



Trastornos del Ánimo y Demencia. Aspectos clínicos y estudios complementarios en el diagnóstico diferencial

Mood Disorders and Dementia. Clinical aspects and complementary studies in the differential diagnosis

Catherine Iribarne^{a,b,✉}, Victoria Renner^{a,c}, Carolina Pérez^{a,c}, David Ladrón de Guevara^{a,d}

^a Centro de la Memoria, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^b Departamento de Psiquiatría, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^c Departamento de Neurología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^d Departamento de Diagnóstico por Imágenes, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 30 10 2019.

Aceptado: 14 02 2020.

Palabras clave:

Trastornos del ánimo,
depresión tardía,
trastorno bipolar
tardío, demencia,
diagnóstico diferencial,
neuropsicología,
biomarcadores, PET/CT.

Key words:

Mood disorders,
late life depression,
older age bipolar
disorder, dementia,
differential diagnosis,
neuropsychological
functions, biomarkers,
PET/CT.

RESUMEN

Los trastornos del ánimo en el adulto mayor, especialmente aquellos de inicio tardío son difíciles de diferenciar de la demencia en su etapa inicial, dado que existe un traslape sintomático. Esto puede llevar a error o a retrasar el diagnóstico e impedir la entrega de un tratamiento adecuado.

Para el diagnóstico diferencial es fundamental obtener una historia rigurosa tanto del paciente como de la familia, un examen mental y neurológico. Se complementa con un estudio neuropsicológico y con biomarcadores de demencia. Hoy en día se dispone de nuevas técnicas de diagnóstico precoz en la demencia como la volumetría de hipocampos, el PET/CT F18-FDG y PET de amiloide, beta-amiloide y proteína Tau en el LCR, entre otras, que ayudan en casos complejos de diagnóstico diferencial.

Este artículo de revisión reúne elementos clínicos y estudios complementarios, con el objetivo de ayudar al psiquiatra en la tarea de diferenciar ambos cuadros.

SUMMARY

Mood disorders in the elderly, especially those with late onset are difficult to differentiate from Dementia in its initial stage, given that there is a symptomatic overlap. This can lead to miss or delay the diagnosis and subsequently prevent an appropriate treatment.

For the differential diagnosis it is essential to obtain a rigorous history of both the patient and the family, a mental and neurological examination. It is complemented with a neuropsychological assessment and with biomarkers of Dementia. Nowadays, new early diagnosis techniques are available in Dementia such as hippocampal volumetry, PET / CT F18-FDG and PET of amyloid, beta-amyloid and Tau protein in the CSF, among others, which help in complex cases of differential diagnosis.

This article reviews clinical elements and complementary studies that help the psychiatrist in the task of differentiating both disorders.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: ciribarne@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2020.02.001>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

En la medida que la población envejece y que existe una mayor conciencia de los problemas de salud mental, cada vez es más frecuente la presencia de pacientes de mayor edad en *settings* psiquiátricos. La depresión y la demencia son los síndromes neuropsiquiátricos más comunes y suelen presentarse al mismo tiempo^{1,2}.

Los síntomas de la esfera anímica se pueden encontrar en una variedad de cuadros médicos y psiquiátricos. Cuando el compromiso central es el ánimo, se habla de trastornos del ánimo. Los dos grandes grupos corresponden al trastorno depresivo mayor y el trastorno bipolar, que adquieren características particulares en el adulto mayor y se asocian a una mayor morbilidad y mortalidad que en personas más jóvenes³.

Se describe en esta población una prevalencia de depresión del 2% en la comunidad, lo que aumenta significativamente en pacientes con patología crónica (9%), hospitalizados (36%) e institucionalizados (29-52%)⁴⁻⁶.

Para el trastorno bipolar en pacientes mayores de 65 años se menciona una prevalencia de 0,1-0,5%^{7,8}.

Los trastornos del ánimo en los adultos mayores a menudo cursan con alteraciones cognitivas. En la depresión, la prevalencia de deterioro cognitivo leve es hasta de un 50%^{9,10}.

La demencia ahora, denominada por el DSM 5, trastorno neurocognitivo mayor, constituye uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, debido a su elevada prevalencia y alto costo económico y social. En la actualidad existen aproximadamente 46 millones de personas con algún tipo de demencia, cifra que se duplicará cada 20 años, alcanzando a 131,5 millones de personas en el año 2050¹¹. Su prevalencia se duplica a partir de los 65 años. Afecta entre 5-8% de los individuos entre 65 - 70 años, entre 15-20% de los mayores de 75 años y entre 25-50% de los mayores de 85 años¹².

La demencia se caracteriza primariamente por un deterioro cognitivo, sin embargo, frecuentemente va acompañada de manifestaciones psicológicas y conductuales. Los síntomas depresivos son frecuentes en la demencia vascular y en la enfermedad de Alzheimer (EA) especialmente en la etapa prodrómica. En la demencia frontotemporal variante conductual (DFT vc), es habitual la presencia de síntomas psiquiátricos que aparecen tempranamente en su evolución.

Este traslape sintomático puede ocurrir porque el correlato biológico, ya sea la atrofia en la demencia o la disfunción en los trastornos anímicos, se asocia a la distribución anatómica de la patología más que a la patología específica en sí¹³. Es decir, se afectan los mismos circuitos neuronales.

Ya que los síntomas psiquiátricos, en especial los anímicos son comunes en la demencia y que pueden aparecer incluso antes de que se manifieste el deterioro cognitivo y que los trastornos del ánimo en los adultos mayores se manifiestan con importante sintomatología cognitiva, los psiquiatras debemos estar alertas en diferenciar los cuadros psiquiátricos primarios de los secundarios. De esta forma podremos evitar evaluaciones clínicas innecesarias, entregar un tratamiento adecuado basado en la evidencia y hablar a tiempo con el paciente y cuidador sobre el pronóstico y manejo de la enfermedad¹⁴.

Este artículo se centra en el diagnóstico diferencial entre trastornos del ánimo: Depresión Mayor/Trastorno Bipolar y Demencia. Se revisan elementos de la clínica y de estudios complementarios que contribuyan a diferenciar ambas entidades.

DEPRESIÓN TARDÍA

De acuerdo al DSM-5, la depresión mayor se define por un ánimo depresivo y/o anhedonia más 4 o más síntomas asociados (Tabla 1). Cuando se presenta después de los 60 o 65 años se denomina depresión tardía (*Late life depression, LLD*) esta difiere tanto en la clínica como en la etiología de la que se presenta en individuos más jóvenes. Existe mayor comorbilidad médica, alteraciones morfológicas cerebrales de tipo vascular, riesgo de demencia y riesgo de suicidio¹⁶.

Los pacientes mayores no suelen verbalizar tristeza o sentimientos de culpa, presentan importantes fallas cognitivas y bajo *insight*. En relación a pacientes más jóvenes tienen más alteraciones neurovegetativas, síntomas psicóticos, inhibición psicomotora, quejas somáticas y dolor^{17,18}.

Las alteraciones cognitivas en pacientes con LLD se asocian a mayores tasas de recaídas, discapacidad y menor respuesta a la farmacoterapia, por lo que su detección es relevante¹⁹.

