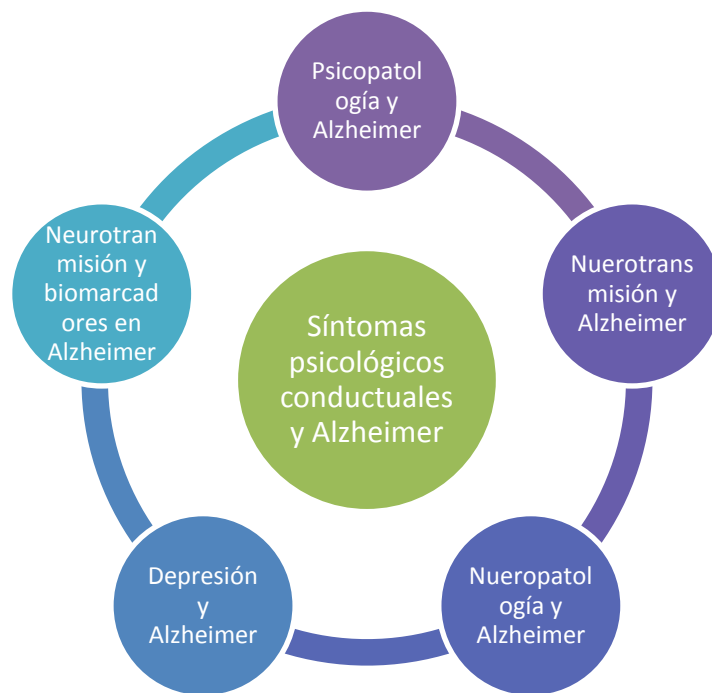


Figura 3. Descriptores utilizados en la realización de la búsqueda de material bibliográfico. Fuente: Elaboración propia.

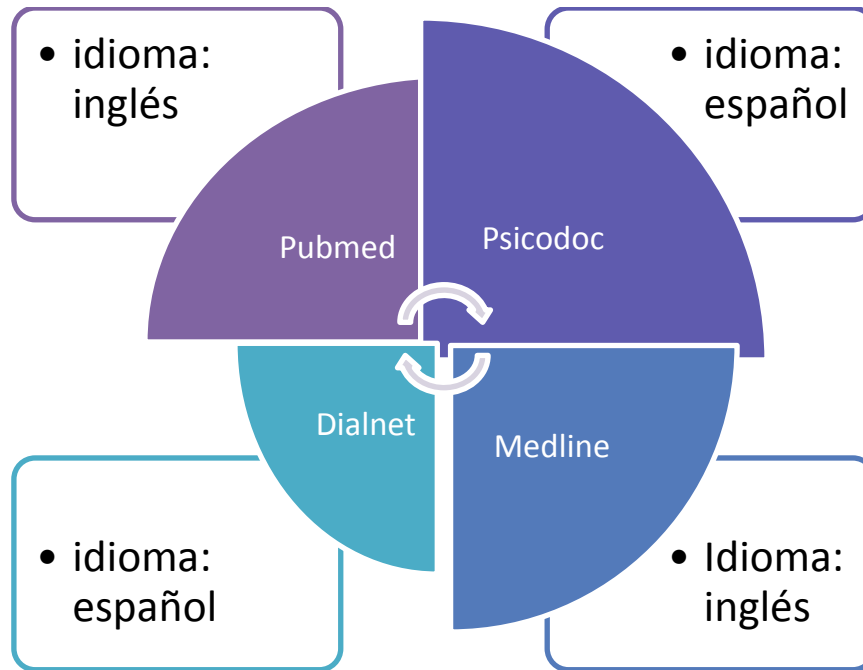


Figura 4. Bases de datos más utilizadas con su correspondiente idioma de búsqueda. Fuente: Elaboración propia.

2.3. ANÁLISIS E INFORMACIÓN

El presente trabajo ha sido desarrollado sirviéndonos de los artículos de revisión e investigación y de ciertos manuales específicos, organizándolos según el tipo de material y seleccionado aquellas publicaciones que se ajustaban con nuestros objetivos e intereses. Además, se fueron incorporando distintos descriptores hasta alcanzar las publicaciones que se ceñían a nuestra temática.

III. CONCLUSIONES Y PROSPECTIVA

En base a los diversos temas tratados y con ayuda de los distintos estudios analizados, hemos logrado alcanzar una serie de conclusiones, que se justificaran y expondrán a continuación.

