



Capítulo 19/94

Tratado de psiquiatría clínica
Massachusetts General Hospital
2017 - 2018

DEMENCIA

Trabajamos para su tranquilidad...

Demencia

Jennifer R. Gatchel, MD, PhD

Christopher I. Wright, MD, PhD

William E. Falk, MD

Nhi-Ha Trinh, MD, MPH

Puntos clave

Hallazgos clínicos

- En el DSM-IV, la demencia se definía como síndrome con múltiples causas caracterizado por un declive incapacitante de la memoria así como deterioro en al menos otra actividad cortical superior (p. ej., con afasia, apraxia, agnosia o disfunción ejecutiva).
- En el DSM-5, los trastornos cognitivos se clasifican como «trastornos neurocognitivos» y tienen lugar a lo largo de un conjunto de alteraciones cognitivas y funcionales: síndrome confusional, trastornos neurocognitivos leve y mayor, y sus subtipos etiológicos.
- El término «demencia» se usa para señalar ciertos subtipos etiológicos (p. ej., enfermedad de Alzheimer [EA], demencia lobular frontotemporal).

Diagnóstico diferencial

- La evaluación ante una sospecha de demencia o trastorno neurocognitivo mayor incluye anamnesis completa; exploración física, neurológica y psiquiátrica; evaluación de las funciones cognitivas, y estudios analíticos apropiados.

Epidemiología

- La EA representa el 60-80% de todas las demencias y afecta al menos a 5 millones de estadounidenses; sin embargo, en una evaluación exhaustiva hay que tener en cuenta otras etiologías, tanto frecuentes (p. ej., demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy) como infrecuentes (p. ej., demencia frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva).
- La longevidad es el mayor factor de riesgo de la EA, así como de la mayoría de los demás trastornos causantes de demencia, pero otros factores como la vulnerabilidad genética (especialmente en los casos infrecuentes de EA de inicio precoz) y los trastornos vasculares, así como factores del estilo de vida modificables, contribuyen a su prevalencia.

Fisiopatología

- Los modelos animales, los estudios de imagen estructural y funcional, y los avances recientes en las pruebas de imagen y biomarcadores han conducido a un nuevo modelo operativo de una línea continua de alteraciones neuropatológicas en los trastornos causantes de demencia y la EA en especial, con indicios crecientes del estadio preclínico o asintomático, en el que posiblemente ya existan las alteraciones neuropatológicas.

Opciones terapéuticas

- Especialmente con la EA, la atención suele centrarse en la prevención primaria y secundaria y en posibles abordajes curativos basados en nuestro conocimiento creciente.

Perspectiva general

El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5), 5.^a Ed.¹ designa los trastornos cognitivos en un conjunto de deterioro cognitivo y funcional: síndrome confusional, trastornos neurocognitivos leve y mayor, y sus subtipos etiológicos. Se mantiene el término demencia por constancia: se usaba en la cuarta edición (DSM-IV)² para describir un síndrome con deficiencia de la memoria, así como deterioro de al menos otro dominio de las funciones cognitivas superiores (p. ej., afasia [dificultades con cualquier aspecto del lenguaje], apraxia [capacidad reducida de realizar actividades motoras a pesar de que la función motora está indemne], agnosia [alteración del reconocimiento de objetos con función sensitiva indemne] o disfunción ejecutiva [como dificultades para planificar, organizar, secuenciar o abstraer]).

Aunque la demencia se incluye en el término de trastorno neurocognitivo mayor (TNCM), para establecer un diagnóstico de TNCM tiene que haber indicios de deterioro significativo en uno o más dominios cognitivos (atención compleja, funcionamiento ejecutivo, aprendizaje y memoria, lenguaje, cognición perceptiva, motora o social), de acuerdo con lo referido por el individuo, un informante conocedor del paciente o el clínico, así como por medidas objetivas de deterioro cognitivo sustancial en pruebas neuropsicológicas estandarizadas o una evaluación clínica cuantitativa. En la definición se incluyen varios calificadores importantes: el trastorno tiene que constituir un cambio respecto a la situación basal, el funcionamiento social o laboral tiene que estar significativamente alterado, y el deterioro no aparece exclusivamente durante un episodio de síndrome confusional o no puede explicarse por otro trastorno del eje I, como depresión mayor.²