Tabla 1. Criterios para el Episodio Depresivo Mayor (DSM-5)¹⁵

5 o más de los siguientes síntomas durante 2 semanas y que representan un cambio respecto al estado anterior

- Ánimo depresivo
- Baja capacidad hedónica
- Anorexia o hiperfagia
- Disminución/ aumento de peso o del apetito
- Agitación o inhibición psicomotora
- Fatigabilidad o pérdida de la energía
- Sentimientos de inutilidad o culpa
- Dificultad para pensar o concentrarse
- Ideas de muerte o suicidio

La depresión tardía se puede clasificar según la edad de inicio de los síntomas: de inicio temprano (*Early onset depression, EOD*) cuando ésta ocurre bajo los 50-60 años y de inicio tardío, cuando el primer episodio aparece posterior a esta edad (*Late onset depression, LOD*). EOD se asocia a una historia personal y familiar de trastornos del ánimo y cuadros más severos. LOD se relaciona a patología médica (cardiovascular), mayor deterioro cognitivo, demencia, mayor recurrencia y baja respuesta al tratamiento farmacológico²⁰.

La relación entre depresión y demencia es compleja y hasta ahora los mecanismos que las vinculan no se han dilucidado. La depresión es un factor de riesgo para todas las demencias. El riesgo se incrementa dos veces con el antecedente de historia de depresión en la juventud y éste aumenta en la medida que existe recurrencia²¹. Los pacientes con depresión de inicio tardío muestran un 8% más de riesgo de demencia que aquellos sin síntomas depresivos a corto y mediano plazo. Este hecho ha llevado a considerarla también como un pródromo de la demencia, es decir, que existe un *continuum* entre ambas entidades²². Por último, la depresión puede ser una consecuencia de la demencia.

Algunos de los mecanismos propuestos para explicar esta relación incluyen cambios vasculares²³, incremento del cortisol²⁴, procesos inflamatorios crónicos, desequilibrio entre la producción y el *clearance* de beta- amiloide y envejecimiento acelerado²⁵.

TRASTORNO BIPOLAR TARDÍO

El trastorno bipolar se define por la presencia de episodios depresivos y maniacos. En las Tablas 1 y 2 se muestran los criterios DSM-5 para ambos episodios, respectivamente. Cuando ocurre después de los 60 años se habla de trastorno bipolar tardío (*Older age bipolar disorder, OABD*).

Al igual que el trastorno depresivo mayor, se clasifica con respecto a la edad de inicio. Trastorno bipolar de inicio temprano (*Early onset bipolar disorder, EOBD*) y trastorno bipolar de inicio tardío (*Late onset bipolar disorder, LOBD*). La edad de corte es variable en los distintos estudios, fluctúa entre 40-50 años²⁶.

EOBD se asocia con historia familiar de bipolaridad, mientras que LOBD con enfermedades neurológicas (cerebrovascular), pobre respuesta al tratamiento y alto riesgo de deterioro cognitivo²⁷.

El perfil clínico no varía de forma importante entre la bipolaridad tardía frente a la que presentan los pacientes más jóvenes.

Hay que tener en consideración que un episodio maniaco en este grupo etario puede no ser solo la manifestación de un trastorno bipolar de inicio tardío si no también, el debut de una bipolaridad en un paciente con historia de depresiones recurrentes (“pseudounipolar”), un paciente bipolar de inicio temprano no diagnosticado previamente, ser secundario a uso de fármacos, a una enfermedad médica o neurológica como por ejemplo una demencia.

Tabla 2. Criterios para el episodio Maniaco (DSM-5)¹⁵

Un período de ánimo anormal y elevado, expansivo o irritable más un aumento de la energía persistente de al menos 1 semana, con 3 o más de los siguientes síntomas (4 si el ánimo es sólo irritable)

- Autoestima elevada
- Disminución de la necesidad de dormir
- Verborrea
- Taquipsiquia
- Distrabilidad
- Aumento en la actividad intencionada o agitación
- psicomotora
- Implicación en actividades placenteras con consecuencias graves

DEMENCIA

El término demencia se refiere a un síndrome clínico adquirido caracterizado por un déficit cognitivo múltiple que implica un deterioro significativo de la memoria y de otras funciones cognitivas en relación con el nivel de funcionamiento previo del individuo, afectando las actividades de la vida diaria del individuo.

En las fases iniciales destaca el deterioro de la memoria a corto y a largo plazo, asociado a la aparición progresiva de un deterioro del pensamiento abstracto, de la capacidad de razonamiento y posteriormente de otras funciones corticales superiores como afasia, apraxia y agnosia así como también a importantes cambios de la personalidad. Patrón que variará de acuerdo a la enfermedad que sustenta el síndrome, ya sea EA, demencia vascular, DFT, etc.

La EA es la demencia más frecuente en todos los grupos etarios, dando cuenta del 80% en mayores de 65 años, seguido de la demencia vascular, DFT y demencia por cuerpos de Lewy (LBD). Siendo importante mencionar que son frecuentes los casos mixtos.

En la EA el síntoma de inicio más frecuente es la alteración de la memoria. Los enfermos tienen dificultad para retener nueva información, manteniéndose la memoria remota. Es frecuente la aparición de problemas del lenguaje y posteriormente se afecta la capacidad de organización visoespacial. Los pacientes se pierden fácilmente en lugares antes familiares para ellos. Se compromete la capacidad de juicio y se altera también la personalidad. En etapas más tardías aparecerá apraxia con limitación del vestir, del uso de instrumentos, etc., volviéndose el paciente cada vez más dependiente²⁸.

La demencia vascular es la segunda causa más frecuente de demencia. Es importante buscar signos de focalización en el examen neurológico; antecedente de AVE o TIA; antecedente de hipertensión arterial, enfermedad cardíaca, arritmias, etc. El curso clínico muestra un patrón escalonado, lo que se refiere a que el paciente se va deteriorando en la medida que va aumentando la carga lesional vascular cerebral.

En la DFT hay cambios importantes en la personalidad. Característicamente hay desinhibición en el comportamiento, apatía y anosognosia (falta de conciencia de enfermedad). La función ejecutiva (FE), es decir, la capacidad de planificar y realizar una acción está comprometida precozmente. Se altera también tempranamente el lenguaje. La memoria, capacidad de cálculo y habilidad visoespacial están mejor conservadas que en la EA²⁹.

En la LBD la alteración cognitiva se asocia a enlentecimiento psicomotor, déficit en función ejecutiva y signos extrapiramidales: parkinsonianos (caídas, hipomimia, rigidez, temblor, etc), también hay alucinaciones de aparición precoz, fluctuaciones en el nivel de vigilia y trastorno conductual del sueño REM³⁰.

En los pacientes con demencia existen tanto síntomas cognitivos como conductuales que interactúan dando cuenta de la afección funcional del paciente:

- Sintomatología cognitiva: compromiso de la memoria, afasia, apraxia, agnosia, etc.
- Sintomatología no cognitiva o conductual: depresión, delirios, irritabilidad, cambios de personalidad, agitación, etc.

En EA se describe entre 30-50% de sintomatología depresiva,³¹ y un 10% de depresión mayor³². En la demencia vascular la prevalencia de depresión mayor es de más de 30%³³.

En la DFT vc las manifestaciones conductuales son tan frecuentes que hasta el 50% de estos pacientes ha recibido un diagnóstico inicial primario psiquiátrico³⁴.

Diagnóstico diferencial

Como los trastornos del ánimo y la demencia comparten sintomatología pero difieren en su etiología, pronóstico y abordaje terapéutico es muy importante hacer un diagnós-

tico diferencial. Este se plantea especialmente con las etapas iniciales de la demencia. La mayoría de las veces este diagnóstico no reviste dificultades. Sin embargo, existen situaciones en que este es complejo. Como por ejemplo, cuando existe como primera manifestación la sintomatología anímica asociada al deterioro cognitivo, cuando no se puede obtener una historia clara y detallada, cuando el estado mental del paciente imposibilita un estudio neuropsicológico y cuando la demencia se manifiesta inicialmente con alteraciones conductuales y no cognitivas³⁵.