El primer aspecto a concluir versa sobre la prevalencia de la enfermedad y es que los SCPD muestran una elevada prevalencia en la EA, siendo los síntomas afectivos los más habituales. Por tanto, estas manifestaciones clínicas pueden considerarse como una parte importante del cuadro de la enfermedad. En un gran estudio realizado en el 2007 por López-Pousa, Vilalta-Franch, Garre-Olmo, Pons y Cucurella se estudió cuál era la

prevalencia de los SPCD en las distintas demencias. Del total de 1025 pacientes estudiados en la investigación, se concluyó que la demencia más frecuente con manifestaciones clínicas es la EA (59,9%) y además los resultados mostraron que las alteraciones afectivas como la apatía y la depresión eran los síntomas más usuales. Otro estudio realizado por García-Alberca en 2008 utiliza una muestra de 125 pacientes, donde de igual forma, la apatía aparece como el síntoma más frecuente, seguido de irritabilidad, depresión, agitación y ansiedad. Por consiguiente, concluimos que existe una alta prevalencia de los SPCD en la EA, siendo los síntomas afectivos los más frecuentes.

Con respecto a los factores y variables que se consideran los causantes de estas manifestaciones podemos hacer referencia a varios estudios, puesto que existen innumerables estudios que trabajan esta temática. No obstante, solo podemos citar los más importantes. En una amplia revisión realizada por Cummings en 1993 se concluye que los circuitos fronto-subcorticales juegan un papel decisivo en el desarrollo de los SPCD. En concreto, este autor señala la importancia de la corteza fronto-temporal en la etiología de los síntomas psicóticos, mientras que un estudio realizado en 2004 por Senanarong et al., con una muestra de 427 sujetos, demostró que la agitación estaba asociada a la disfunción del lóbulo frontal. De igual forma, en otros tres estudios interesantes, podemos ver que la apatía se asocia con alteraciones fronto-subcorticales y a nivel temporal (Craig, Cummings, Fairbanks, 1996; López et al., 2001; Starkstein, Migliorelli, Manes, Teson, Petracca, 1995). De estos tres estudios podemos destacar el trabajo realizado en 2001 por López et al., en el que se utilizó el PET para evaluar a 3 pacientes con EA, cada uno con un SPCD diferente, y sirviéndose de otros 5 pacientes como sujetos control, concluyó que existía menor flujo sanguíneo en los ganglios basales y en la corteza prefrontal dorsolateral. En base a estos trabajos, podemos concluir que las alteraciones en el funcionamiento de áreas corticales (frontales y temporales) y subcorticales estarían relacionadas con la mayoría de las manifestaciones comportamentales en la EA.

Con respecto a la relación entre los aspectos cognitivos y la depresión, sería importante señalar que aún no se conoce de manera precisa la relación entre ambas, no obstante, cada vez existe más evidencia de que ambos tipos de síntomas no establecen relaciones de influencia mutua en el transcurso de la demencia. Sin embargo, existen numerosos estudios que nos muestran datos contradictorios. Por ejemplo, un trabajo realizado en

1995 por Andersen, Vestergaard y Ingemann-Nielsen, el cual, utilizando el análisis de regresión múltiple, nos muestra que el deterioro cognitivo explicaba el 42% de la puntuación global de una escala psicométrica para la depresión. No obstante, otro estudio llevado a cabo por Contador-Castillo et al. en el año 2009 muestra que los grupos con EA con y sin depresión no difieren en ninguna de las tareas de memoria que se utilizaron. Los hallazgos de este estudio coinciden con los resultados obtenidos por el grupo de Bäckman et al en 1996 los cuales indican que la depresión no incrementa el deterioro de la memoria episódica (verbal y no verbal) en pacientes con EA. Sin embargo, otro estudio realizado en 1989 por Rovner et al. muestra que la depresión puede incrementar el deterioro cognitivo de los pacientes sobre el MMSE (Mini-Mental State Examination). Por consiguiente, dado la divergencia de datos existentes sobre esta cuestión sería de gran utilidad, de cara a nuevas investigaciones, y así encontrar la verdadera relación entre la depresión y los síntomas cognitivos.

Esto nos lleva a centrarnos en los factores y variables que pueden causar depresión. En lo referente a los estudios sobre este aspecto, podríamos incidir en la necesidad de más estudios para alcanzar un conocimiento cada vez más exacto de los mecanismos neuropatológicos implicados en la aparición de la depresión. No obstante, existen ya varios estudios que trabajan con este aspecto. Por ejemplo, un estudio realizado en 2013 por Vilalta et al., utilizando una muestra de 783 pacientes, concluye que la EA con depresión brinda un perfil neuropsicológico característico y diferenciado.

