

REVISION BIBLIOGRAFICA**El diagnóstico etiológico del síndrome demencial.****Ethiologic diagnosis of dementia syndrome.**

Dr. Erélido Hernández Valero¹ . Dra. María Octavina Rodríguez Roque¹.

¹*Especialista de I Grado en Neurología. Profesor Instructor. Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos.*

RESUMEN

La prevalencia de la demencia, oscila entre 4,5 y 18,5 %; las cifras inferiores, se sitúan en los países subdesarrollados. Estudios desarrollados en Cuba, muestran aproximadamente un 10 % para mayores de 60 años, lo que hace considerar la demencia como un problema de salud de considerable importancia. En tal sentido, la existencia de una guía práctica para el diagnóstico etiológico de la demencia, resulta ser un instrumento de incalculable valor. Este estudio abarca los diversos criterios para llegar al diagnóstico del síndrome demencial, así como de las enfermedades que pueden provocarlo, antecederlo, o acelerarlo. Se plantean cifras, y una serie de valoraciones acerca de la demencia, el deterioro cognitivo ligero, la enfermedad de Alzheimer, la demencia Vascular, la demencia por cuerpos de Lewy y la demencia frontotemporal, así como otros tipos de demencia.

Palabras Clave: Demencia; Enfermedad de Alzheimer; Demencia Vascular

ABSTRACT

Dementia prevalence is between 4,5 and 18,5%, the inferior numbers are in the underdeveloped countries. Studies carried out in Cuba, shows approximately a 10% for more than 60 year old persons, what makes consider dementia as a health problem of huge importance. That is why the existence of a practical guide for its etiological diagnosis is of supreme necessity. This study engulfs diverse criteria to reach the diagnosis of dementia syndrome, as well as the diseases that may cause it, foretell it or accelerate it. Numbers are presented, and a

series of valuations about dementia, the slight cognitive aggravation, Alzheimer disease, vascular dementia, dementia by Lewy bodies, and front temporal dementia, as well as other kinds of dementia.

Keywords: Dementia; Alzheimer Disease; Dementia Vascolar

INTRODUCCIÓN

En los países desarrollados, la población mayor de 60 años representa, casi siempre, más del 10% de la población; es por eso que la demencia ha ganado espacio, progresivamente en la atención de la comunidad científica⁽¹⁾, sobre todo, si tenemos en cuenta que ha llegado a situarse en el tercer lugar, en costos sociales y económicos a nivel mundial y que se comporta como la cuarta causa de muerte en países como EE.UU., Japón, España y Suiza, superada solamente por las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la enfermedad cerebrovascular^(1,2). En el año 2000, en Europa, se calculaba que por cada paciente demente, existían 69 personas en edad laboral, pero de acuerdo a las tendencias de crecimiento de la demencia y del crecimiento poblacional, se considera que para el 2050, esta razón será de 21:1.⁽³⁾

Mientras en los países desarrollados se emplean grandes sumas en investigaciones sobre la demencia, en algunos países de menor desarrollo económico esta es estigmatizada y los pacientes que la sufren, pueden ser privados de cuidado residencial y de la admisión hospitalaria^(4,5); incluso, se ha demostrado que la prevalencia de la demencia, es superior en países desarrollados, con respecto a los del tercer mundo⁽⁶⁻¹⁰⁾,

Recibido: 12 de noviembre de 2005.

Aprobado: 21 de diciembre de 2005

Correspondencia:

Dr. Erélido Hernández Valero

Departamento de Neurología. Hospital Provincial de Cienfuegos, Cuba.

CP:55100

email: erelido@infomed.sld.cu

lo que pudiera relacionarse con un subregistro por causas diferentes, como la falta de accesibilidad a los servicios especializados, dificultades en el diagnóstico, etc.

Los cuidadores de pacientes con demencia, sufren de una elevada tensión psicológica, social y económica, que constituye en sí, un problema de salud mundial^(11,12) y que requiere una atención consecuente, pues se trata de sujetos laboralmente útiles, que contribuyen con la situación económica de la sociedad; además, es importante no olvidar su derecho a la salud.

Las estimaciones de prevalencia del síndrome demencial varían según el país; desde un 4,5 % en Japón, hasta un 18,5 % en Escandinavia, para mayores de 60 años^(13,14), nuestro país parece ser de los que cuenta con cifras considerables, puesto que en un estudio realizado en 1998, la estimación de la prevalencia del síndrome demencial, en los mayores de 60 años, del municipio Marianao fue de 8,2 %, con un intervalo de confianza del 95 %; con una variación que osciló entre 6,2 % y 10,42 %; en el Municipio Bauta la prevalencia del síndrome demencial fue superior, 11,2%¹⁵; hay que contar con que para el año 2025 uno de cada cinco cubanos tendrá 60 años, o más y la expectativa de vida al nacer es de aproximadamente 75 años⁽¹⁶⁾. Si bien se han publicado trabajos, en Cuba, sobre la epidemiología de la demencia, nuestro país se reconoce como representante del inmenso grupo de países con una total, o casi total ausencia, de estudios confiables que definan incidencia y prevalencia de este flagelo⁽¹⁷⁾. La experiencia cotidiana, demuestra que el primer obstáculo aparece en el diagnóstico; por ello, el presente estudio, pretende a modo de guía práctica y actualizada, facilitar el proceso que constituye el diagnóstico de un paciente con demencia.

DESARROLLO

Síndrome demencial

El diccionario de la Real Academia Española, define el término *demencia* como "locura, trastorno de la razón" y en otra de sus acepciones, como "estado de debilidad, generalmente progresivo y fatal de las facultades mentales". Existen múltiples definiciones, cuya búsqueda rebasaría el objetivo que perseguimos, pues para el diagnóstico de la demencia como síndrome, basta con el dominio de los criterios actuales. Aunque no únicos, los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition* (DSM IV)⁽¹⁸⁾, son los más utilizados desde su aparición en 1994 y se expresan a continuación:

Demencia: Déficit cognitivo múltiple que incluye:

- Alteración de la memoria
- Alguno de los siguientes:
 - Afasia
 - Apraxia
 - Agnosia

- Déficit de capacidades ejecutivas
- Alteración en actividades ocupacionales y/o sociales
- Déficit con respecto a la situación previa
- Evidencia clínica, o de laboratorio, de trastorno orgánico

Las alteraciones anteriores no aparecen, exclusivamente, en el curso de un delirio.

Puede ser útil, sobre todo en la atención primaria, la utilización de examen del Estado Mínimo Mental de Folstein⁽¹⁹⁾, para pacientes capaces de responder y de esto no ser posible, el Test del Informador⁽²⁰⁾. Ambos son de amplia difusión y conocimiento en el ámbito biomédico y los interesados podrán localizarlos fácilmente.

Deterioro cognitivo ligero

Existe una "zona de transición" entre el estado de normalidad cognoscitiva y la demencia, que se ha denominado pródromo de demencia, demencia incipiente, deterioro de memoria aislado y el más aceptado últimamente, deterioro cognitivo ligero⁽²¹⁾ (DCL). Algunos estudios han demostrado, que los pacientes que sufren de este proceso, poseen un riesgo elevado de desarrollar enfermedad de Alzheimer, en pocos años, aunque debe señalarse que no todos tienen dicha evolución⁽²²⁻²⁴⁾.