Muchos ancianos refieren problemas de memoria (p. ej., para aprender información o nombres nuevos, o encontrar palabras). En la mayoría de los casos esos fallos son normales. El término deterioro cognitivo leve (DCL) fue acuñado para reconocer una categoría intermedia entre las pérdidas cognitivas normales asociadas al envejecimiento y la demencia. Aunque el DCL se incluyó en el trastorno cognitivo no especificado en el DSM-IV, este grado menos grave de deterioro cognitivo se corresponde más estrechamente con el «trastorno neurocognitivo leve» del DSM-5.² Los criterios diagnósticos son indicios de un declive ligero en las funciones cognitivas de acuerdo con lo referido por el individuo, un informante conocedor del paciente o el clínico, y basados en datos objetivos de declive cognitivo. Calificadores importantes son la ausencia de interferencia en la independencia en las actividades cotidianas y que no aparece exclusivamente durante un episodio de síndrome confusional ni se explica por otro trastorno del eje I. El DCL se caracteriza por un deterioro notable de la memoria u otras funciones cognitivas, comparado con controles de edad equiparable. El DCL es frecuente en los ancianos, aunque las estimaciones varían enormemente según los criterios diagnósticos y métodos de evaluación usados; algunas de las personas con DCL, no todos, progresan a demencia. Según ciertos estudios, es posible que los individuos con DCL progresen a enfermedad de Alzheimer (EA) con una tasa del 10-15% al año. Los factores de riesgo para la conversión de DCL a EA son estado de portador

del alelo E4 del gen de la apolipoproteína E (APOE), gravedad clínica, atrofia cerebral, patrones específicos de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y metabolismo cerebral de la glucosa, y depósito de AB. La identificación de más factores que ponen a las personas en riesgo de progresión del declive cognitivo constituye un área de investigación activa.³

Epidemiología de la demencia

El tipo más frecuente de demencia (60-80% de los casos) es la EA.⁴ De las demencias neurodegenerativas, la siguiente en frecuencia es la demencia por cuerpos de Lewy (DCuL), seguida de la demencia frontotemporal (DFT). La demencia vascular (anteriormente llamada demencia multiinfarto) tiene distintas etiologías; puede aparecer independientemente de la EA, pero las dos se producen concomitantemente con frecuencia. Ciertamente, cada vez somos más conscientes de que la EA se mezcla a menudo con otras causas de demencia. Las demencias asociadas con enfermedad de Parkinson (EP) y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) son mucho menos frecuentes. Por lo difícil que resulta establecer un diagnóstico preciso de los subtipos de demencia en los estudios epidemiológicos y a la luz de los datos neuropatológicos que indican que las alteraciones mixtas son más frecuentes que los subtipos aislados, hay que ser cauteloso a la hora de atribuir la proporción de demencias a los distintos subtipos.⁵

Importancia de la edad de inicio

El inicio de la demencia tiene lugar con más frecuencia entre los 70 y los 90 años, y resulta bastante infrecuente antes de los 40. Tanto la incidencia (número de casos nuevos por año en la población) como la prevalencia (proporción de la población con el trastorno) aumentan notablemente con la edad. Este patrón general se ha observado para la demencia en general y la EA en particular, cuya prevalencia aumenta exponencialmente con la edad, pasando del 3% en personas de 65-74 años a casi el 50% en > 85 años.⁶ Las estimaciones de la prevalencia de demencia varían hasta cierto punto según los criterios diagnósticos usados. La incidencia de demencia de casi todos los tipos aumenta con la edad, de modo que podría afectar al 15% de todas las personas mayores de 65 años y hasta al 45% de los que superan los 80 años. No obstante, la edad máxima de inicio varía ligeramente según la demencia: la DFT y la demencia vascular tienden a aparecer más temprano (p. ej., entre los 60 y los 70 años) y la EA algo después.

La demencia es la causa principal de discapacidad en ancianos y previsiblemente la carga económica de la demencia es enorme. Además, cabe esperar que aumente enormemente con los cambios demográficos previstos. Una proporción sustancial de la carga incrementada recaerá en los países en desarrollo, a medida que una fracción mayor de su población sobreviva hasta la ancianidad. Así, según una estimación, aunque en 2010 había 36,5 millones de personas con demencia en el mundo, se prevé que el número de personas viviendo con esta enfermedad se duplique cada 20 años, y la mayoría de ellos vivirán en países de ingresos intermedios y bajos.⁵ Como la EA y muchos otros trastornos neurodegenerativos tienen un inicio insidioso, la edad de inicio precisa es indeterminada. Sin embargo, la edad aproximada de inicio (es decir, entre 2 y 5 años) resulta crítica desde la perspectiva personal y de salud pública. Puede ofrecer una ventaja importante respecto al

riesgo de enfermedad y la enfermedad. Un retraso suficiente en el inicio sería equivalente a la prevención con un trastorno de inicio tardío. Un inicio tardío también reduciría la carga de la enfermedad al producirse esta en etapas más posteriores de la vida. Desde la perspectiva investigadora, la edad de inicio muestra una relación sólida con los factores de riesgo genéticos, y quizá sea útil como resultado en modelos genéticos y otros modelos causales.