No sólo consideramos la existencia de diferencias en el patrón neurológico, ya que también podemos encontrar una cierta desigualdad en el perfil genético de estos pacientes. Esta premisa se ve reflejada en un estudio realizado por Stern et al., en 1993, donde concluye que los pacientes con EA y genotipo APOE3/4 tienen un riesgo tres veces mayor de presentar sintomatología depresiva que los que tienen APOE3/3. De igual forma, en estudios y revisiones más recientes se sigue apoyando esta idea, como por ejemplo en la revisión realizada por García-Alberca en 2010 o en distintos manuales (Alberca, 1998; Alberca, 2001). Por tanto, con las investigaciones encontradas podemos concluir que existen diferencias en el patrón neurológico y genético de los pacientes con EA con y sin depresión, lo que lleva a que en ciertas ocasiones las manifestaciones afectivas puedan aparecer antes que los síntomas cognitivos. Esto a la vez sugiere que diferentes mecanismos subyacen a la depresión en estos pacientes.

Bases biológicas de los SPCD en la EA

Es importante incidir en este último aspecto, puesto que esta idea ha sido apoyada por múltiples estudios y revisiones, y es comúnmente aceptada por la comunidad científica. En un reciente estudio realizado por Monsell et al. (2014) se evaluó a 2.416 personas mayores de 50 años, realizándoles un seguimiento a lo largo de siete años. Los resultados del estudio muestran que el 30% de los individuos que desarrollaron demencia tuvo depresión en los años previos, frente al 15% de aquellos que no la sufrieron. Esto confirma nuestra hipótesis de que la depresión puede aparecer como el primer síntoma diagnosticable de la EA. En base a este estudio y a otros anteriores (Reding, Haycox, Blass, 1985; Henderson, 1990; Lennox, 1992; Rubin, 1994), concluimos que la depresión podría presentarse antes que los síntomas cognitivos en la enfermedad de Alzheimer.

Para finalizar, en base a la evidencia empírica recogida en el trabajo, podemos enumerar las siguientes conclusiones:

- Existe una alta prevalencia de los SPCD en la EA, siendo los síntomas afectivos los más frecuentes.
- Las alteraciones en el funcionamiento de áreas corticales (frontales y temporales) y subcorticales estarían relacionadas con la mayoría de las manifestaciones clínicas en la EA.
- Existen diferencias en el patrón neurológico y genético de los pacientes con EA con y sin depresión.
- La depresión podría presentarse antes que los síntomas cognitivos en la enfermedad de Alzheimer.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Alberca R. (2001). La enfermedad de Alzheimer. En R. Alberca. *Tratamiento de las alteraciones conductuales en la enfermedad de Alzheimer y en otros procesos neurológicos*. (pp. 15-32). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (DSM-5 ®)*. American Psychiatric Pub.

Bases biológicas de los SPCD en la EA

- Andersen, A., Vestergaard, K., Ingemann-Nielsen, M y cols. (1995). Risk factors for post-stroke depression. *Act psychiatry Scan*, (92), 193-198
- Bäckman, L., Hassing, L., Forsell, Y. y Viitanen, M. (1996). Episodic remembering in a population-based sample of nonagenarians: does major depression exacerbate the memory deficits seen in Alzheimer disease? *Psychol Aging*, (11), 649-57.
- Byrne, J. (1997). Lewy body dementia. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 90(32), 14.
- Campbell, S., Stephens, S. y Ballard, C. (2001). Dementia with Lewy bodies: clinical features and treatment. *Drugs Aging*, (18), 397-407.
- Contador-Castillo, I., Fernández-Calvo, B., Cacho-Gutiérrez, L. J., Ramos-Campos, F., y Hernández-Martín, L. (2009). Depresión en la demencia tipo Alzheimer? ¿ existe algún efecto sobre la memoria. *Rev Neurol*, 49(10), 505–510.
- Craig, A.H., Cummings, J.L. y Fairbanks, L. (1996). Cerebral blood-flow correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, (53), 1116-20.
- Cummings, J.L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behaviour. *Arch Neurol*, (50), 873-80.
- Cummings, J.L. y Back, C. (1998). The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *J Am Geriatric Psychiatry*, (6),64-78.
- Cummings, J.L. y McPherson, S. (2001). Neuropsychiatric assessment of Alzheimer's disease and related dementias. *Aging Cline Exp Res*, (13), 240-6.
- Cummings, J.L. y Victoroff J.I. (1990) Noncognitive neuropsychiatric syndromes in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry. Neuropsychol Behav Neurol*, (3), 140-58.
- Deví, J. y Deus, J. (2004). Las demencias y la enfermedad de Alzheimer: una aproximación práctica e interdisciplinar. Barcelona: ISEP
- Enache, D., Cavallin, L., Lindberg, O., Farahmand, B., Kramberger, M. G., Westman, E., y Aarsland, D. (2015). Medial temporal lobe atrophy and depressive symptoms in elderly patients with and without Alzheimer disease. *Journal Of Geriatric Psychiatry And Neurology*, 28(1), 40-48.