El DCL refleja un estado de función cognitiva anormal, que no compromete las actividades de la vida diaria, lo suficiente como para cumplir criterios de demencia. Este proceso se ha reconocido desde hace mucho tiempo; en 1962, se le denominó "olvido benigno de la senescencia"⁽²⁵⁾, pues se consideraba un elemento normal del envejecimiento⁽²⁶⁻²⁷⁾; luego se demostró que este grupo de pacientes, tiene una tasa de evolución anual a la demencia superior a un 10% con lo que ha alcanzado interés científico⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Existen cinco criterios que ayudan en el diagnóstico del DCL, pero han sido elaborados en función de aquellos casos que tienen un trastorno fundamentalmente mnésico, lo cual no ocurre siempre.

Criterios para el diagnóstico de DCL⁽³¹⁾

-Trastorno de la memoria, referido preferentemente por un informante.

- Cognición general esencialmente normal.

- Actividades de la vida diaria ampliamente normales.

- Trastorno objetivo de la memoria de acuerdo a la edad del paciente.

- No es demente.
- Recientemente se ha reconocido una división funcional⁽²¹⁾ del DCL, que lo divide en tres tipos y propone las posibles evoluciones de cada uno, dentro del diagnóstico de demencia, o el envejecimiento normal.

Debido a que, aproximadamente, el 80,5% de los pacientes con DCL, se convertirán en dementes en 6 años⁽³²⁾, representan un grupo de elevado riesgo con respecto al resto de la población, lo cual aún está sujeto

a controversias.

Además de los criterios para el diagnóstico de DCL, ya mostrados, una de las más aceptadas, es la escala CDR

Tabla 1. Heterogeneidad clínica del DCL

Tipo de DCL	Probable evolución
DCL de tipo amnésico	Enfermedad de Alzheimer
DCL de dominio múltiple	Enfermedad de Alzheimer Demencia vascular Envejecimiento normal
DCL de dominio único no amnésico	Demencia frontotemporal Demencia por cuerpos de Lewy Afasia primaria progresiva Enfermedad de Alzheimer

(*Clinical Dementia Rating*)⁽³³⁾, la cual establece una gradación del 0 al 3, para medir el nivel de demencia y para puntajes de 0,5, se plantea el diagnóstico de DCL; ciertamente, sus resultados carecen de especificidad.

No se ha comprobado científicamente, la conveniencia de utilizar algún tipo de tratamiento específico en estos pacientes, pero por muchas razones, como la planificación de programas de salud, la organización familiar, los reajustes laborales, etc., es importante el diagnóstico temprano del DCL.

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA), prevalece dentro del grupo de las enfermedades que producen demencia, pues ocupa entre el 50 y 80% de los casos, cifras que también incluyen a Cuba^(2, 34-36). Se ha calculado que el coste directo e indirecto, de servicios médicos y sociales de esta enfermedad, supera los \$100 billones anualmente⁽³⁷⁾.

Aunque es una de las enfermedades más estudiadas actualmente, no se han encontrado evidencias concretas sobre su origen, al menos en la mayoría de los casos; se han demostrado algunos factores genéticos en los cromosomas 1, 14 y 21, que transmiten la EA, de forma autosómica dominante, pero esto se reporta solo en el 5% de los casos⁽³⁸⁾. Otro factor de riesgo para desarrollar la EA, es el alelo e4, una de las tres formas alélicas (e2, e3 y e4) del gen de la apolipoproteína E, si bien no es necesario, ni suficiente⁽³⁹⁾.

Algunos factores de riesgo vascular, como la diabetes, la cardiopatía isquémica, la hipertensión arterial y el hábito de fumar, también están reconocidos como tal, para la EA⁽⁴⁰⁾.

El cerebro de pacientes con la EA, muestra una marcada atrofia que tiende a respetar el polo occipital, pero afecta todo el resto de la corteza; también hay atrofia selectiva del hipocampo y la amígdala que marca el

ensanchamiento del cuerno temporal, del ventrículo lateral⁽⁴¹⁾. Microscópicamente definen la EA, la presencia de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares, los cuales no son exclusivos para esta enfermedad y se componen de proteína Beta- amiloide y proteína Tau respectivamente⁽⁴²⁾.

Para el diagnóstico de la EA, existen varias propuestas; a continuación, se muestran la del DSM- IV⁽¹⁸⁾ y luego, los más empleados del NINCDS-ADRDA⁽⁴³⁾ (*National Institute of Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer Disease and Related Disorders Association*):

Criterios del DSM-IV para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer:

- Inicio gradual y deterioro progresivo de las funciones cognitivas, partiendo de un nivel superior y constituyendo un trastorno de las funciones sociales y ocupacionales.
- Alteración de la memoria reciente y al menos una de los siguientes:
 - Trastornos del lenguaje.
 - Dificultades para encontrar las palabras.
 - Trastornos de la praxia.
 - Trastornos del procesamiento visual.
 - Agnosia visual.
 - Trastornos constructivos.
- Disfunción ejecutiva, incluyendo razonamiento abstracto y concentración.
- Las deficiencias cognitivas no son debidas a otras enfermedades psiquiátricas, neurológicas, o sistémicas.
- Las deficiencias cognitivas, no ocurren definitivamente, en el contexto de un delirio.

Criterios del NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer:

Enfermedad de Alzheimer probable:

1. Demencia establecida por el examen clínico y documentada por el examen mínimo del estado mental u otras pruebas similares.
2. Evidencia de déficit en 2 o más áreas de la cognición.
3. Deterioro progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas.
4. No hay trastornos de la conciencia.
5. Comienzo entre los 40 y 90 años, más frecuentemente después de los 65.
6. Ausencia de enfermedad sistémica y de otras enfermedades cerebrales, que pudieran producir los trastornos mencionados.

Enfermedad de Alzheimer posible:

1. Demencia establecida.
2. Variaciones en el comienzo o en el curso clínico.
3. Presencia de enfermedad sistémica, o de otra enfermedad cerebral capaz de producir demencia, pero que no se considere causa de la misma.

Enfermedad de Alzheimer definida:

1. Presencia, además del cuadro clínico típico, de evidencia histopatológica obtenida por biopsia, o necropsia.

Hay una serie de síntomas, que pueden ser importantes para sospechar la EA, cuando todavía se encuentra en estadios tempranos. En el plano cognitivo: pobre rememoración de información recientemente adquirida, memoria remota relativamente conservada, dificultades para nombrar los objetos y personas (disnomia), disminución de la fluencia verbal, extravío de objetos, dificultades para conducir vehículos; en el plano conductual: ilusiones, depresión, insomnio; en el plano neurológico: agrafestesia y signos de liberación frontal, como el reflejo de chupeteo, reflejo palmomentoniano y reflejo de Hoffman. Cuando la enfermedad evoluciona, se va conformando un cortejo sintomático muy rico que hace más fácil el diagnóstico.

Demencia vascular

La mayoría de los autores consideran que, en la práctica, la demencia vascular (DV) existe cuando, en el contexto de una enfermedad cerebrovascular, hay una discapacidad cognitiva que va más allá del estrechamiento en el desempeño de una única categoría intelectual⁽⁴⁴⁾; pero realmente el concepto de DV, se enriquece con el advenimiento del término deterioro cognitivo vascular (DCV), que abarca un rango temporal más amplio, desde el inicio de los síntomas, aunque no se cumplan criterios de demencia, por tanto está hermanado con el de DCL, pero es más específico en cuanto a etiología^(45, 46). En cualquier caso, parece más correcto hablar de DCV, que abarcaría un amplio espectro clínico, desde pacientes de "alto riesgo" sin déficit cognitivo establecido, hasta pacientes con déficit cognitivo grave⁽⁴⁷⁾.