Evaluación del paciente con sospecha de demencia

Los criterios diagnósticos de la demencia exigen que se hayan descartado varios diagnósticos de confusión, especialmente depresión y síndrome confusional. Hay que destacar que un diagnóstico subyacente de demencia puede predisponer al paciente a sufrir síndrome confusional; por este motivo, una vez tratado con éxito este síndrome es necesario profundizar en la evaluación de las deficiencias cognitivas. El síndrome confusional se diferencia de la demencia en varios puntos importantes: su inicio es típicamente agudo o subagudo, la evolución a menudo se caracteriza por fluctuaciones marcadas, y el nivel de conciencia y la atención se encuentran alterados.

La depresión también puede ser difícil de diferenciar de la demencia, especialmente porque los dos diagnósticos coexisten con frecuencia. Además, la depresión por sí misma causa en ocasiones cierto deterioro cognitivo; en esos casos precedería a la EA en varios años. Ciertas características (como inicio más agudo, escasa motivación, negatividad prominente y antecedentes familiares sólidos de trastornos afectivos) hablan a favor de un diagnóstico de depresión.

Establecer una etiología precisa de la demencia ([cuadro 19-1](#)) siempre que sea posible permite un tratamiento más centrado y una valoración precisa del pronóstico. Aunque las causas reversibles se encuentran en menos del 15% de los casos nuevos, un diagnóstico puede ayudar al paciente y su familia a conocer lo que les depara el futuro y hacer los planes personales, médicos y económicos adecuados.

Cuadro 19-1 Etiología de la demencia y del trastorno neurocognitivo mayor y leve

Vascular

Accidente cerebrovascular, hematoma subdural crónico, encefalopatía postanóxica, enfermedad difusa de la sustancia blanca

Infeciosa

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), neurosífilis, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LEMP), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), tuberculosis (TB), sarcoidosis, enfermedad de Whipple

Neoplásica

Carcinoma primario o metastásico, síndrome paraneoplásico

Degenerativa

Enfermedad de Alzheimer (EA), demencia frontotemporal (DFT), demencia por cuerpos de Lewy (DCuL), enfermedad de Parkinson (EP), parálisis supranuclear progresiva (PSP), degeneración multiorgánica, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), degeneración corticobasal (DCB), esclerosis múltiple (EM)

Inflamatoria

Vasculitis

Endocrina

Hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, síndrome de Cushing, hipo-/hiperparatiroidismo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática

Metabólica

Deficiencia de tiamina (encefalopatía de Wernicke), deficiencia de vitamina B₁₂, defectos enzimáticos hereditarios

Tóxica

Alcoholismo crónico, efectos de drogas/fármacos, metales pesados, demencia dialítica (aluminio)

Traumática

Demencia pugilística

Otras

Hidrocefalia con presión normal (HPN), hidrocefalia obstructiva

Nunca hay que obtener la anamnesis exclusivamente del paciente; los familiares u otras personas que hayan observado al paciente son informadores esenciales para lograr una anamnesis precisa. Con frecuencia el paciente no refiere deficiencias, habitualmente porque no es consciente de ellas (anosognosia). Lo ideal es entrevistar a los familiares sin el paciente delante para que puedan ser lo más sinceros posible.

En la anamnesis hay que determinar la naturaleza de la presentación inicial, evolución de la enfermedad y signos y síntomas asociados (incluidos los psiquiátricos o conductuales). Estas áreas son importantes para determinar la etiología de la enfermedad (p. ej., detectar el inicio brusco característico de la demencia vascular a diferencia del inicio gradual de la EA).

La revisión por aparatos debe ser extensa y tiene que incluir preguntas sobre alteraciones del sueño y la marcha, caídas, problemas sensitivos, traumatismo craneal e incontinencia. Inquirir por todos los antecedentes médicos puede poner de manifiesto factores de riesgo de accidente cerebrovascular o de otras causas neurológicas o médicas generales de dificultades cognitivas. La historia psiquiátrica puede apuntar a enfermedades concomitantes (como

depresión o alcoholismo), especialmente si existen episodios previos de enfermedad psiquiátrica.