Bases biológicas de los SPCD en la EA

- Fernández-Calvo, B., Rodríguez-Pérez, R., Contador, I., Rubio-Santorum, A., y Ramos, F. (2011). Efficacy of cognitive training programs based on new software technologies in patients with Alzheimer-type dementia. *Psicothema*, 23(1), 44–50.
- Finkel, S.I., Costa e Silva, J, y Cohen, G. (1996). Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr*, 8(3): 497-500.
- Franch, J. V., Reglà, J. L., y Pousa, S. L. Depresión y demencia. *Rev Neurol*, (29), 599–603.
- García-Alberca, J. M., Muñoz, O., y Berthier, M. (2010). Sintomatología neuropsiquiátrica y conductual en la enfermedad de Alzheimer. *Actas Esp Psiquiatr*, 38(4), 212–222.
- Garre-Olmo, J., López-Pousa, S., Vilalta-Franch, J., Turón-Estrada, A., Hernández-Ferrándiz, M., Lozano-Gallego, M. y Cruz-Reina, M. M. (2002). Carga del cuidador y síntomas depresivos en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Evolución a los 12 meses. *Revista de Neurología*, 34(7), 601–607.
- Henderson, A.S. (1990). Co-occurrence of affective and cognitive symptoms: the epidemiological evidence. *Dementia* (1), 119-123
- Hernández Valero, E. y Rodríguez Roque, M. O. (2006). El diagnóstico etiológico del síndrome demencial. *MediSur*, 4(1) 57-71. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180019846013>
- Itoh, M., Meguro, K.K. y Fujiwara, T. (1994). Assessment of dopamine metabolism in brain of patients with dementia by means of 18Ffluorodopa and PET. *Ann Nucl Med*, (8), 245-51.
- Katon, W., Pedersen H.S., Ribe A.R., Fenger-Gron, M., Davydow, D., Waldorff, F.B. y Vestergaard, M. (2015). Effect of Depression and Diabetes Mellitus on the Risk for Dementia: A National Population-Based Cohort Study. *JAMA Psychiatry*. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0082.
- Larraz Romeo, J. A., Martín Carrasco, M., del o Lmo Romero-Nieva, F., De Dacción, J., Cebamaos Martín, J. M., Fernández, S. J. Ga., others. (s. f.). BENITO MENNI, COMPLEJO ASISTENCIAL EN SALUD MENTAL. Recuperado a partir de http://www.revistahospitalarias.org/info_2012_pdf/207_inf%20psiq.pdf

Bases biológicas de los SPCD en la EA

- López de Munain, A. (1998). La enfermedad de Alzheimer genéticamente determinada. En R. Alberca, S. López-Pousa (Eds.). *La enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (pp. 149-128). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- López, O. (2001). La base neurobiológica de las alteraciones conductuales de la enfermedad de Alzheimer y en otras demencias. En R. Alberca. *Tratamiento de las alteraciones conductuales en la enfermedad de Alzheimer y en otros procesos neurológicos* (pp. 47-64). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- López, O.L., Smith, G., Becker, J.T., Meltzer, C.C. y DeKosky, S.T. (2001). The psychotic phenomenon in probable Alzheimer's disease: A positron emission tomographic study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosc*, (13), 50-55.
- López, O.L., Zivkovic, G., Smith, G., Becker, J.T., Meltzer, C.C. y DeKosky, S.T. (2001). Psychiatric symptoms associated with cortical-subcortical dysfunction in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosc*, (13), 56-60.
- López-Pousa, S., Vilalta-Franch, J., Garre-Olmo, J., Pons, S., y Cucurella, M. G. (2007). Caracterización y prevalencia de los síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia. *Rev. Neurol*, 45(11), 683-688.
- Marshall, G.A., Monserratt, L., Harwood, D., Mandelkern, M., Cummings, J.L. y Sultzer, D.L.(2007). Positron Emission Tomography Metabolic Correlates of Apathy in Alzheimer Disease. *Arch Neurol* (64), 1015-20.
- Mega, M.S., Cummings, J.L. y Tara, F. (1996). The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* (46), 130-5.
- Monsell, S.E., Mock, C., Hassentab, J., Roe, C.M., Cairns, N-J., Morris, J.C. y Kukull, W. (2014). Neuropsychological changes in asymptomatic persons with Alzheimer disease neuropathology. *Neurology*, 83(5), 434-40.
- Pinto, B., Exeni, S., y Peñaloza, K. (2007). Factores biopsicosociales en la demencia tipo Alzheimer. *Ajayu Órgano de Difusión Científica del Departamento de Psicología UCBSP*, 5(2), 111-149.
- Proctor, A.W., Middlemiss, D.N. y Bowen, D.M. (1988). Selective loss of serotonin recognition sites in the parietal cortex in Alzheimer's disease. *Int J Geriatric Psychiatry*, (3), 37-44.