En la DV se pueden diferenciar formas clinicopatológicas corticales y/o subcorticales, sobre la base de la localización y el tipo de las lesiones vasculares. Clásicamente se diferencian dos formas de presentación clínica: de gran y de pequeño vaso. La secundaria a "enfermedad de gran vaso", generalmente deriva de infartos corticales, en localizaciones estratégicas (lóbulo frontal, hipocampo, giro angular, lóbulo parietal) y da

lugar a un síndrome demencial cortical multifocal. La secundaria a "enfermedad de pequeño vaso", incluye otras entidades clásicas como la enfermedad de Binswanger, el estado lacunar y los infartos subcorticales en localizaciones estratégicas (tálamo, núcleo caudado, cápsula interna) y da lugar a un síndrome clínico de afectación subcortical. Ambas formas difieren significativamente en su evolución y pronóstico y posiblemente en esta heterogeneidad, radiquen las dificultades diagnósticas que en lo adelante comentaremos.

La DV, tras la EA, constituye la segunda causa de demencia en la sociedad occidental y representa aproximadamente un 18% de los casos en algunos estudios^(48, 49), no obstante hay sospechas científicas, de que muchos casos de DV, son clasificados actualmente como EA, lo cual contribuiría a aumentar la frecuencia de la EA y disminuir la de DV^(50, 51); frecuentemente, las mayores variaciones que se producen entre los datos de prevalencia, aportados por los diferentes estudios, se deben al tipo de criterios que se han empleado para el diagnóstico^(52, 53).

Luego de hacer un análisis de los criterios disponibles, proponemos para su empleo, en nuestro medio, los criterios de NINDS-AIREN (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences*)⁽⁵⁴⁾ y los de ADDTC (*California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Center*)⁽⁴⁴⁾. Esta selección se ha basado en el acuerdo interobservador, la especificidad y la sensibilidad; la selección de pacientes con DV, debe basarse en hallazgos de neuroimagen, pues son estos los más consistentes y pueden ser apropiados para trabajos multicéntricos^(55, 56). Es necesario señalar que la sensibilidad de estos criterios (Tablas 2-1, 2-2, 2-3), es muy cuestionable y que está demostrado, que con su empleo hay una cantidad, aproximadamente de un tercio, de pacientes con DV, detectada durante la necropsia, que no cumplían con los criterios de la enfermedad antes de morir^(57, 58); es por ello, que existe actualmente un vacío en el diagnóstico de DV, sin que aún se haya generado un instrumento más confiable.

Tabla 2-1. Criterios para el diagnóstico de DV (NINDS-AIREN) y demencia vascular isquémica (ADDTC)

Demencia vascular probable		
Demencia	ADDTC	NINDS-AIREN
Deterioro cognitivo de:	Memoria + dos funciones cognitivas	Más de una función cognitiva
Registrado en:	Historia clínica	Historia clínica
Objetivado por:	Examen mental, o pruebas neuropsicológicas	Examen mental o pruebas neuropsicológicas
Trastorno funcional de:	Actividades de la vida diaria, independiente de los defectos físicos	Manejo de los asuntos habituales
En ausencia de:	Trastornos de nivel de conciencia, delirio, o psicosis, afasia grave, trastornos sensoriomotores, que impidan el examen cognitivo	Trastornos del nivel de conciencia
Enfermedad cerebrovascular	Signos focales en la exploración + hallazgos de neuroimagen	Historia, exploración, o neuroimagen de dos, o más ictus, o un ictus seguido de demencia
Datos de neuroimagen	TC o RM característicos, infartos múltiples de gran vaso, infarto único estratégico, lagunas múltiples en núcleos basales, o en sustancia blanca, leucoaraiosis extensa periventricular	Al menos un infarto no cerebeloso
Relación demencia- enfermedad cerebrovascular	Siempre inicia tras tres meses del ictus, o deterioro brusco, curso escalonado, o fluctuante.	Cuando sólo hay un ictus

Tabla 2-2. Criterios para el diagnóstico de DV (NINDS-AIREN) y demencia vascular isquémica (ADDTC).

Demencia vascular posible		
Demencia	Positivo	Positivo
Enfermedad cerebrovascular	Signos exploratorios, ausencia de neuroimagen confirmatoria, o sin relación temporal clara demencia-ictus, o inicio insidioso y curso variable, incontinencia urinaria, trastornos de la marcha, leucoaraiosis extensa, factores de riesgo vascular	Historia, exploración, o neuroimagen de sólo un ictus, no seguido de demencia, o síndrome de Binswanger sin ictus
Demencia vascular segura		
Demencia vascular probable	Positivo	Positivo
Evidencia clínica de demencia		Positivo
Lesiones vasculares histológicas	Positivo	Positivo
Ausencia de: Lesiones degenerativas, otros trastornos clínicos, o patológicos	Por encima de los límites de la edad Positivo Positivo	Ausentes Positivo

Tabla 2-3. Criterios para el diagnóstico de DV (NINDS-AIREN) y demencia vascular isquémica (ADDTC).

Datos que apoyan el diagnóstico de demencia vascular probable		
Múltiples infartos en regiones con funciones cognitivas		Positivo
Factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, cardiopatía, diabetes)		Positivo
Puntuación alta en la escala de Hachinski		Positivo
Trastornos de la marcha tempranos	Positivo	Positivo ^a
Inestabilidad y caídas frecuentes	Positivo	
Incontinencia y urgencia urinarias	Positivo	Positivo ^a
Parálisis seudobulbar.	Positivo	
Cambios de personalidad y estado de ánimo	Positivo	
Depresión, abulia, incontinencia emocional	Positivo	
Retraso psicomotor	Positivo	
Leucoaraiosis excesiva para la edad		Positivo ^a
Cambios focales en EEG, SPECT, PET, RM, etc.		Positivo ^a
Datos que cuestionan el Diagnóstico de Demencia Vascular Probable.		
En ausencia de lesiones focales de neuroimagen,		
Presencia de:	Positivo	
Defectos tempranos de memoria	Positivo	
Afasia sensorial transcortical	Positivo	Positivo
Apraxia, o agnosia		
Ausencia de defectos neurológicos no cognitivos	Positivo	Positivo

^a pendientes de confirmar en el futuro.

Luego de haber abordado los dos tipos más frecuentes de demencia primaria, hay que señalar que de acuerdo con los estudios patológicos, al menos un tercio de los pacientes con EA, presentan lesiones vasculares y que una proporción similar de pacientes con DV, poseen cambios patológicos de los que definen la EA⁽⁵⁹⁾. Esto significa un importante desafío científico, pues hasta ahora, no hay elementos que definan estos casos antes de la necropsia.

Demencia por cuerpos de Lewy

El concepto de demencia por cuerpos de Lewy (DCL), como una enfermedad neurodegenerativa, es relativamente reciente y se ha consolidado de forma progresiva durante las últimas cuatro décadas, a partir de los trabajos de Okazaki, quien, en 1961, publicó los casos clínicos de dos pacientes, con un síndrome de demencia con sintomatología extrapiramidal grave, en los cuales la necropsia reveló la presencia de cuerpos de Lewy (CL) en la corteza cerebral⁽⁶⁰⁾. Actualmente, se entiende por DCL, un tipo de demencia degenerativa primaria, caracterizada clínicamente por fluctuaciones en el deterioro cognitivo, alucinaciones visuales persistentes y parkinsonismo, definida anatomopatológicamente por la presencia de CL, en el tronco y la corteza cerebral⁽⁶¹⁾. Epidemiológicamente, se han aportado datos variados

acerca de la DCL; hay estudios que le dan un segundo, o tercer lugar en la prevalencia general de demencia, sobre todo cuando se aplican los criterios que se proponen más adelante⁽⁶²⁻⁶⁵⁾; en otros casos se han encontrado cifras que oscilan por el 5%^(66, 76). Esta enfermedad tiene una supervivencia de aproximadamente 6 años, desde el inicio de los síntomas^(68, 69), lo cual implica un largo y difícil manejo terapéutico, si se tienen en cuenta los síntomas neuropsiquiátricos y la sensibilidad a los neurolépticos.