DEPRESIÓN TARDÍA Y DEMENCIA

Historia y examen clínico

Es fundamental obtener una historia clínica detallada tanto del paciente como de la familia en especial cuando existe una baja conciencia de enfermedad.

La cronología en la aparición de los síntomas, es decir, el orden y la progresión de estos puede orientar a una demencia o una depresión. En la depresión el desánimo suele preceder la aparición de las alteraciones cognitivas y estas se instalan rápidamente. Por el contrario, en la demencia, el deterioro cognitivo es de comienzo insidioso y los síntomas anímicos aparecen posteriormente.

Se debe preguntar por antecedentes personales y familiares psiquiátricos y neurológicos. Antecedentes personales de depresiones recurrentes orientan a un trastorno del ánimo. Una historia familiar de demencia inclina a pensar en un trastorno neurocognitivo mayor, mientras que una historia familiar de depresión a un trastorno del ánimo.

Leslie Kiloh en el año 1961 acuñó el término de "pseudodemencia" para referirse al deterioro cognitivo, como manifestación principal, encontrado en pacientes sin un cuadro neurodegenerativo de base. Frecuentemente reversible y relacionado a un cuadro psiquiátrico, generalmente a un episodio depresivo³⁶. Es un concepto controversial por su falta de especificidad, porque induce a pensar que las fallas cognitivas de los pacientes depresivos no son genuinas y clínicamente relevantes y porque muchas veces después de un intervalo asintomático, una proporción mayor de lo esperable por azar puede presentar una demencia primaria franca. Sin embargo, las descripciones clínicas que se han hecho para diferenciar ambos cuadros siguen utilizándose hoy en día. Un resumen de las diferencias entre el deterioro cognitivo en depresión y demencia aparece en la Tabla 3.

Un diagnóstico diferencial particularmente complejo con depresión lo constituye la DFT vc. Esta aparece en individuos menores de 65 años, donde la sospecha de demencia es baja. Presenta al inicio más alteraciones conductuales que

Tabla 3. Diferencias entre deterioro cognitivo en depresión y demencia³⁷

Deterioro cognitivo en Depresión	Demencia
Historia y curso clínico	
Inicio claro	Inicio insidioso
Síntomas son de corta duración antes de consultar	Síntomas de larga duración antes de consultar
Rápida progresión sintomática	Lenta progresión sintomática
Antecedentes psiquiátricos	Antecedentes psiquiátricos inusuales
Quejas y conducta clínica	
Importantes quejas de problemas cognitivos	Los pacientes se quejan poco de fallas cognitivas
El paciente entrega detalles de las alteraciones cognitivas	Detalles vagos del problema
Enfatiza la disfunción	Disimula el trastorno
Hace énfasis en los errores	Enfatiza los logros
Hace pocos esfuerzos en tareas, incluso simples	Se esfuerza en las tareas
No se esfuerzan por mantenerse al día	Los pacientes usan calendarios, notas etc.
Comunican distrés emocional	No hay siempre preocupación por los déficits
Evitación social	Se mantienen habilidades sociales (inicialmente)
Conducta desproporcionada a la disfunción cognitiva	Conducta congruente con la disfunción cognitiva
No es frecuente la acentuación nocturna de la disfunción	Empeoramiento nocturno (excluyendo el Delirium)
Respuestas "no sé" son frecuentes en Test	Respuestas erradas son frecuentes

cognitivas y los pacientes suelen ser atendidos en atención primaria o en *settings* psiquiátricos, donde los médicos no tienen la experiencia de trabajar con este tipo de pacientes. Habitualmente no se diagnostica o se hace tardíamente.

Tanto la Depresión Mayor como la DFT vc, comparten la pérdida de interés, baja de energía y desconcentración. Sin embargo, el ánimo bajo permanente no está presente en DFT. Habitualmente no existe culpa, baja autoestima o pensamientos suicidas. El síntoma característico es la apatía que muchas veces es confundido con desánimo o anhedonia. La apatía es una pérdida de la motivación, que se expresa en una reducción de iniciativa y respuesta emocional al medio. No es egodistónica ni acompañada de disforia.

En este caso es importante ver cómo los síntomas conductuales se desvían del comportamiento habitual del paciente. Un cambio en la personalidad gradual, con apatía, pérdida de empatía, desinhibición, una disfunción ejecutiva y alteraciones amnésicas orientan a una DFT³⁸.

Por último, la evaluación deberá incluir un examen neurológico que busque dirigidamente la presencia de síntomas que orienten a una demencia, por ejemplo: sintomatología focal, síntomas extrapiramidales o reflejos involutivos.

TAB Y DEMENCIA

Historia y examen clínico

Al igual que en la depresión es importante una anamnesis rigurosa y una anamnesis externa poniendo énfasis en la aparición cronológica de los síntomas. También en la historia personal y familiar de trastornos del ánimo o demencia y en el examen neurológico.

Los episodios maníacos o depresivos, característicos del trastorno bipolar pueden ser una manifestación de cualquier demencia, aunque son más frecuentes en la DFT vc.

Las similitudes y diferencias en la depresión se detallaron previamente. Se puede agregar que en la depresión bipolar es habitual la presencia de sintomatología atípica, como por ejemplo hiperfagia e hipersomnia y que estos síntomas también se observan en la demencia.

Los episodios maníacos del TAB y la DFT comparten la irritabilidad, desinhibición y distractibilidad, como también el involucrarse en conductas de riesgo. Muchas veces presenta una alteración en el juicio.

En DFT el paciente puede mostrar una jocosidad inapropiada, que puede confundirse con el ánimo eufórico de una manía. Sin embargo, el sentido de invulnerabilidad y de grandiosidad suele estar ausente en la demencia.

La diferencia principal es que la demencia evoluciona a un deterioro cognitivo inexorablemente, mientras el TAB es de curso episódico. Incluso cuando las fallas cognitivas permanecen de forma crónica, no son de la magnitud ni progresan como en una demencia.

Hay un grupo de pacientes que cumplen criterios para una DFT pero que no tienen un deterioro claro ni alteraciones en las neuroimágenes. Son fenocopias de DFT vc. Se ha descrito una forma muy lentamente progresiva secundaria a una mutación genética en el gen C9ORF72³⁹.

PERFIL COGNITIVO Y EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA COMO HERRAMIENTA DE APOYO EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los neuropsicólogos se apoyan en la historia clínica, en la observación de la conducta, en tests neuropsicológicos y en cuestionarios o escalas neuropsiquiátricas. Exploran básicamente funciones cognitivas, incluyendo cognición social (Tabla 4), además de la esfera conductual, emocional y funcional. En base al conocimiento de los perfiles neuropsicológicos propios de cada condición clínica, aportan al diagnóstico diferencial de los pacientes.

Existen algunos trastornos neuropsiquiátricos que revisten particular dificultad a la hora del diagnóstico. Es el caso de la díada trastornos del ánimo-demencia.

El perfil en *Late Life Depression (LLD)* es heterogéneo, sin embargo, la alteración más común (50%) es la disfunción ejecutiva seguida por entecimiento en velocidad de procesamiento de la información (20%). Este entecimiento, junto con la afectación de la memoria de trabajo parecen ser los déficits distintivos en la LLD^{40,41}.