Hasta un tercio de los casos de deterioro cognitivo pueden estar causados al menos parcialmente por efectos de medicamentos; algunos culpables frecuentes son anticolinérgicos, antihipertensores, varios psicotrópicos, sedantes-hipnóticos y opiáceos. Cualquier fármaco será sospechoso si su primera prescripción y el inicio de los síntomas guardan una relación temporal.

Los antecedentes familiares resultan útiles a veces para determinar el tipo de demencia, como expondremos más adelante. La historia social y laboral es útil para valorar la inteligencia premórbida y educación, cambios en el nivel de funcionamiento del paciente, y posibles factores de riesgo ambientales.

La exploración física general resulta esencial, prestando especial atención al sistema cardiovascular. Los hallazgos físicos también pueden indicar causas endocrinas, inflamatorias e infecciosas. Una exploración neurológica completa (incluida la valoración de los pares craneales, la función motora y sensitiva, los reflejos tendinosos profundos y la función cerebelosa) puede poner de manifiesto hallazgos focales indicativos de demencia vascular o de otro trastorno neurodegenerativo, como EP. Es importante evaluar la agudeza visual y la audición porque es posible que revele pérdidas capaces de enmascarar o agravar el deterioro cognitivo.

La exploración psiquiátrica puede revelar indicios de síndrome confusional, depresión o psicosis. Con la evaluación formal del estado mental, por ejemplo, con pruebas como el minexamen del estado mental de Folstein (MMSE; v. [tabla 2-1](#))⁷ y otras pruebas cognitivas ([tabla 19-1](#)), la constatación de ciertos hallazgos, además de la puntuación global, permite seguir en el tiempo las funciones cognitivas.

Tabla 19-1

Exploración complementaria del estado de pacientes con demencia

Área	Prueba
Memoria	Recuerde un nombre y una dirección: «Juan Pérez, calle del Mercado 42, Barcelona»
	Recuerde tres palabras infrecuentes: «tulipán, paraguas, temor»
Lenguaje	Denominación de partes: «bata: solapa, manga, puño; reloj: correa, esfera, cristal»
	Órdenes complejas: «Antes de señalar la puerta, señale el techo»
	Lista de palabras: «En 1 min, dígame todos los animales que se le ocurran»
Praxis	«Muéstreme cómo untaría una rebanada de pan»
Visoespacial	«Dibuje la esfera de un reloj con sus números y coloque las manecillas para que marquen las once y diez»

Área	Prueba
Abstracción	«¿Qué tienen en común un plátano y una manzana?»
	«¿En qué se diferencian un canal y un río?»
	Interpretación de refranes

Los estudios analíticos deben incluir hemograma, y concentraciones de vitamina B₁₂ y folato, velocidad de sedimentación, electrolitos, glucosa, homocisteína, nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina, así como pruebas de función tiroidea y hepática (v. [capítulo 3](#)). También resulta útil la determinación de las concentraciones de colesterol y triglicéridos. El panel inicial debería incluir asimismo la serología de sífilis. La tomografía computarizada (TC) del encéfalo, sin contraste, resulta útil además para identificar hematomas subdurales, hidrocefalia, accidentes cerebrovasculares y tumores.

Están indicadas otras pruebas si el estudio inicial es negativo, ante la sospecha de un diagnóstico concreto o si la presentación es atípica ([tabla 19-2](#)). Esas pruebas resultan especialmente importantes en pacientes jóvenes con avance rápido de la demencia o una presentación inusual. Las pruebas neuropsicológicas pueden ser bastante útiles, y son esenciales en casos en que las deficiencias del paciente sean leves o difíciles de caracterizar. Las herramientas de evaluación más breves, como el MMSE, tienen una baja sensibilidad y especificidad para la demencia, especialmente en pacientes inteligentes o de nivel académico alto. Esas pruebas por lo general tampoco valoran las funciones ejecutivas ni la praxis.

Tabla 19-2

Estudios analíticos complementarios

Cuál	Cuándo	Por qué
Pruebas neuropsicológicas	Las deficiencias del paciente son leves o difíciles de caracterizar	La sensibilidad del MMSE para la demencia es escasa, especialmente en pacientes con nivel educativo alto o inteligentes (que pueden compensar las deficiencias)
Punción lumbar (con análisis habitual y citología)	Cáncer conocido o sospechado, inmunodepresión, sospecha de infección o vasculitis del SNC, hidrocefalia en la TC, evolución rápida o atípica	Búsqueda de infección, presión elevada, proteínas anómalas
RM con gadolinio; EEG	Hallazgos atípicos en la exploración neurológica; sospecha de encefalopatía tóxica-metabólica, crisis parciales complejas,	Más sensible que la TC para tumores, accidentes cerebrovasculares