También aquí encontramos el inconveniente de los criterios no convincentes, pues en varios estudios que han evaluado los criterios más empleados actualmente, se hallan cifras de sensibilidad aproximadamente del 50 % y hasta menores, lo cual resulta bajo y sin una adecuada especificidad, que sobrepasa el 90%⁽⁶⁹⁻⁷⁴⁾, eso podría producir un número considerable de falsos negativos, que harían menores las cifras de prevalencia demostradas en estudios epidemiológicos. Para nuestro trabajo diario proponemos los criterios de McKeith⁽⁶¹⁾ (Tabla 3), aunque sugerimos que se tengan en cuenta, algunos síntomas que no se incluyen, pero que se han demostrado frecuentes en la DCL, como son, la hipersomnia diurna, la depresión y la incontinencia precoz⁽⁷⁴⁻⁷⁶⁾.

Tabla 3. Criterios para el diagnóstico de DCL

<p>Elementos esenciales:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Deterioro cognitivo progresivo, que altera las actividades normales sociales y ocupacionales. -Defectos prominentes en los tests de atención/concentración, fluencia verbal, agilidad psicomotora y funcionamiento visoespacial. -Trastorno de la memoria prominente, o persistente, que no tiene que estar presente desde el inicio de la enfermedad.
<p>De los siguientes elementos esenciales, dos determina diagnóstico de DCL clínicamente probable y uno, determina DCL clínicamente posible:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Fluctuación cognitiva, o del estado de conciencia -Alucinaciones visuales recurrentes -Hallazgos espontáneos de parkinsonismo
<p>Elementos de refuerzo:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Caídas frecuentes -Síncopes -Pérdidas transitorias de conciencia -Sensibilidad a los neurolépticos -Ideación delirante -Alucinaciones táctiles, u olfatorias -Alteraciones del sueño REM -Depresión
<p>Elementos que sugieren el diagnóstico, de una entidad distinta de la DCL:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Enfermedad cerebrovascular, evidenciada por signos neurológicos focales y/o infarto(s) cerebral(es) presente(s), en el estudio de neuroimagen. -Hallazgos en el examen físico, o en estudios complementarios, que sugieran la presencia de alguna entidad médica, neurológica, o psiquiátrica, que justifique los trastornos presentes.

Demencia frontotemporal

Probablemente sea la demencia frontotemporal (DFT), o las entidades que se circunscriben en este grupo, las que más cambios han sufrido con respecto a su diagnóstico, en las últimas décadas. En 1892, Arnold Pick⁽⁷⁷⁾ describió un caso de atrofia lobar con demencia afásica, que dio origen al reconocimiento de esta entidad, como enfermedad de Pick. Actualmente se han acumulado muchos aportes, pero los datos son confusos, en parte, por la falta de consenso que incluye hasta la nomenclatura a utilizar; unos proponen nombrarlos en conjunto, degeneración lobar frontotemporal⁽⁷⁸⁾ y otros, complejo de enfermedades de Pick⁽⁷⁹⁾. Se considera que la DFT está presente entre el 5 y 7% de los casos de demencia, estudiados por necropsia. Ante la diversidad de criterios, se celebró una conferencia de consenso en 1998, que pretendió unificar criterios de clasificación y diagnóstico, y concluyó lo siguiente:

Síndrome Clínico General:

- Demencia frontotemporal

Forma de presentación conductual de la DFT:

- Demencia frontotemporal (propriadamente dicha) Forma de presentación con alteración del lenguaje de la DFT
- Afasia primaria progresiva

Defecto progresivo semántico:

- Demencia semántica

Presentación extrapiramidal con parálisis supranuclear apráctica:

- Degeneración corticobasal

Síndrome patológico general:

- Degeneración lobar frontotemporal.

Explicar clínicamente cada una de las entidades, puede rebasar el objetivo de este trabajo por tanto, nos limitaremos a dar a conocer los actuales criterios diagnósticos (Tablas 4-1, 4-2, 4-3).

Tabla 4-1. Criterios para la degeneración lobar frontotemporal ⁽⁷⁸⁾

<p>Lista 1. Demencia del lóbulo frontal</p> <p>I- Elementos diagnósticos básicos:</p> <p>Inicio insidioso y progresión gradual</p> <p>Disfunción temprana de la conducta interpersonal y social</p> <p>Deterioro temprano en la regulación de la conducta personal</p> <p>Descontrol emocional</p> <p>Pérdida temprana de la perspicacia</p> <p>II- Elementos diagnósticos de soporte:</p> <p>Trastornos de la conducta</p> <p>Disminución de la higiene personal y el acicalamiento</p> <p>Rigidez mental e inflexibilidad</p> <p>Distractibilidad e impersistencia</p> <p>Hiperoralidad y cambios dietéticos</p> <p>Comportamiento perseverativo y estereotipado</p> <p>Conducta de utilización</p> <p>Discurso y lenguaje:</p> <p>Trastorno en la emisión del discurso:</p> <p>Discurso económico y no espontáneo</p> <p>Discurso apretado</p> <p>Discurso estereotipado</p> <p>Ecolalia</p> <p>Perseveración</p> <p>Mutismo</p> <p>III- Imágenes cerebrales (estructural y/o funcional): anomalías del lóbulo frontal dominante y/o temporal anterior.</p>
<p>Lista 2. Afasia progresiva no fluente</p> <p>Elementos diagnósticos básicos:</p> <p>Inicio insidioso y progresión gradual.</p> <p>Discurso espontáneo no fluente con, al menos, uno de los siguientes: agramatismo, parafasias fonémicas y anomia.</p> <p>Elementos diagnósticos de soporte:</p> <p>Lenguaje y discurso:</p> <p>Tartamudeo, o apraxia oral</p> <p>Repetición alterada</p> <p>Alexia, agrafia</p> <p>Perseveración temprana del significado de las palabras</p> <p>Mutismo tardío</p> <p>Conducta:</p> <p>Preservación temprana de las habilidades sociales</p> <p>Cambios conductuales tardíos, semejantes a la DFT</p> <p>Imágenes cerebrales (estructural y/o funcional): anomalías asimétricas fundamentalmente del hemisferio dominante.</p>

Tabla 4-2. Criterios para la degeneración lobar frontotemporal ⁽⁷⁸⁾

<p>Lista 3. Afasia progresiva fluente/demencia semántica</p> <p>Elementos diagnósticos básicos:</p> <p>Inicio insidioso y progresión gradual.</p> <p>Trastornos del lenguaje caracterizados por:</p> <p>Disminución progresiva y fluente del discurso espontáneo</p> <p>Pérdida del significado de las palabras, que se manifiesta por dificultad en nombrar y comprender</p> <p>Parafasias semánticas</p> <p>Elementos diagnósticos de soporte:</p> <p>Discurso apretado</p> <p>Uso ideosincrático de palabras</p> <p>Dislexia superficial y disgrafía</p> <p>III- Imágenes cerebrales (estructural y/o funcional): anomalías asimétricas fundamentalmente del hemisferio dominante en el lóbulo temporal anterior</p>
<p>Lista 4. Prosopagnosia</p> <p>Elementos diagnósticos básicos:</p> <p>Inicio insidioso y progresión gradual</p> <p>Trastornos perceptuales caracterizados por:</p> <p>Prosopagnosia: trastorno caracterizado por el no reconocimiento de rostros familiares y/o</p> <p>Agnosia asociativa: trastorno del reconocimiento de la identidad de los objetos</p> <p>Elementos diagnósticos de soporte:</p> <p>Lenguaje apretado</p> <p>Uso de palabras idiosincráticas</p> <p>Dislexia superficial y disgrafía</p> <p>III- Imágenes cerebrales (estructural y/o funcional): anomalías asimétricas, fundamentalmente del hemisferio no dominante en el lóbulo temporal anterior</p>