Desde el punto de vista psicométrico los perfiles de memoria parecen ser lo que más las diferencian: la curva de aprendizaje en la LLD es de mejor nivel, esto es, los pacientes se benefician de repeticiones del mismo material, a diferencia de quienes desarrollarán una demencia. El reconocimiento del material presentado previamente también es mejor en los pacientes con LLD: los pacientes con demencia tienden a olvidar lo aprendido⁴². Otras alteraciones, como el perfil en funciones ejecutivas también, son distintivas. Por ejemplo, en el estudio de Potter⁴³ el desempeño en el TMT-B (Figura 1) fue altamente predictivo de aquellos sujetos con LLD que se convertirían a demencia.

En el diagnóstico diferencial entre DFT vc y TAB, una entrevista en profundidad con los familiares y escalas específicas para evaluar posibles cambios atribuibles a circuitos frontales es lo

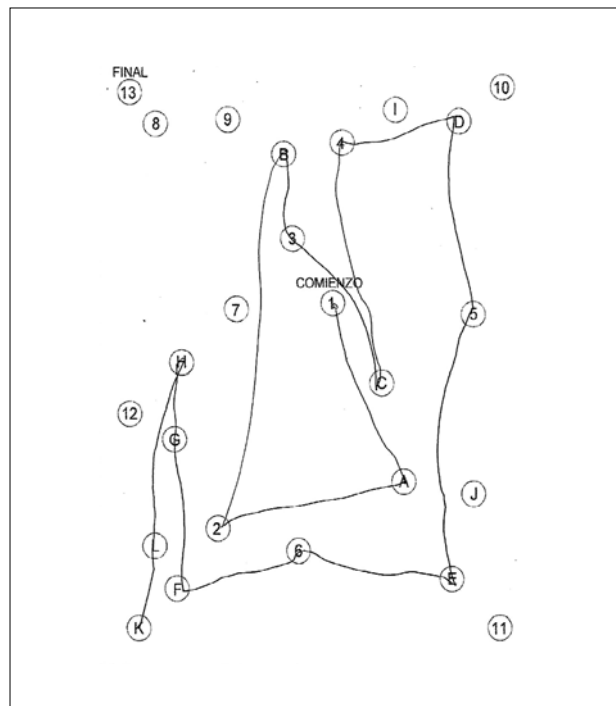
indicado (Figura2).

Lo cierto es que los pacientes presentan un deterioro progresivo en su comportamiento social, conducta, procesamiento emocional y cognición.

La alteración de FE (ej. atención, organización, abstracción, juicio, resolución de problemas, flexibilidad cognitiva) es considerada un síntoma cardinal en la DFT vc, sin embargo, es común con otros condiciones neuropsiquiátricas, por lo que es menos específica.

Un área de creciente interés ha sido el estudio de las alteraciones de la cognición social. Actualmente hay consenso en considerarlas como una alteración temprana en la DFT vc. Los pacientes presentan dificultad para reconocer emociones (Figura 3), particularmente negativas: tienden a subestimar la intensidad de las emociones primarias (ej. miedo, enojo) y sobreestiman emociones secundarias (ej. vergüenza, rencor). El confundir una emoción y/o su intensidad puede generar malentendidos y conflictos. La dificultad para mentalizar, tomar la perspectiva de otro y detectar fallas en la interacción social (Figura 4) también discrimina entre pacientes con DFT vc, con controles y pacientes con Trastornos del ánimo⁴⁶.

Figura 1. Trail Making Test-B⁴⁴



En esta clásica tarea de Función Ejecutiva se le pide al paciente unir los números y letras alternándolos en orden ascendente (1-A-2-B-3-C, etc), sin levantar su lápiz. Requiere de atención selectiva, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva. En este ejemplo el paciente no logra inhibir estímulos que aparecen en su ruta.

Tabla 4.
Funciones cognitivas y de cognición social. Definición operacional y ejemplos de test de evaluación

Funciones cognitivas	Definición operacional	Ejemplos en la vida diaria	Ejemplo de Test
Neurocognición			
Velocidad de procesamiento	Responder de manera rápida y precisa a tareas perceptuales cognitivas o motoras simples	Ser capaz de seguir una suma al hacer una compra o seguir una conversación	Trail making TEST-A Continuos Performance Test (CPT-II)
Vigilancia/atención	Habilidad para responder a estímulos objetivos y no responder a los no objetivos	Mantener el foco atencional mientras se lee un libro en un espacio público	CPTII Test D2
Memoria episódica verbal	Habilidad para adquirir, almacenar y recordar información verbal	Recordar la lista de compras, recordar noticias recientes	<i>California Verbal Learning Test</i> Test de Grober y Buschke
Memoria episódica visual	Habilidad para adquirir, almacenar y recordar información visual	Recordar donde se dejó un objeto, como era ese objeto o un rostro	Benton Figura Compleja de Rey
Razonamiento y resolución de problemas (Función Ejecutiva)	Habilidad para cambiar de estrategias de manera eficiente para encontrar soluciones a problemas	Resolver cómo llegar a una entrevista de trabajo ante un imprevisto	Torre de Londres, Iowa <i>Gambling Task</i>
Memoria de Trabajo (Función Ejecutiva)	Capacidad para mantener información en mente para completar una tarea. Permite registrar y almacenar información múltiple y simultánea	Recordar lo que acaba de decir el profesor mientras se toma apuntes. Resolver un problema de matemáticas	Series inversas cálculo mental
Flexibilidad Cognitiva (Función Ejecutiva)	Capacidad para adaptar la conducta y pensamiento a conceptos y situaciones cambiantes o inesperadas	Analizar un problema de diferentes perspectivas Adaptarse a imprevistos	Test de Wisconsin Trail Making Test-B
Control inhibitorio (Función Ejecutiva)	Capacidad para inhibir respuestas automáticas o impulsivas y entregar respuestas mediadas por la reflexividad	No interrumpir a otros Ignorar distracciones Ayuda a regular emociones	Test de Stroop Test Go-no Go
Cognición Social			
Procesamiento emocional	Habilidad para identificar emociones propias y en otros	Identificar una cara de enojo en una figura de autoridad	Test de reconocimiento de emociones del MINI-SEA
Mentalización o teoría de la Mente	Habilidad para representar el estado mental de otros y hacer inferencias acerca de sus interacciones y creencias	Ser capaz de considerar la perspectiva del otro durante una conversación	Tarea de Faux-Pas del MINI-SEA

En el TAB es posible observar déficits en atención sostenida, memoria verbal y FE que pueden estar presentes antes del inicio de los síntomas psiquiátricos y persistir hasta la vejez, incluso durante periodos de eutimia, exacerbándose durante episodios agudos. Varios estudios muestran que el patrón y magnitud de los déficits cognitivos permanece estable a lo largo de la vida. La evolución hacia demencia es poco frecuente (6-9%), aunque una historia larga de TAB podría incrementar el riesgo de desarrollar una DFT vc antes de los 60 años⁴⁷.

NUEVAS TÉCNICAS EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LAS DEMENCIAS COMO AYUDA EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los avances en el estudio de la demencia nos permiten hoy en día contar con nuevas técnicas diagnósticas, que permiten realizar un diagnóstico en fases más tempranas, determinar la probabilidad de progresión y mejorar la especificidad en el diagnóstico diferencial.