Cuál	Cuándo	Por qué
	enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)	Búsqueda de ralentización difusa (encefalopatía) o actividad epiléptica focal
Pruebas del VIH	Factores de riesgo o infecciones oportunistas	Hasta el 20% de los pacientes con infección por el VIH desarrollan demencia, aunque no es habitual que esta sea el signo inicial
Determinación de metales pesados; evaluación en busca de enfermedades de Wilson o autoinmunitarias	Indicada por anamnesis, exploración física, hallazgos o analíticos	Puede ser reversible

EEG, electroencefalograma; MMSE, miniexamen del estado mental; RM, resonancia magnética; SNC, sistema nervioso central; TC, tomografía computarizada.

Otras pruebas diagnósticas complementan la evaluación inicial si están indicadas. La resonancia magnética (RM) del encéfalo es más sensible para el accidente cerebrovascular reciente y debe plantearse cuando se detectan signos focales en la exploración neurológica; además, la RM puede identificar lesiones no aparentes en la exploración física, de modo que siempre tiene que plantearse si el diagnóstico es incierto. El electroencefalograma (EEG) se usaría para detectar encefalopatía tóxico-metabólica, crisis parciales complejas o ECJ. La punción lumbar (PL) está indicada si se sospecha cáncer, infección del sistema nervioso central (SNC), hidrocefalia o vasculitis. Las pruebas del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) están indicadas en los pacientes con los factores de riesgo apropiados, porque hasta el 20% de los pacientes con infección por el VIH desarrollan demencia, aunque esta es infrecuente como signo inicial. La determinación de metales pesados, así como las pruebas en busca de enfermedad de Lyme, de Wilson y autoinmunitarias, debería reservarse para los pacientes con sospecha de estas etiologías.

Enfermedad de Alzheimer

Descripción breve

La EA es un trastorno encefálico irreversible y progresivo que priva a quienes la padecen de su memoria y funcionamiento físico y mental global; en última instancia provoca la muerte.

Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer

La EA es la causa más frecuente de demencia: afecta al menos a 5,3 millones de estadounidenses y a cerca de 33,9 millones de personas en todo el mundo.^{8,9} Se prevé que la prevalencia del trastorno se triplique en los próximos 40 años por el aumento de la esperanza

de vida, y en 2050 la prevalencia podría llegar a más de 13,5 millones de casos solo en EE. UU.⁸ Actualmente, la EA es la sexta causa de muerte en adultos en EE. UU. En 2013, los costes directos de la atención a personas con EA se estiman en 203.000 millones de dólares, y se ha calculado que esta cifra llegará a 1,2 billones de dólares en 2050 (en dólares actuales).⁹ El sexo femenino conlleva un riesgo mayor, incluso si se tienen en cuenta las diferencias de longevidad, pero parte de la diferencia se compensa por el riesgo más alto de demencia vascular en los hombres. Muchos factores de riesgo (excepto el sexo masculino), como diabetes, hipertensión, aterosclerosis, tabaquismo, hipercolesterolemia y fibrilación auricular elevan el riesgo de EA además del riesgo de demencia vascular, pero los mecanismos son inciertos.¹⁰ Los antecedentes de traumatismo craneal (grave, con pérdida de conocimiento) también aumentan el riesgo de EA, mientras que la educación, la complejidad del trabajo, el estilo de vida comprometido y el ejercicio tienen efectos protectores.¹¹ Sin duda, muchos estilos de vida modificables podrían contribuir al desarrollo de EA y otras demencias. Barnes y Yaffe,⁸ al calcular el riesgo atribuible a la población de siete factores del estilo de vida, encontraron que en EE. UU. la inactividad física, la depresión, el tabaquismo y la hipertensión en la mediana edad tenían la máxima correlación con riesgo de EA. Otro factor de riesgo modificable es el efecto de los trastornos del sueño asociados a la respiración; las mujeres con este cuadro tienen el doble de riesgo de desarrollar demencia que aquellas sin el trastorno de la respiración. El efecto de la dieta, sin embargo, es más controvertido; no hay indicios suficientes que respalden la asociación entre una dieta concreta y desarrollo de EA.¹¹