Tabla 4-3. Criterios para la degeneración lobar frontotemporal ⁽⁷⁸⁾

<p>Lista 5. Elementos comunes a los síndromes de degeneración lobar frontotemporal (comunes en las listas 1 a la 4)</p> <p>Elementos de soporte</p> <p>Inicio antes de los 65 años, historia familiar positiva de un trastorno similar en algún familiar de primer orden</p> <p>Parálisis bulbar, debilidad y atrofia muscular; fasciculaciones</p> <p>Hallazgos diagnósticos de exclusión:</p> <p>Históricos y clínicos:</p> <p>Inicio súbito con eventos ictales</p> <p>Inicio relacionado con trauma craneal</p> <p>Amnesia severa y temprana</p> <p>Desorientación temporoespacial</p> <p>Logoclonia, lenguaje festinante con pérdida de la continuidad del pensamiento</p> <p>Mioclonus</p> <p>Debilidad corticoespinal</p> <p>Ataxia cerebelosa</p> <p>Coreoatetosis</p> <p>Investigaciones:</p> <p>Imágenes: defecto funcional, o estructural en región postcentral; lesiones multifocales en la tomografía computarizada, o resonancia magnética</p> <p>Estudios de laboratorio que indican afectación cerebrolingüística, en el curso de enfermedades metabólicas, o inflamatorias, tales como, esclerosis múltiple, sífilis, SIDA y encefalitis por herpes simple</p> <p>Elementos diagnósticos de exclusión relativos</p> <p>Historia típica de alcoholismo crónico</p> <p>Hipertensión sostenida</p> <p>Historia de enfermedad vascular</p>

La afasia primaria progresiva, va a englobar todos los procesos degenerativos, que producen demencia basada en trastornos del lenguaje⁽⁸⁰⁾. Debe existir un trastorno del lenguaje, que persista desde dos años antes de generalizarse el defecto y puede consistir en dificultades para encontrar palabras, patrones anormales de discurso, disminución de la comprensión y problemas para deletrear, todo esto con orientación preservada y capacidad para realizar las actividades de la vida diaria.

Se ha demostrado que una serie de estas enfermedades, son transmitidas genéticamente; quizás la más conocida es la que se asocia al parkinsonismo y se localiza en el cromosoma 17⁽⁸¹⁾. Es válido aclarar que está bien descrito un cuadro de DFT, asociado a enfermedad de la motoneurona, por lo cual esta debe pesquisarse siempre⁽⁸⁶⁾.

Otras demencias

Se han abordado hasta aquí, enfermedades que tienen el síndrome demencial como elemento semiológico fundamental, en todas las formas de presentación, pero existen muchas enfermedades que pueden cursar, o lo hacen, con demencia y que por tener variadas formas clínicas y evidencias de afectación de otros sistemas funcionales neurológicos y/o sistemas de órganos, suelen hacer del diagnóstico un verdadero desafío.

No es objetivo de este trabajo exponer, por criterios, cada una de las afecciones de este grupo; no obstante, se harán algunas reflexiones y se brindarán detalles que

faciliten su identificación, pues, frecuentemente, se necesita el apoyo multidisciplinario para su diagnóstico.

Como un subgrupo representativo, puede situarse el correspondiente a los parkinsonismos primarios, en el que tenemos el caso de la enfermedad de Parkinson (EP), como típico y dentro de los atípicos la atrofia de sistemas múltiples, la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal y la demencia por cuerpos de Lewy, que ya ha sido expuesta.

La EP tiene un cuadro progresivo y asimétrico de rigidez, Hipocinesia, temblor de reposo y disfunción de los reflejos posturales. Es raro que la demencia se presente desde el inicio y en ese caso, sería muy lógico considerar una demencia por cuerpos de Lewy. La demencia se presenta, en fases avanzadas en el 30 al 70 % de los pacientes y contribuye mucho a la discapacidad, se anuncia con alucinaciones, defectos de la memoria reciente y otros trastornos cognitivos (funciones ejecutivas y habilidades visoespaciales); puede verse en el desarrollo de una EA sobreañadida, pero puede ser un elemento intrínseco de la EP⁽⁸³⁾.

Los parkinsonismos atípicos, son rápidamente progresivos con una importante inestabilidad postural, que se desarrolla antes de los tres años de evolución, con pobre respuesta a la levodopa y síntomas asociados tales como: parálisis supranuclear de la mirada, prominencia de síntomas disautonómicos, apraxia, miembro alienígena, disfunción piramidal, o cerebelosa. Hay una serie de

datos, que hacen sospechar estas enfermedades y son muy útiles en la diferenciación de la EP (Tabla 5).

Tabla 5. Hallazgos sugerentes del diagnóstico de parkinsonismo atípico⁽⁸⁴⁾

Sistema afectado.	Síntomas.
Motor	Inestabilidad temprana y caídas Progresión rápida de la enfermedad Respuesta a la levodopa pobre, ausente, o no sostenida Signos piramidales Signos cerebelosos Disartria y/o disfagia
Oculomotor	Parálisis supranuclear de la mirada Enlentecimiento de las sacadas Apraxia oculomotora (dificultad con el inicio de las sacadas)
Cognición y conducta	Demencia temprana Alucinaciones visuales no inducidas por medicamentos Apraxia ideomotora Negligencia visual, o sensitiva
Autonómico	Disfunción autonómica temprana, sin relación con el tratamiento (hipotensión ortostática, impotencia sexual, trastornos urinarios)

En la parálisis supranuclear progresiva, es fundamental la inestabilidad postural temprana, la parálisis supranuclear de la mirada vertical, la parálisis pseudobulbar, la demencia subcortical y un parkinsonismo con pobre respuesta a la levodopa, en el que priman la rigidez axial y la bradicinesia; se inicia frecuentemente con inestabilidad postural, seguido de alteraciones en la marcha, el lenguaje y la deglución⁽⁸⁵⁾.

La atrofia de sistemas múltiples, es un parkinsonismo con diferente nivel de afectación cerebelosa, autonómica y otros hallazgos atípicos. Existen dos formas mayores, que son el subtipo P (ASM-P), en el cual predominan los signos parkinsonianos y se ve en el 80% de los casos y el subtipo C (ASM-C), en el que se observan más los signos cerebelosos y aparece en el 20% de los pacientes⁽⁸⁶⁾. Los criterios vigentes, hacen prácticamente indispensables para el diagnóstico, la evidencia de afectación autonómica⁽⁸⁷⁾.

La degeneración corticobasal también se presenta de dos formas. La más reconocida, que ocupa el 50% de

los casos, se presenta con un parkinsonismo unilateral, apraxia de miembros, distonía, mioclonía, negligencia visual y sensorial y finalmente síndrome del miembro ajeno (*alien limb*). El otro tipo se presenta con trastornos cognitivos (comportamiento propio de disfunción frontal, afasia, inatención), más parkinsonismo y piramidalismo bilateral; por tanto, debe valorarse esta posibilidad dentro del diagnóstico de cualquier paciente, que se presente con una demencia frontal^(88, 89).