Figura 2. Escala de comportamiento de los sistemas frontales (FrSBe) (sección inicial)⁴⁵

	1 Casi Nunca	2 Raramente	3 A veces	4 Frecuentemente	5 Casi siempre		
						ANTES de la enfermedad	ACTUAL
1. Habla solamente cuando le hablan.	1	2	3	4	5	1	2 3 4 5
2. Se enoja o se irrita con facilidad, tiene explosiones emocionales sin motivos suficientes.	1	2	3	4	5	1	2 3 4 5
3. Repite determinadas acciones o se queda pegado a ciertas ideas.	1	2	3	4	5	1	2 3 4 5
4. Hace las cosas impulsivamente	1	2	3	4	5	1	2 3 4 5
5. Se confunde con las secuencias, cuando tiene que hacer varias cosas una tras otra.	1	2	3	4	5	1	2 3 4 5
6. Se ríe o llora con demasiada facilidad	1	2	3	4	5	1	2 3 4 5
7. Comete los mismos errores una y otra vez, no aprende con la experiencia	1	2	3	4	5	1	2 3 4 5
8. Tiene dificultad para iniciar una actividad, le falta iniciativa y motivación.	1	2	3	4	5	1	2 3 4 5
9. Realiza comentarios y avances sexuales inapropiados. Es demasiado seductor.	1	2	3	4	5	1	2 3 4 5
10. Dice o hace cosas avergonzantes.	1	2	3	4	5	1	2 3 4 5

El FrSBe es un cuestionario de 46 ítems desarrollado para evaluar alteraciones conductuales vinculados a tres circuitos frontales: corteza cingulada anterior asociada a apatía, corteza orbitofrontal asociada a desinhibición y desregulación emocional, y corteza pre-frontal dorsolateral asociadas a disfunción ejecutiva

Figura 3. Ítem de ejemplo de la tarea de reconocimiento de emociones básicas de la Batería MINI-SEA⁴⁶

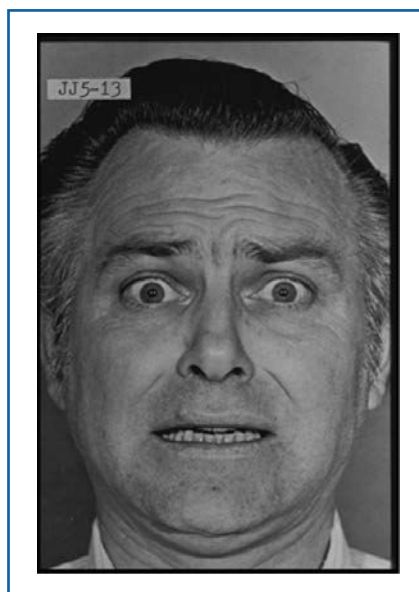


Figura 4. Historia de ejemplo de la tarea de Faux Pas⁴⁶

Jimena se acaba de cambiar a un departamento nuevo. Jimena fue de compras y compró cortinas nuevas para su dormitorio. Cuando recién había terminado de decorar su departamento, llegó Elisa, su mejor amiga. Jimena le hizo un recorrido por el departamento y le preguntó "¿Te gusta mi dormitorio?". Elisa dijo: "Esas cortinas son horribles, me imagino que vas a comprar unas nuevas!"

Historia de ejemplo de la tarea de Faux Pas, que evalúa la capacidad de detectar "meteduras de pata", su origen y las posibles consecuencias en los personajes.

Dentro de los estudios más avanzados actualmente se cuenta con:

- Estudio genético
- Biomarcadores moleculares en líquido cefalorraquídeo
- Estudios de neuroimágenes (volumetría de hipocampo, RNM funcional, técnicas de NeuroSpect, PET de fluorodeoxiglucosa (F18-FDG), PET de amiloide).

Estas técnicas, si bien se encuentran disponibles en centros avanzados, aun no se ha definido claramente su uso en el escenario clínico y se utilizan en casos seleccionados y a criterio de experto.

Los estudios genéticos se pueden realizar en un seleccionado grupo de pacientes, de presentación precoz o que tienen prominentes antecedentes familiares, es decir, historia familiar autosómica dominante de inicio precoz y debieran realizarse con el claro consentimiento del paciente y/o familiares y bajo asesoría genética.

Los biomarcadores en líquido cefalorraquídeo (LCR), miden la proporción de beta-amiloide y proteína Tau en el LCR. En el LCR de los pacientes con EA se ha observado una reducción de los niveles de beta-amiloide⁴⁶ y una elevación de los niveles de proteína tau fosforilada. La determinación conjunta (en panel) de estas moléculas en LCR distingue EA frente a controles sanos con valores de sensibilidad y especificidad superiores al 90%, si bien frente a otros procesos neurodegenerativos estos parámetros son más débiles^{48,49}.

Aún más, las concentraciones de proteína Tau total, proteína Tau fosforilada y beta-amiloide⁴² parecen estar ya alteradas en los pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) que posteriormente evolucionarán a EA, por lo que se trata de una herramienta diagnóstica para poder identificar los sujetos con DCL con mayor riesgo de evolución a EA⁵⁰.

Respecto al rol de las neuroimágenes, estas ayudan a valorar el daño estructural que puede dar cuenta del deterioro cognitivo del paciente, es decir, la valoración de la atrofia, del daño vascular, etc., que orientan hacia causas degenerativas, vasculares o mixtas.

La volumetría de hipocampos ha demostrado tener un valor en la diferenciación de las distintas etiologías, así en un estudio realizado en un grupo de pacientes, se demostró una reducción del volumen hipocampal de un 42% en pacientes con EA, de un 21% en demencia vascular, del 15% en pacientes con deterioro cognitivo leve y comparable al grupo control en pacientes con pseudodemencia^{51,52}.

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET)

El PET/CT no es utilizado rutinariamente en el estudio de

trastornos psiquiátricos puros. Particularmente, los estudios referentes a los hallazgos del PET en cuadros depresivos son poco concluyentes y muchas veces contradictorios⁵³. La utilidad potencial del PET/CT radicaría en que una captación normal de F18-FDG en el cerebro podría ayudar a distinguir una pseudodemencia debido a un trastorno del ánimo, de un cuadro ocasionado por una enfermedad neurodegenerativa, patología que sí se asocia frecuentemente a alteraciones al PET⁵⁴.

El PET y actualmente el PET/CT, sí tienen indicación en el estudio de trastornos neurodegenerativos, especialmente en el diagnóstico diferencial de demencias⁵⁵. Los radiotrazadores más utilizados son la glucosa marcada con Flúor 18, o F18-fluorodeoxiglucosa (F18-FDG), y los marcadores de depósito de beta-amiloide en el caso de la EA. El primero es de amplia disposición en los centros que cuentan con PET/CT y el segundo, constituye un número de compuestos, de los cuales el único disponible a la fecha en Chile, es el F18-Florbetaben. También existen marcadores para Proteína Tau, que se están comenzando a utilizar en el estudio de EA, aunque no hay tanta evidencia como en el caso de los marcadores de beta-amiloide y su disponibilidad es bastante más limitada.

PET/CT cerebral con F18-FDG

La glucosa es el sustrato energético principal del cerebro y su distribución en el encéfalo da cuenta de la actividad neuronal y sináptica del paciente⁵⁶. En un paciente normal existe alta captación homogénea de glucosa en la corteza cerebral y núcleos de la base (Figura 5). El consumo de glucosa suele estar alterado en pacientes con demencia, con patrones particulares según su etiología. Sin embargo, existen grados variables de sobreposición entre los hallazgos en la DFT (Figura 6), EA (Figura 7) y LBD^{54,57}. Las áreas corticales dañadas muestran menor captación de F18-FDG, y corresponden a un marcador biológico de "injurias neuronales"⁵⁶.