Fisiopatología

En su caso inicial de 1907 Alois Alzheimer identificó en la autopsia acúmulos de células nerviosas anómalas y fibras en la corteza cerebral usando lo que entonces era un método nuevo de tinción con plata. Estos hallazgos, considerados las lesiones neuropatológicas distintivas de la EA, se conocen como ovillos neurofibrilares (ONF) y placas neuríticas (PN) (fig. 19-1). Se cree que la proteína β -amiloide, presente en su forma soluble en el encéfalo y además un componente fundamental de las placas, ocupa una posición central en la fisiopatología de la enfermedad, quizá por neurotoxicidad directa.¹² Los ONF se encuentran en las neuronas y están compuestos principalmente por proteínas anómalas del citoesqueleto (como tau hiperfosforilada), que podrían ser tóxicas también para las neuronas y contribuir a la fisiopatología de la EA.^{13,14}

Figura 19-1 Placas y ovillos en la enfermedad de Alzheimer. PN, placas neuríticas; *, ovillos neurofibrilares.

Sin embargo, los mecanismos por los cuales las alteraciones de tau y la β -amiloide median la muerte y disfunción neuronal siguen siendo preguntas importantes sin respuesta y áreas de investigación activa. Dos métodos propuestos de toxicidad mediada por tau son toxicidad de los ONF y anomalías de conformación de los ovillos, incluido un proceso de diseminación a lo largo de múltiples regiones encefálicas, en el que la tau anómala catalizaría la formación de más tau anómala en otras células mediante un proceso similar al de los priones.¹¹ La β -amiloide soluble y difusible tal vez cause citotoxicidad y sinaptotoxicidad, mientras que las placas amiloides servirían de reservorios, secuestrando oligómeros solubles.¹¹

Genética de la enfermedad de Alzheimer

Antes de intentar identificar los genes específicos se emplean estrategias epidemiológicas para buscar indicios de que los factores genéticos están implicados en la etiología de la enfermedad. En la EA existen múltiples líneas de datos científicos que respaldan la participación de los factores genéticos. Los familiares de primer grado de los pacientes con EA tienen un riesgo del doble o el triple de desarrollar EA, a menudo a una edad similar, lo que puede causar intranquilidad a las personas de mediana edad que cuidan a padres ancianos con EA. El estudio de las familias con EA no revela por lo general un patrón de herencia claro, aunque algunas pocas familias, típicamente con inicio precoz, tienen una herencia autosómica dominante, en la cual se observa la enfermedad en aproximadamente la mitad de los hijos de cada generación, y un hijo afectado tiene típicamente un progenitor afectado. Los estudios con gemelos se usan para examinar si el riesgo aumentado en las familias se debe a factores genéticos. En la EA, los gemelos monocigóticos (que comparten todos sus genes) muestran típicamente una mayor concordancia que los dicigóticos (que solo comparten la mitad, como hermanos sin más). No obstante, los gemelos monocigóticos no comparten uniformemente el diagnóstico de EA, y su edad de inicio puede variar en 10 años o más.

En el contexto de la investigación genética suele separarse la EA de inicio precoz de la EA de inicio tardío, según la edad de comienzo a los 60 o a veces a los 65 años. La EA de inicio precoz es familiar con más probabilidad; la mayoría de las familias con herencia autosómica dominante tienen un inicio precoz. No obstante, la EA de inicio tardío también se produce en familias, y los estudios de gemelos y familias respaldan asimismo la implicación de los genes en la EA de inicio tardío.¹⁵ Estos hallazgos en familias y gemelos se mantienen, a pesar de controlar el gen conocido de la EA de inicio tardío APOE.

Se han identificado tres genes como causantes de EA de inicio precoz de forma autosómica dominante. Aunque estos genes tienen un impacto limitado en la salud pública, resultan catastróficos para las familias afectadas. Estos genes de inicio precoz probablemente expliquen la mitad de los casos de EA que aparecen antes de los 60 años. Y además han contribuido sobremanera a nuestro conocimiento de la fisiopatología de la EA y al desarrollo de estrategias terapéuticas prometedoras. El primero en descubrirse fue el gen de la proteína precursora del amiloide (APP) en el cromosoma 21; hay 26 mutaciones que afectan a 72 familias. La edad de inicio para estas mutaciones del APP varía, y se ve modificada por el genotipo de APOE. El siguiente en ser descubierto fue la presenilina 1 (PSEN1) en el cromosoma 14. Hay 156 mutaciones de PSEN1 que afectan a 342 familias; muchas han sido encontradas en una sola familia, fenómeno a menudo denominado «genéticamente privado». Las mutaciones de PSEN1 se asocian con una edad de comienzo en la cuarentena y cincuentena; estas mutaciones no son modificadas por el genotipo de APOE. Aunque globalmente es bastante infrecuente, el PSEN1 subyace a la gran mayoría de las EA de inicio precoz autosómicas dominantes. También se han observado mutaciones de PSEN1 en casos de EA no familiar de inicio precoz. El último gen de inicio precoz es la presenilina 2 (PSEN2) en el cromosoma 1. Se han descrito 10 mutaciones que afectan a 18 familias. La edad de inicio es bastante variable, llegando al intervalo de la EA de inicio tardío, y se ve modificado por el genotipo de APOE.¹⁶