Existe además, una serie de enfermedades neurodegenerativas, que pueden presentar demencia irreversible en algún momento de su evolución, como es el caso de la corea de Huntington, varias de las ataxias espinocerebelosas, enfermedad de Hallervorden-Spatz, degeneración olivo-cerebelosa, entre otras; pero generalmente son enfermedades que tienen una gran riqueza semiológica y en las que la demencia aparece ya en fases avanzadas de las mismas.

En nuestro país, adquiere mucha importancia la ataxia espinocerebelosa Tipo-2, muy conocida por ataxia de Holguín, cuya denominación está dada, a que la existencia de un gen fundador en Holguín, ha favorecido una alta prevalencia de esta entidad genética en dicho territorio; pero en casi todas nuestras provincias, la frecuencia es muy superior que la media mundial. La Ataxia de Holguín se caracteriza, en sus inicios, por ataxia progresiva de miembros y de la marcha, enlentecimiento de las sacadas oculares y oftalmoplejía, afectación del Sistema Nervioso Periférico que incluye fasciculaciones, mioclonus y temblor postural y/o cinético, por supuesto, demencia y en algunos casos parkinsonismo, o coreoatetosis^(90, 91).

Aunque no es frecuente en Cuba, debe siempre considerarse, ante un caso de demencia rápidamente progresiva, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Esta puede causar la muerte al paciente, en un término aproximado de un año, con un cuadro de demencia, trastornos visuales, ataxia, trastornos cognitivos focales como afasia, mioclonus y prominentes trastornos del sueño⁽⁹²⁾. Produce una encefalopatía espongiiforme y es una de las conocidas como enfermedad por priones; resulta, a veces, hereditaria y transmisible, en este último caso, a través de tejidos contaminados. Se ha demostrado la transmisión por el consumo de carne bovina de animales portadores de "La enfermedad de la vacas locas"^(93, 94).

Un acápite fundamental, es el de las demencias denominadas potencialmente reversibles, que se caracterizan por la existencia de un condicionante patológico que las evoca y que, si se interrumpe su evolución, podemos esperar una mejoría en la cognición y conducta del paciente^(95, 96). La Tabla 6 contiene algunas de sus causas.⁽⁹⁷⁾

Tabla 6. Causas de demencia potencialmente reversible

Metabólicas: Trastornos del potasio Trastornos del sodio Trastornos del calcio Trastornos de la glucosa Enfermedad de Wilson	Carenciales: Vitamina B12 Tiamina Niacina
Enfermedades endocrinas: Hipotiroidismo e hipertiroidismo. Diabetes mellitus. Trastornos de las paratiroides.	Enfermedades orgánicas, o sistémicas: Neuropatía crónica Hepatitis crónica y cirrosis Insuficiencia cardíaca congestiva Infección crónica de las vías urinarias Insuficiencia renal crónica
Infecciones crónicas del SNC: Neurosífilis Tuberculosis Hongos	Sustancias tóxicas: Alcohol Metales
Epilepsia	Procesos expansivos: Tumores Hematomas Abscesos
Pseudodemencia	Fármacos

Pseudodemencia es el término que se aplica a la disfunción cognitiva, que se produce en los pacientes deprimidos, frecuentemente ancianos^(98, 99). Algunos autores han detectado que, de los casos que muestran una demencia reversible, más del 25% tienen una pseudodemencia^(100, 101). Generalmente, su inicio es más preciso y progresa más rápido que la demencia, con historia de un grave trastorno del afecto, con enlentecimiento psicomotor, afectación de la concentración y apatía. Los estudios neuropsicológicos demuestran pobre motivación, de lo que provienen las alteraciones de la memoria. La gran mayoría de los estudios epidemiológicos y los trabajos que proponen normas para el abordaje de la demencia, plantean la necesidad de efectuar previamente, una búsqueda de este diagnóstico con algún instrumento, como la Escala Geriátrica de Depresión⁽¹⁰²⁾.

La hidrocefalia comunicante puede presentarse con presión normal (hidrocefalia oculta normotensa), o aumentada y se produce por carcinomatosis meníngea, meningitis crónica y en ocasiones, se desconoce la causa. Está caracterizada por trastornos de la marcha,

disfunción cognitiva e incontinencia esfinteriana⁽¹⁰³⁾, aunque muchas demencias pueden tener esta triada, lo cual la hace inespecífica; nos puede ayudar en el diagnóstico, la aparición de un sistema ventricular grande, que no guarda proporción con la atrofia cortical, lo que produce una típica demencia subcortical.

La neurosífilis aparece en un 10 % de los pacientes con sífilis no tratados⁽¹⁰⁴⁾. Aunque puede considerarse raro en nuestro medio, debe siempre tenerse en cuenta, para que no se pierda la posibilidad de recuperación del paciente. La forma que cursa con demencia, es la parenquimatosa general, o parálisis general progresiva. Se presenta entre 10 y 20 años después de la infección y se manifiesta clínicamente con cognición alterada, manía, psicosis, alteraciones pupilares, afección piramidal y temblor de intención; las afectaciones pupilares constituyen una información importante. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y debe reforzarse con pruebas serológicas para sífilis (VDRL), que deben hacerse en el suero y en el LCR.

El síndrome de Wernicke-Korsakoff, es una encefalopatía severa causada por la deficiencia de tiamina⁽¹⁰⁵⁾. Es la unión de dos complejos semiológicos: la polioencefalitis superior de Wernicke, que se manifiesta con nistagmo, oftalmoplejía y ataxia troncal, y la psicosis de Korsakoff, que es la suma de confusión, amnesia con confabulación y deterioro del aprendizaje; el 80 % de los casos, asocia polineuropatía. Se ha considerado típico de pacientes alcohólicos, en los que se puede precipitar agudamente cuando, por alguna razón, se le coloca una venoclisis de dextrosa, que requiere como cofactor de su metabolismo, la vitamina B1; pero se ha demostrado presente en múltiples escenarios, en los que coinciden la malnutrición y la deficiencia de tiamina⁽¹⁰⁶⁾.

Conclusiones

El cuadro clínico de un paciente con demencia, no es difícil de detectar si se conocen los elementos necesarios, así como la diversidad de criterios para cada una de las manifestaciones de la enfermedad. Quizás sea el facultativo de la atención primaria de salud, el que generalmente realiza este diagnóstico; sin embargo, es necesario definir el tipo de enfermedad demencial que padece el paciente, lo cual puede hacerse en la atención primaria, pero corresponde más a centros de atención secundaria, que cuentan con determinados medios diagnósticos. En aras de brindar un servicio de salud más completo y de un mejor aprovechamiento de los recursos, se deben aplicar estos criterios y conducir por una vía más rápida al paciente con demencia.