El PET/CT con F18-FDG es útil también en el diagnóstico precoz de demencia, ya que las alteraciones anteceden en varios años al inicio de los síntomas⁵⁸. La interpretación de las imágenes debe ser llevada a cabo por un especialista con alta experiencia y con apoyo de software diagnósticos asistidos por computador⁵⁴ que permitan optimizar la detección de alteraciones en el metabolismo glucídico cerebral global y/o regional.

Los cambios más precoces en EA son hipocaptación del cíngulo posterior, seguido por menor captación en precuña, y aspecto posterior de lóbulos temporales y parietales, simétrico o asimétrico^{56,58} (Figura 7). La afectación del lóbulo frontal suele ser tardío en esta enfermedad⁵⁶. Puede observarse hipometabolismo temporal mesial en etapas intermedias, que puede no ser correlativa con la atrofia del

hipocampo visible en la RM^{56,59}.

La LBD presenta alteraciones de similar distribución, pero difiere en que con cierta frecuencia afecta los lóbulos occipitales⁶⁰, los que están respetados en la EA. El patrón de alteraciones de la LBD es similar a la enfermedad de Parkinson con demencia y pueden ser indistinguibles con PET/CT utilizando F18-FDG.

En la DFT las áreas afectadas corresponden a la corteza frontal y temporal anterior, aunque también se pueden alterar la corteza temporal mesial, cuerpo estriado y tálamos (Figura 6).

PET/CT cerebral para depósito de amiloide

La acumulación de β -amiloide extracelular es un sello distintivo de la EA en la anatomía patológica⁶¹. Esta es la base teórica para emplear PET/CT con trazadores de amiloide, y constituye una manera de explorar la carga de amiloide cerebral "in vivo"⁶⁵. Al igual que el PET/CT con F18-FDG, el PET/CT con trazadores para amiloide puede predecir la ocurrencia de EA, ya que la acumulación anormal de β -amiloide antecede en décadas el inicio de los síntomas⁶². En la Figura 8 y 9 se muestra un estudio normal y otro alterado, respectivamente.

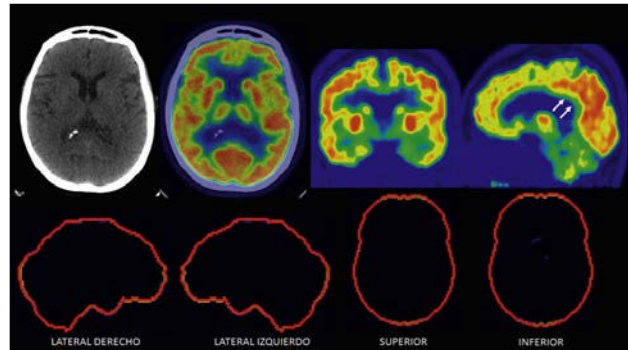
Sin embargo, la acumulación de placas de β -amiloide no es exclusiva de EA, y puede observarse también en otras condiciones como el Sd. de Down, especialmente después de los 40 años, angiopatía amiloidea cerebral y aún en pacientes ancianos sanos⁶³. Un PET/CT de paciente mayor con deterioro cognitivo leve, aunque sin criterios de EA, se muestra en la Figura 10. Por otro lado, los niveles de depósito de β -amiloide cerebral medido con PET/CT no muestran correlación con la gravedad de los síntomas de pacientes con EA⁶³. Es por este motivo, que los hallazgos de este examen deben ser evaluados con cautela y en correspondencia los hallazgos clínicos y resto de marcadores disponibles.

Aun considerando esto, en un estudio reciente el PET/CT con amiloide mostró tener alto impacto en el manejo de pacientes con demencia, cambiando el diagnóstico etiológico desde EA a demencia no-EA en 25% de los pacientes y desde demencia no EA a EA en 10,5% de los casos⁶⁴.

Actualmente el PET/CT con trazadores para amiloide está incluido en los criterios diagnósticos de EA, junto a los marcadores del líquido cefalorraquídeo⁵⁵.

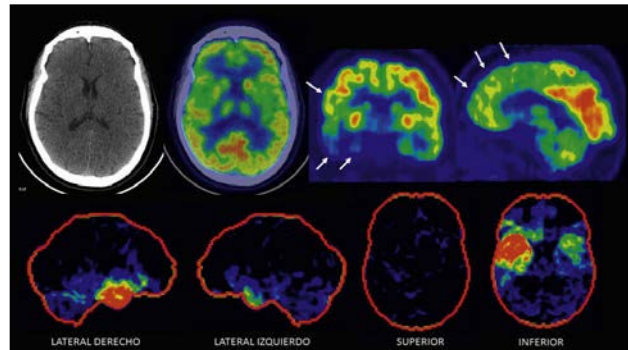
Existen radiotrazadores capaces de evaluar el sistema dopaminérgico, serotoninérgico y de otros receptores, así como de procesos de neuroinflamación, que han ayudado a comprender la fisiopatología de algunas enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas. Sin embargo, su uso actual se restringe más que nada al ámbito investigativo, y su utilidad en la práctica clínica no ha sido establecida aún⁶⁵.

Figura 5. PET/CT F18-FDG normal en un paciente de 70 años con trastorno de memoria



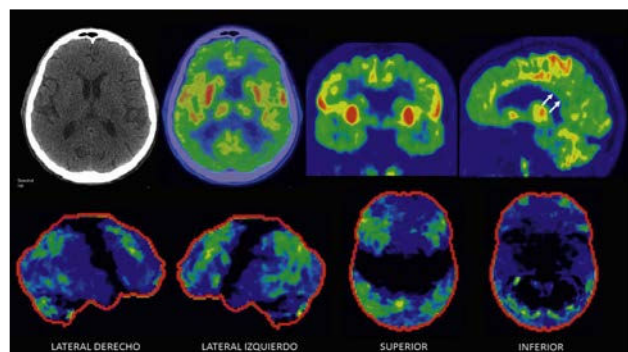
Se observa captación alta homogénea en corteza cerebral, lo que indica actividad sináptica normal. Nótese captación simétrica entre ambos hemisferios cerebrales y la alta captación del cíngulo posterior (flechas). En las imágenes inferiores se muestra software de comparación con base de datos de cerebros normales de la misma edad y sexo (Cortex ID ©) sin alteraciones.

Figura 6. PET/CT F18-FDG en paciente de 68 años con demencia frontotemporal



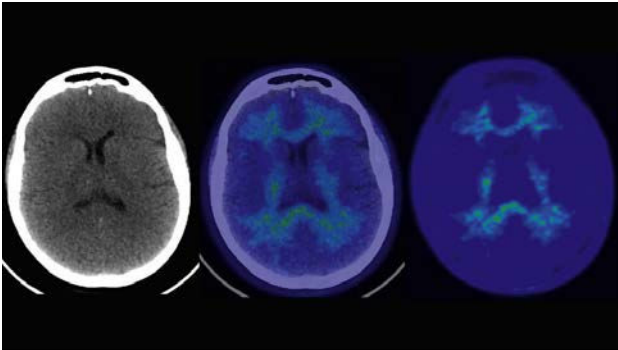
Captación irregularmente disminuida en corteza temporal y frontal, especialmente a derecha (flechas). El cíngulo posterior se aprecia de metabolismo glucídico conservado. En las imágenes inferiores se muestra software Cortex ID © con severa alteración temporal y frontal asimétrica (en rojo lo más alterado y en verde lo menos).