Además de estos genes, se han identificado factores genéticos que confieren un riesgo mayor; el gen de riesgo frecuente más potente APOE. Más que un gen determinista como los otros

tres, el APOE es un gen de susceptibilidad que aumenta el riesgo de EA sin causar la enfermedad y contribuye al 40-60% de los casos. El APOE tiene tres alelos, 2, 3 y 4, que guardan una relación compleja con el riesgo de EA y enfermedad cardiovascular; el alelo 2 reduce el riesgo de ambos trastornos y aumenta la longevidad, y el alelo 4 aumenta el riesgo y disminuye la longevidad. El efecto de APOE-4 varía según la edad; es más marcado entre los 60 y los 70 años, y cae sustancialmente después de los 80 o los 90 años. El APOE parece actuar principalmente modificando la edad de inicio, que es menor en aquellos con dos copias del alelo de riesgo, e intermedia en los que tienen una. El efecto de APOE es aparentemente más fuerte en mujeres y blancos, lo que podría relacionarse con su riesgo menor de enfermedad cardiovascular.

Aunque APOE-4 sigue siendo el polimorfismo de riesgo más importante, se han confirmado 10 genes de riesgo más, como PICALM y BIN1 (implicados en la clasificación de proteínas), CLU (proteína apolipoproteína J de unión al amiloide), CR1 (receptor del complemento), CD2AP (gen adaptador) y TOMM40 (translocasa de la membrana mitocondrial externa), entre otros.¹⁷ Los futuros trabajos con secuenciación de exomas de todo el genoma además del uso de células madre pluripotentes inducidas derivadas de pacientes con EA familiar o esporádica resultan prometedores para aumentar nuestro conocimiento sobre la patogénesis molecular de la EA.¹⁷

Los pacientes preguntan a menudo sobre su riesgo de EA basado en los antecedentes familiares. Lo mejor es derivar a aquellos con herencia autosómica dominante a consejo genético, idealmente en un centro de investigación de la EA, o a un genetista local. Hay pruebas genéticas comercializadas para PSEN1, cuya implicación es probable cuando hay antecedentes familiares autosómicos dominantes y la edad de inicio es de 50 años o menor. Puede usarse para confirmar el diagnóstico y predecir el inicio de la enfermedad, pero se añaden complejos asuntos logísticos y éticos.¹⁸ Actualmente, las pruebas genéticas para los demás genes de inicio precoz solo están disponibles en la investigación. A los pacientes sin esos antecedentes se les puede informar que hay un riesgo mayor de EA en familiares de primer grado. No obstante, tienen que saber que este aumento es discreto y que la edad de inicio tiende a estar correlacionada en las familias. Las pruebas genéticas de APOE pueden usarse como complemento del diagnóstico, pero apenas contribuyen al mismo. No se recomiendan para la valoración del riesgo futuro porque carecen del valor predictivo suficiente a nivel individual. Muchos ancianos normales tienen un alelo APOE-4, y muchos pacientes con EA carecen de este.

Características clínicas y diagnóstico

El perfil clínico típico de la EA es la pérdida de memoria progresiva. Otras características clínicas cognitivas frecuentes son deterioro del lenguaje, deterioro de la capacidad visoespacial y deterioro del funcionamiento ejecutivo. Es posible que los pacientes no sean conscientes de sus deficiencias cognitivas, pero no es siempre así. Pueden dar señales de olvidar conversaciones, tener problemas con la economía doméstica, estar desorientados en tiempo y lugar, y perder objetos con frecuencia. Además de las características cognitivas, varios síntomas neuropsiquiátricos son frecuentes en la EA, incluso en sus fases clínicas más leves.¹⁹ En especial, la irritabilidad, la apatía y la depresión son características iniciales frecuentes, mientras que la psicosis (delirios y alucinaciones) se produce más a menudo en etapas posteriores de la enfermedad.