Bases biológicas de los SPCD en la EA

- Reding, M.J., Haycox, J., Blass, J. (1985). Depression in patients referred to a dementia clinic: A three-year prospective study. *Arch Neurol*, (42), 256-896.
- Reyes-Figueroa, J. C., Rosich-Estragó, M., Bordas-Buera, E., Gaviria-Gómez, A. M., Vilella-Cuadrada, E., y Labad-Alquézar, A. (2010). Síntomas psicológicos y conductuales como factores de progresión a demencia tipo Alzheimer en el deterioro cognitivo leve. *Rev Neurol*, 50(11), 653–660.
- Rubin, E.H. (1994). Depresión and demencia. En C. Morris (Ed.), *Handbook of dementing illnesses*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Sánchez Gil, Y. Y., López Medina, A. M., Calvo Rodríguez, M., Noriega Fernández, L., y López Valdés, J. (2009). Depresión y deterioro cognitivo. Estudio basado en la población mayor de 65 años. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 8(4), 0–0.
- Senanarong, V., Cummings, J.L., Fairbanks, L., Mega, M., Masterman, D.M., O'Connor, S.M. et al. (2004). Agitation in Alzheimer's disease is a manifestation of frontal lobe dysfunction. *Dement Geriatr Cogn Dis*, (17), 14-20.
- Starkstein, S.E., Migliorelli, R., Manes, F., Teson, A., Petracca, G. y Chemerinski, E. (1995). The prevalence and clinical correlates of apathy and irritability in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, (2), 540-6.
- Stern, Y., Folstein, M., Albert, M., Richards, M., Miller, L., Bylsma, F., Lافeche, G., y cols. (1993). Multicenter study of predictors of disease course in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* (7), 3-21.
- Sultzer, D.L., Brown, C.V., Mandelkern, M.A., Mahler, M.E., Mendez, M.F., Chen, S.T. y Cummings, J.L. (2003). Delusional thoughts and regional frontotemporal cortex metabolism in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* (160), 341-9.
- Sweet, R.A., Nimganokar, V.L. y Kamboh, M.I. (1998). Dopamine receptor genetic variation, psychosis and aggression in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, (55), 1335-40.
- Tariot, P.N. y Blazina, L. (1994). The psychopathology of dementia. En: C. Morris, (Ed.), *Handbook of dementing illnesses*. New York: Marcel Dekker Inc.

Bases biológicas de los SPCD en la EA

- Tekin, S., Mega, M.S. y Masterman, D.L., (2001). Orbitofrontal and anterior cingulate cortex: neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, (49), 355-61.
- Terry, L. y Wagner, A. (1992). Alzheimer's disease and depression. *Consul Clin Psychiatr*, (60), 379-391.
- Treiber, K.A., Lyketsos, C.G., Corcoran, C., Steinberg, M., Norton, M., Green, R.C., et al. (2008). Vascular factors and risk for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: The Cache County Study. *Int Psychogeriatr*, (20), 538-53.
- Van der Flier, W.M., Staekenborg, S., Pijnenburg, Y.A., Gillissen, F., Romkes, R., Kok, A. et al. (2007). Apolipoprotein E genotype influences presence and severity of delusions and aggressive behavior in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, (23), 42-6.
- Vilalta, J. (1998). Síntomas no cognitivos de las demencias. En: R. Alberca, S. López (Ed.), *La enfermedad de Alzheimer y otras demencias* (pp. 257-268). Madrid: Editorial Médica Panamericana
- Vilalta-Franch, J., López-Pousa, S., Turró-Garriga, O., Calvo-Perxas, L. y Garre-Olmo, J. 2013). Perfiles neuropsicológicos en la Enfermedad de Alzheimer con y sin depresión. *Informaciones psiquiátricas*, 213(3), 321-340.
- Zubenko, G.S., Moossy, J. y Martínez J., cols. (1991). Neuropathology and neurochemical correlates of psychosis in primary dementia. *Arch Neurol*, (48), 619-624.