Figura 7. PET/CT F18-FDG en paciente de 71 años con enfermedad de Alzheimer



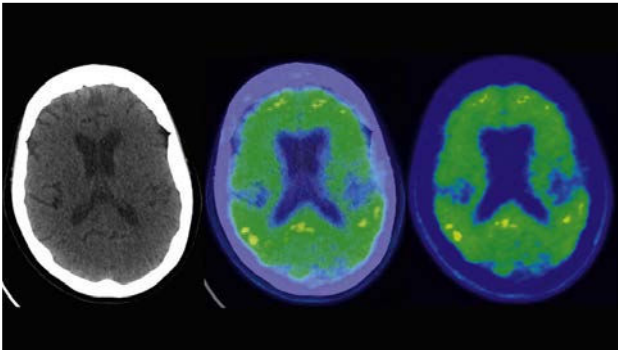
Típico patrón de hipocaptación de F18-FDG biparietotemporal, que puede ser asimétrica como en este paciente que es más acentuada a izquierda, con compromiso del cíngulo posterior (flechas). Hay respeto relativo de la banda motora a ambos lados. En algunos casos puede existir alteración de la corteza frontal, como en este paciente. En las imágenes inferiores se muestran software de comparación con base de datos de cerebros normales de la misma edad y sexo (Cortex ID ©) con alteraciones significativas respecto a la comparación con base de datos (captación -2DS bajo lo esperado para la edad y sexo).

Figura 8. PET/CT amiloide. Paciente de 65 años con trastorno de memoria, con estudio F18-Florbetaben norma



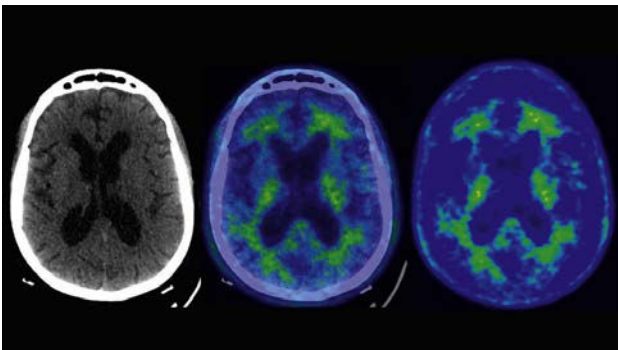
No hay acumulación de radiotrazador en corteza cerebral. La captación en sustancia blanca no es necesariamente patológica, y puede ir aumentando con la edad en población normal.

Figura 9. PET/CT amiloide



Paciente de 68 años con EA que presenta acentuada acumulación de F18-Florbetaben en corteza cerebral, patrón característico de esta enfermedad.

Figura 10. PET/CT amiloide



Pacientes de 73 años con deterioro cognitivo leve, sin criterios clínicos de demencia. Presenta leve acumulación de F18-Florbetaben en corteza temporal izquierda y parietal derecha.

CONCLUSIONES

La Demencia y los Trastorno del ánimo son problemas prevalentes en los adultos mayores y se espera que su frecuencia continúe incrementándose en la medida que la población envejezca. Ambas patologías implican un deterioro en la calidad de vida de los pacientes y cuidadores y se asocian a una mayor morbimortalidad.

La relación ánimo - cognición es compleja y los mecanismos que los vinculan aún no se han aclarado, considerándose la depresión un factor de riesgo, pródromo o expresión de una demencia.

La demencia, especialmente en sus etapas iniciales comparte sintomatología con los trastorno del ánimo. Esto se explica probablemente porque se afectan los mismos circuitos neuronales.

Al tener un pronóstico y abordaje médico diferente es importante hacer un diagnóstico diferencial precozmente. La clínica asociada a un estudio neuropsicológico y a las nuevas técnicas en el diagnóstico temprano de la demencia, facilitan esta tarea. Debido a la complejidad de este diagnóstico, es fundamental contar con un equipo médico multidisciplinario que incluya geriatras, neurólogos, neuropsicólogos, psiquiatras, radiólogos, entre otros.

Pese a un estudio exhaustivo hay ocasiones en que no es posible distinguir ambas patologías y solo la respuesta al tratamiento psiquiátrico y la evolución de la enfermedad permitirá hacer un diagnóstico certero.

Declaración de conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Curran EM, Loi S Depression and dementia. *MJA Open*.2012; 1 Suppl 4, 40-43
2. Korczyn AD, Halperin I Depression and dementia. *JNeurol Sci*. 2009; 283, 139-142
3. Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003; 58(3):249-265
4. Hybels CF, Blazer DG. Epidemiology of late life mental disorders. *Clin Geriatr Med* 2003;19(4):663-96.
5. Burke WJ, Wengel SP. Late life mood disorders. *Clin Geriatr Med*. 2003;19(4):777-97
6. Alexopoulos GS. Late life mood disorders. In: *Sadavoy J, Jarvik LF, Grossberg GT, et al, editors. Comprehensive Textbook of Geriatric Psychiatry, 3rd edition. New York: W.W.Norton and Company; 2004. p. 609-53*
7. Weissman MM, Leaf PJ, Tischler GL, et al. Affective disorders in five United States communities. *Psychol Med*. 1988;18(1):141-153
8. Unützer J, Simon G, Pabiniak C, Bond K, Katon W. The treated prevalence of bipolar disorder in a large staff-model HMO. *Psychiatr Serv*. 1998; 49(8):1072-1078
9. Dybedal GS, Tanum L, Sundet K., Gaarden T L, Bjølseth TM. Neuropsychological functioning in late-life depression. *Frontiers in Psychology*. 2013; 4, 381.
10. Bhalla RK, Butters MA, Becker JT, et al. Patterns of mild cognitive impairment after treatment of depression in the elderly, *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17:308-316.
11. Prince M, Ali GC, Guerchet M, Prina M. Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia *Alzheimer's Research & Therapy*.2016; 8:23
12. Custodio N, Wheelock A, Thumala D, Slachevsky A. Dementia in Latin America: Epidemiological Evidence and Implications for Public Policy.. *Front Aging Neurosci*. 2017; Jul 13;9:221.
13. Ducharme S,Bradford C. The Neuropsychiatric Examination of the Young - Onset Dementias *Psychiatric Clin N Am*.2015; 38 :249-264
14. de Vugt ME, Verhey FR. The impact of early dementia diagnosis and intervention on informal caregivers. *Prog Neurobiol*. 2013; 110:54-62.
15. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition, american psychiatric association, 2013*
16. Mirza SS, Wolters FJ, Swanson SA, et al. 10-year trajectories of depressive symptoms and risk of dementia: a population-based study. *Lancet Psychiatry*. 2016; 3(7):628-635
17. Hegeman JM, Kok RM, van der Mast RC, et al. Phenomenology of depression in older compared with younger adults: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2012; 200(4):275-81
18. Alexopoulos GS Depression in the elderly. *Lancet* 2005; 365: 1961-1970
19. O'Hara, R., Coman, E., & Butters, M. A. (2006). Late-Life Depression. In P. J. Snyder, P. D. Nussbaum, & D. L. Robins (Eds.), *Clinical neuropsychology: A pocket handbook for assessment* (pp. 183-209). Washington, DC, US: American Psychological Association.
20. Naismith SL, Norrie LM, Mowszowski L, et al: The neurobiology of depression in later-life: clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. *Prog Neurobiol* 2012; 98:99-143
21. Naismith SL, Norrie LM, Mowszowski L, Hickie IB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology* 2010; 75:27-34
22. Mirza SS, de Bruijn RFAG, Direk N, Hofman A, Koudstaal PJ, Arfan Ikram M, Tiemeier H. Depressive symptoms predict incident dementia during short- but not long-term follow-up period. *Alzheimers Dement*.2014; 10: S323-S329
23. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, et al: 'Vascular depression' hypothesis. *Archives of general psychiatry* 1997; 54:915-922
24. Butters MA, Young JB, Lopez O, Aizenstein HJ, Mulsant BH, Reynolds CF 3rd, et al. Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10: 345-57
25. Verhoeven JE, Revesz D, Epel ES, Lin J, Wolkowitz OM, Penninx BW. Major depressive disorder and accelerated cellular aging: results from a large psychiatric cohort study. *Mol Psychiatry* 2014; 19:895-901
26. Sajatovic M, Strojilovich SA, Gildengers AG, et al. A report on older-age bipolar disorder from the International Society for Bipolar Disorders Task Force. *Bipolar Disord* 2015;17(7):689-704.
27. Schouws SN, Comijs HC, Stek ML, et al. Self-reported cognitive complaints in elderly bipolar patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;20(8):700-6.
28. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):614-629.
29. Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN. Clinical review. Frontotemporal dementia. *BMJ* 2013; 347:f4827.
30. *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Fourth consensus report of the DLB Consortium* Ian G. McKeith, MD, F Med Sci, Bradley F. Boeve, MD, Dennis W. Dickson. *Neurology*. 2017 Jul 4; 89(1): 88-100
31. Zubenko GS, Zubenko WN, McPherson S, Spoor E, Marin DB, Farlow MR, et al. A collaborative study of the emergence and clinical features of the major depressive syndrome of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2003; 160:857-66
32. Lopez OL, Becker JT, Sweet RA, KlunkW, Kaufer DI, Saxton J, et al. Psychiatric symptoms vary with the severity of dementia in probable Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2003; 15:346-53
33. Ballard C, Neill D, O'Brien J, McKeith IG, Ince P, Perry R. Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. *J Affect Disord* 2000;59:97-106
34. Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, et al: The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry* 2011; 72:126-133
35. Maria A. Ron Suspected Dementia: *Psychiatric Differential Diagnosis. Journal of Neuropsychiatry* 1990 Vol 2 Number 2: 214-220 S
36. Wells CE. Pseudementia. *Am J Psychiatry* 1979 Jul; 136(7): 895-900.
37. Kiloh LG. Pseudo-dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1961; 37: 336-351
38. Ducharme S, Bruce H. *Clinical Approach to the Differential Diagnosis Between Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Primary Psychiatry Disorders. Am J Psychiatry*.2015; 172:9
39. Khan BK, Yokoyama JS, Takada LT, et al. Atypical, slowly progressive behavioural variant frontotemporal dementia associated with C9ORF72 hexanucleotide expansion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83:358-64
40. Sheline YI, Barch DM, Garcia K, et al. Cognitive function in late life depression: relationships to depression severity, cerebrovascular risk factors and processing speed. *Biol Psychiatry*. 2006; 60:58-65.
41. Nebes RD, Butters MA, Mulsant BH, et al. Decreased working memory and processing speed mediate cognitive impairment in geriatric depression. *Psychol Med*. 2000; 30:679-91.
42. Lepasovic I, Lepasovic Lj, Gavrilovic P .Depression vs. Dementia: A comparative analysis of neuropsychological functions. *Psihologija*.2010; 43: 137-153.
43. Potter, Guy G. et al. Neuropsychological Predictors of Dementia in Late-Life Major Depressive Disorder. *J Geriatr Psychiatry*.2013; 21(3): 297 - 306.
44. Reitan, R. M. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*.1958; 8: 271-276.