En la actualidad, el problema de salud que constituye la demencia, es también un problema de carácter científico; la necesidad de encararlo así, no solo por nuestro país, sino además por el mundo entero, es real.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barry R. Alzheimer's Disease. In: Comprehensive Review of Geriatric Psychiatry. J. American Association for Geriatric Psychiatry. Chap. 1996; 14: 401-458.
2. Cacabelos R. Enfermedad de Alzheimer. Epidemiología y etiopatogenia FOMECO. 1995; 3(4): 212-20.
3. Wancata J, Musalek M, Alexandrowicz R, Krautgartner M. Number of dementia sufferers in Europe between the years 2000 and 2050. Eur Psychiatry. 2003;18: 306-13.
4. Shaji KS, Smitha K, Praveen Lal K, Prince M. Caregivers of patients with Alzheimer's disease: a qualitative study from the Indian 10/66 Dementia Research Network. Int J Geriatr Psychiatry. 2003;18:1-6.
5. Patel V, Prince M. Ageing and mental health in a developing country: who cares? Qualitative studies from Goa, India. Psychol Med. 2001;31:29-38.
6. Hendrie HC, Ogunniyi A, Hall KS, Baiyewu O, Unverzagt FW, Gureje O, et al. Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. JAMA. 2001;285:739-47.
7. 10/66 Dementia Research Group. Methodological issues in population-based research into dementia in developing countries: a position paper from the 10/66 Dementia Research Group. Int J Geriatr Psychiatry. 2000; 15: 21-30.
8. Chandra V, Pandav R, Dodge HH, Johnston JM, Belle SH, DeKosky ST, et al. Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India: the Indo-US study. Neurology. 2001; 57: 985-89.
9. Chandra V, Ganguli M, Pandav R, Johnston J, Belle S, DeKosky ST. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in rural India: the Indo-US study. Neurology .1998; 51: 1000-08.
10. Hendrie HC, Osuntokun BO, Hall KS, Ogunniyi AO, Hui SL, Unverzagt FW, et al. Prevalence Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans. Am J Psychiatry. 1995; 152:1485-92.
11. Schneider J, Murray J, Banerjee S, Mann A. EURO CARE: a crossnational study of co-resident spouse caregivers for people with Alzheimer's disease: The factors associated with carer burden. Int J Geriatr Psychiatry .1999;14: 651-61.
12. 10/66 Dementia Research Group. Care arrangements for people with dementia in developing countries. Int J Geriatr Psychiatry. 2004; 19: 170-77.
13. Hachinski JC. Differential diagnosis of Alzheimer's dementia: multi-infarct dementia. In: Reisberg B, ED. Alzheimer's Disease. New York: Free Press; 1983.p.188-192.
14. Fichter MM, Meller Y, Schroppel H, Steinkirchner R. Dementia and cognitive impairment in the oldest old in the community. Prevalence and comorbidity. Br J Psychiatry. 1995; 166(5):621-9.
15. Llibre JJ, Guerra MA, Pérez Cruz H, Bayarre H, Fernández Ramírez S, González Rodríguez M, et al. Síndrome demencial y factores de riesgo en adultos mayores de 60 años residentes en Ciudad de la Habana. Rev Neurol. 1999;29:908-11.
16. Prieto O, Vega E. Atención del anciano en Cuba. Desarrollo y Perspectiva. 2da ed. La Habana: Oficina Nacional de Estadística; 1996.
17. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet. 2005; 366: 2112-17.
18. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
19. Folstein M, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. Psychiatr Res. 1975;12:189-98.
20. Jorm AF, Scoot R, Jacomb PA. Assessment of cognitive decline in dementia by informant questionnaire. Int J Geriatr Psychiatr. 1989; 4:35-9.
21. Petersen RC. Conceptual overview. In: Petersen RC, ed. Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's disease. New York: Oxford University Press, Inc; 2003.p.1-14.
22. Larrieu S, Letenneur L, Orgogozo JM, Fabrigoule C, Amieva H, Le Carret N, et al. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. Neurology .2002;59:1594-99.
23. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol. 1999;56:303-8.
24. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based study. Neurology. 2001;56:37-42.
25. Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. Can Med Assoc J. 1962;86:257-60.

26. Crook T, Bartus RT, Ferris SH. Age-associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change- report of a National Institute of Mental Health Work Group. *Dev Neuropsychol.* 1986;2:261-76.
27. Levy R. Aging-associated cognitive decline. *Int Psychogeriatry.* 1994;6:63-8.
28. Olazarán-Rodríguez J, García de la Rocha ML. Trastorno cognitivo asociado a la edad frente a deterioro cognitivo ligero. In Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. *Guías en demencias (revisión 2002).* Barcelona: Masson; 2003. p. 9-13.
29. Ritchie K, Artero S, Touchon J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. *Neurology.* 2001; 9: 37-42.
30. Bozoki A, Giordani B, Heidebrink JL, Berent S, Foster NL. Mild cognitive impairments predict dementia in nondemented elderly patients with memory loss. *Arch Neurol.* 2001; 58: 411-6.
31. Petersen RC. Mild Cognitive Impairment. In: *Dementia. CONTINUUM lifelong learning*
32. Petersen RC, ed. *Mild cognitive impairment: aging to Alzheimer's disease.* New York: Oxford University Press; 2003.p.15-40.
33. Morris JC. The clinical dementia rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology.* 1993;43:2412-14.
34. De Figueiredo JM. Epidemiology of Alzheimer's disease: Research trends in the United States. *Intern J Geriatr Psychiat.* 1993; 8: 59-65.
35. Kasman R. Alzheimer's disease. *N Engl Med.* 1986; 314(15):35-42.
36. Llibre Rodríguez J. Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. *Annals Int Psychiatry.* 1999; (2)3-8.
37. Ernst RL, Hay JW. Economic research on Alzheimer disease: a review of the literature. *Alzheimer Dis Assos Disord.* 1997;11(suppl 6):135-45.
38. Cummings J, Vinters H, Cole G, Khachaturian Z. Alzheimer disease: etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology.* 1998;51(suppl 1):S2-S17.
39. Strittmatter WJ, Roses AD. Apolipoprotein E and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A .*1995;92:4725-7.
40. Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging.* 2000;21:153-60.
41. Terry R, Masliah E, Hansen L. The neuropathology of Alzheimer disease and the structural basis of its cognitive alterations. In: Terry RD, Katzman R, Bick KL, Sisodia SS, eds. *Alzheimer disease.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.p.187-206.
42. Bayer TA, Wirths O, Majtenyi K, Hartmann T, Multhaup G, Beyreuther K, et al. Key factors in Alzheimer's disease: beta-amiloid precursor protein processing, metabolism and intraneuronal transport. *Brain Pthol.* 2001;11:1-11.
43. McKahn Y, Drackman D. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Dept of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology.* 1984;34:939-47.
44. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDTC). *Neurology.* 1992; 42: 473-80.
45. Browler JV. Vascular Cognitive Impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*2005;76(Suppl V):v35-v44.
46. Hachinski VC. Vascular dementia: a radical redefinition. *Dementia.* 1995; 5: 130-2.
47. Hachinski V. Preventable senility: A call for action against the vascular dementias. *Lancet.* 1992; 340: 645-8
48. Knopman DS, Rocca WA, Cha RH, Edland SD, Kokmen E. Incidence of vascular dementia in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *Arch Neurol.* 2002; 59: 1605-10.
49. Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF, et al. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group.* *Neurology.* 2000;54:S10-S15.
50. Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging.* 2000;21:153-60.
51. Launer LJ. Demonstrating the case that AD is a vascular disease: epidemiologic evidence. *Ageing Res Rev* 2002;1:61-77.
52. Chui HC, Mack W, Jackson JE, Mungas D, Reed BR, Tinklenberg J, et al. Clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia: a multi-center study of comparability and inter-rater reliability. *Arch Neurol* 2000;57:191-6.
53. Erkinjuntti T, Ostbye T, Steenhuis R, Hachinski V. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. *N Engl J Med.* 1997; 337: 1667-74.

54. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummins JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology*. 1993;43:250-60.
55. Erkinjuntti T, Bowler JV, De Carli C, Fazekas F, Inzitari D, O'Brien JT, et al. Imaging of static brain lesions in vascular dementia: implications for clinical trials. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999; 13 (Suppl 3): S59-4.
56. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm*. 2000; 59 (Suppl 1): 23-30.
57. Gold G, Bouras C, Canuto A, Bergallo MF, Herrmann FR, Hof PR, et al. Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Am J Psychiatry*. 2002;159:82-7.
58. Knopman D, Parisi JE, Boeve BF, Cha RH, Apaydin H, Salviati A, et al. Vascular dementia in a community-based autopsy study. *Arch Neurol*. 2003;60:159-76.
59. Kalaria RN, Ballard C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999; 13(Suppl. 3): S115-23.
60. Okazaki H, Lipkin LE, Aronson SM. Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1961; 20: 237-44.
61. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB). *Neurology* 1996; 47: 127-34.
62. McKeith IG, Fairbairn A, Perry R, Thompson P, Perry E. Neuroleptics sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ*. 1992; 305: 673-8.
63. Drach L, Steinmetz HE, Wach S, Bohl J. High proportion of dementia with Lewy bodies in the postmortems of a mental hospital in Germany. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997; 12: 301-6.
64. Lindboe CF, Hansen HB. The frequency of Lewy bodies in a consecutive autopsy series. *Clin Neuropathol*. 1998; 17: 204-9.
65. Shergill S, Mullan E, D'Ath P. What is the clinical prevalence of Lewy body dementia?. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1994; 9: 907-12.
66. Imamura T, Hirono N, Hashimoto M, Shimomura T, Tanimukai S, Kazui H, et al. Clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies in a Japanese dementia registry. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999; 10: 210-6.
67. Yamada T, Hattori H, Miura A, Tanabe M, Yamori Y. Prevalence of Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies in a Japanese population. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2001; 55: 21-5.
68. Lennox G. Lewy body dementia. In Rossor MN, ed. *Unusual dementias*. London: Bailliere Tindall; 1992.
69. Cersy SP, Bylsma FW. Lewy bodies and progressive dementia: a critical review and meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*. 1997; 3: 179-84.
70. McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, Ince PG, O'Brien JT, Neill D, et al. Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2000; 54: 1774-9.
71. Hohl U, Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J. Diagnostic accuracy of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol*. 2000; 57: 347-51.
72. Verghese J, Crystal HA, Dickson DW, Lipton RB. Validity of clinical criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 1999; 53: 1974-82.
73. López OL, Litvan I, Catt KE, Stowe R, Klunk W, Kaufer DI, et al. Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Neurology*. 1999; 53: 1292-9.
74. López OL, Hamilton RL, Becker JT, Wisniewski S, Kaufer DI, DeKosky ST. Severity of cognitive impairment and the clinical diagnosis of Alzheimer's disease with Lewy bodies. *Neurology*. 2000; 54: 1780-7.
75. McKeith IG, Perry EK, Perry RH. Report of the second dementia with Lewy body international work-shop: diagnosis and treatment. *Neurology*. 1999; 54 (Suppl 3): 451.
76. Del Ser T, Muñoz DG, Hachinski V. Temporal pattern of cognitive decline and incontinence is different in Alzheimer's disease and diffuse Lewy body disease. *Neurology*. 1996; 46: 682-6.
77. Pick A. Über die Beziehungen der senilen Hirnantropie zur Aphasie. *Prager Medizinische Wochenschrift*. 1892;17:165-7.
78. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998;51:1546-54.
79. Keretsz A, Muñoz D. Pick's disease, frontotemporal dementia, and Pick complex: emerging concepts. *Arch Neurol*. 1998;55:302-4.
80. Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2001;49:425-32.
81. Hutton M. Molecular genetics of chromosome 17 tauopathies [review]. *Ann NY Acad Sci*. 2000;920:63-73.

- 82.Strong MJ, Lomen-Hoerth C, Caselli RJ, Bigio EH, Yang W. Cognitive impairment, frontotemporal dementia, and the motor neuron diseases. *Ann Neurol.* 2003;54(suppl 5):S20-S23.
- 83.Mohr E, Mendis T, Grimes JD. Late cognitive change in Parkinson's disease with an emphasis on dementia. In: Werner WJ, Lang AE, eds. *Behavioral neurology of movement disorders (Advanced Neurology)*. New York: Raven Press Ltd; 1995.p.65-97.
- 84.Litvan I. Parkinsonian features: when are they Parkinson disease?. *JAMA.* 1998;280:1654-1655.
- 85.Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome):report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology.* 1996;47:1-9.
- 86.Wenning GK, Seppi K, Scherfler C, Stefanova N, Puschban Z. Multiple system atrophy. *Semin Neurol.* 2001;21:33-40.
- 87.Osaki Y, Wenning GK, Daniel SE, Hughes A, Lees AJ, Mathias CJ, et al. Do published criteria improve clinical diagnostic accuracy in multiple system atrophy?. *Neurology.* 2002;59:1486-91.
- 88.Grimes DA, Lang AE, Bergeron CB. Dementia as the most common presentation of cortico-basal ganglionic degeneration. *Neurology.* 1999;53:1969-74.
- 89.Litvan I, Grimes DA, Lang AE, Jankovic J, McKee A, Verny M, et al. Clinical features differentiating patients with postmortem confirmed progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Neuro.* 1999;246(suppl 2):II11-II15.
- 90.Evidente VG, Gwinn-Hardy KA, Caviness JN, Gilman S. Hereditary Ataxias. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:475-90.
- 91.Paulson H, Ammache Z. Ataxia and hereditary disorders. *Neurol Clin.* 2001;19:759-82.
- 92.Prusiner SB. Human prion diseases. *Ann Neurol.* 1994;35:385-95
- 93.Billette de Villemour T, Deslys JP, Pradel A, Soubrie C, Alperovitch A, Tardieu M, et al. Creutzfeldt-Jakob disease from contaminated growth hormone extract in France. *Neurology.* 1996;47:690-5.
- 94.Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, et al. Transmission to mice indicate that "new variant" CJD is caused by the BSE agent. *Nature.* 1997;389:498-501.
- 95.Pérez-Martínez DA, De Toledo-Heras M, Saiz-Díaz RA. Demencias reversibles en consulta neurológica extrahospitalaria. *Rev Neurol.* 1999; 29: 425-8.
- 96.Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP. High prevalence of cobalamin deficiency among elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc.* 1992; 40:1197-1204.
- 97.Santos Franco JA, Barquet-Platón EI, Mercado-Pimentel R, Ortiz-Velazquez RI, Cardona-Cabrera S, Otero-Siliceo E. Demencias potencialmente reversibles no quirúrgicas. *Rev Neurol.* 2005; 40 (1): 54-60.
- 98.Fossan G. Dementia Where are we today? *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1998; 115: 1233-5.
- 99.Winokur G, Clayton P. *The medical basis of Psychiatry.* Philadelphia: WB Saunders; 1994.
- 100.Clarfield AM. The reversible dementias: do they reverse?. *Ann Intern Med.* 1988; 109: 476-86.
- 101.Blazer D, Hughes DC, George LK. The epidemiology of dementia in an elderly community population. *Gerontologist.* 1987; 27: 281-7.
- 102.Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1983;17:37-49.
- 103.Adams RD, Fisher CM, Hakim S, Ojemann RG, Sweet WH. Symptomatic occult Hydrocephalus with "normal" cerebrospinal fluid pressure (a treatable syndrome). *N Engl J Med.* 1965;273:117-26.
- 104.Clark EG, Danbolt N. The Oslo study of the natural course of untreated syphilis. *Med Clin North Am.* 1964;48:613-21.
- 105.Blass JP, Gibson GE. Abnormality of thiamine requiring enzyme in Wernicke-Korsakoff syndrome. *N Engl J Med.* 1977;297:1367-70.
- 106.Parkin AJ, Blunden J, Rees JE, Hunkin NM. Wernicke-Korsakoff syndrome of non-alcoholic origin. *Brain Cog.* 1991;15:69-82.