45. Grace J, Malloy PF. *Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe): professional manual*. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources; 2001
46. Bertoux M, Delavest M, de Souza LC, Funkiewiez A, Lépine JP, Fossati P, et al. Social cognition and emotional assessment differentiates frontotemporal dementia from depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2012; 83, 411-416
47. Papazacharias A, Lozupone M, Barulli MR, et al. Bipolar disorder and frontotemporal dementia: an intriguing association. *J Alzheimer's Dis*. 2017;55(3):973-979
48. Maddalena A, Papassotiropoulos A, Muller-Tillmanns B, Jung HH, Hegi T, Nitsch RM, et al. Abstract Biochemical diagnosis of Alzheimer disease by measuring the cerebrospinal fluid ratio of phosphorylated tau protein to β -amyloid peptide. *Arch Neurol*. 2003;60(9):1202-6
49. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):228-34
50. Andreasen N, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, Blennow K. Cerebrospinal fluid levels of total-tau, phospho-tau and A beta 42 predicts development of Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2003;179:47-51
51. Sahin S, Okluoglu Önal T, Cinar N, Bozdemir M, Çubuk R, Karsidag S. Distinguishing Depressive Pseudodementia from Alzheimer Disease: A Comparative Study of Hippocampal Volumetry and Cognitive Tests. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2017 Jul 4;7 (2):230-239
52. Dolek N, Saylisoy S, Ozbabalik D, Adapinar B. Comparison of hippocampal volume measured using magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease, vascular dementia, mild cognitive impairment and pseudodementia. *J Int Med Res*. 2012;40(2):717-25.
53. Greene RD, Wang S. *Neurologic Changes and Depression*. *Psychiatr Clin North Am* 2018;41:111-126.
54. Brown RK, Bohnen NI, Wong KK, Minoshima S, Frey KA. *Brain PET in Suspected Dementia: Patterns of Altered FDG Metabolism*. *Radiographics* 2014;34:684-701.
55. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K et al. *Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria*. *Lancet Neurol* 2014;13:614-29.
56. Aiello M, Cavaliere C, Inglese M, Monti S, Salvatore M. *FDG-PET in Dementia*. En: Ciamiello A and Mansi L. Mansi (Eds). *PET-CT and PET-MRI in neurology*. Springer International Publishing Switzerland 2016.
57. Bohnen NI, Djang DS, Herholz K, Anzai Y, Minoshima S. *Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature*. *J Nucl Med* 2012;53:59-71.
58. Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, et al. *Multicenter Standardized 18F-FDG PET Diagnosis of Mild Cognitive Impairment, Alzheimer's Disease, and Other Dementias*. *J Nucl Med* 2008; 49:390-8. De Winter FL, Emsell L, Bouckaert F, Claes L, Jain S, Farrar G et al. *No Association of Lower Hippocampal Volume With Alzheimer's Disease Pathology in Late-Life Depression*. *Am J Psychiatry* 2017;174:237- 245.
59. Surendranathan A, O'Brien JT. *Clinical imaging in dementia with Lewy bodies*. *Evid Based Ment Health*. 2018;21:61-65.
60. Villemagne VL, Ng S, Cappai R, Barnham KJ, Fodero-Tavoletti MT, Rowe CC et al. *La lunga attesa: towards a molecular approach to neuroimaging and therapeutics in Alzheimer's disease*. *Neuroradiol J*. 2006;19:453-74.
61. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC et al. *Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease*. *N Engl J Med* 2012;367:795-804.
62. Camacho V and Carrió I. *Amyloid Imaging in Dementia and Related Disorders*. En: Ciamiello A and Mansi L. Mansi Editors. *PET-CT and PET-MRI in neurology*. Switzerland: Springer International Publishing, 2016: 89-102.
63. Rabinovici GD, Gatzonis C, Appgar C, Chaudhary K, Gareen I, Hanna L et al. *Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia*. *JAMA* 2019; 321:1286- 1294.
64. Hellwiga S, Domschke K. *Update on PET imaging biomarkers in the diagnosis of neuropsychiatric disorders*. *Curr Opin Neurol* 2019; 32(4):539-547.