De acuerdo con los criterios diagnósticos originales de la EA, el diagnóstico definitivo requería indicios de demencia, y también se basaba en hallazgos en la necropsia de una distribución y número específico de sus lesiones encefálicas características (ONF y PN). Las evaluaciones clínicas detalladas (por psiquiatría, neurología y neuropsicología) junto con los métodos de neuroimagen estructural y funcional tenían una tasa de concordancia elevada con la enfermedad demostrada por autopsia. Los estudios de neuroimagen estructural (como RM o TC) muestran típicamente atrofia en los lóbulos temporales mediales, así como en la convexidad parietal bilateralmente ([fig. 19-2](#)). Las pruebas de imagen funcional de la función encefálica o el flujo sanguíneo en reposo (p. ej., tomografía por emisión de positrones [PET] o TC por emisión de fotón único [SPECT]) muestran hipoperfusión o hipoactividad parietotemporal ([fig. 19-3](#)).

Figura 19-2 RM axial de la atrofia en la enfermedad de Alzheimer. *, atrofia temporal y parietal.

Figura 19-3 Hipoactividad parietotemporal en la enfermedad de Alzheimer. *, regiones de hipoactividad.

Sin embargo, avances recientes de la investigación en las áreas de neuroimagen y biomarcadores han conducido a la reconceptualización de la EA como una línea continua, con una serie progresiva de alteraciones biológicas que se corresponden con los estadios preclínicos y clínicos progresivamente más graves de la enfermedad.²⁰ Estas alteraciones, algunas de las cuales pueden medirse mediante los biomarcadores de EA, comienzan en personas cognitivamente normales, progresan en aquellos con DCL y se acumulan en la demencia. Los avances en análisis del LCR, neuroimagen y otros biomarcadores nos ofrecen actualmente la capacidad de detectar signos del proceso fisiopatológico de la EA in vivo.²¹ Algunos biomarcadores prometedores son medición mediante RM de la atrofia en el hipocampo y otras regiones encefálicas afectadas por la EA, determinaciones con PET del hipometabolismo de la glucosa en las regiones encefálicas afectadas por la EA, y mediciones en LCR de β -amiloide junto con tau total y tau fosforilada.²¹ Sin duda, los datos científicos crecientes de cohortes con riesgo genético y ancianos clínicamente normales indican que la fisiopatología de la EA comienza años o incluso décadas antes del diagnóstico de demencia clínica.²⁰

De acuerdo con estos avances, el International Working Group del National Institute on Aging (NIA) y la Alzheimer's Association propusieron en 2011 criterios actualizados para el diagnóstico de EA y DCL, además de criterios de investigación dirigidos a clarificar los estadios preclínicos de la EA.²⁰ Estos nuevos criterios reflejan un mejor conocimiento de la evolución clínica y fisiopatología: tienen en cuenta que el deterioro de la memoria puede no ser una característica clínica clave, otras etiologías potenciales (DCuL, demencia vascular y DFT), así como alteraciones mixtas.²⁰ Los nuevos criterios de investigación, sin embargo, se centran en definir estadios preclínicos de la enfermedad basados en biomarcadores y pruebas genéticas. Los objetivos de los criterios de investigación son arrojar luz sobre los factores que influyen en la progresión a los estadios clínicos de la EA, al mismo tiempo que evalúan tratamientos prometedores de la EA en los estadios preclínicos, cuando es posible que sean más eficaces. Muy importante, estos criterios de investigación, así como las pruebas de imagen de amiloide y otros biomarcadores de EA, aún no se recomiendan para uso en la

práctica clínica en este momento;^{20,21} esto podría tener lugar en el futuro, cuando estos biomarcadores se evalúen en distintas poblaciones a lo largo del tiempo.

Diagnóstico diferencial

En la EA, al igual que en las demás demencias, es importante descartar causas potencialmente estables o reversibles de disfunción cognitiva o de otras enfermedades encefálicas que podrían manifestarse por demencia (v. [cuadro 19-1](#)). Aparte de esto, las características clave son inicio insidioso, progresión gradual y un patrón característico de deficiencias, especialmente problemas precoces prominentes en la memoria a corto plazo.

Tratamientos

Las estrategias conductuales, incluidas las claves ambientales, como reorientación en el entorno con la ayuda de un reloj y calendario pueden ser tranquilizadoras para el paciente. Además, hay que hacer hincapié en la comunicación clara con estas personas, como hacer que el contenido de la comunicación sea siempre sencillo y al grano, y hablar con claridad y el volumen necesario, ya que la hipoacusia es frecuente en ancianos. Para aquellos pacientes que se angustian fácilmente o los psicóticos, tranquilizarles y distraerles son estrategias que pueden calmarlos.

La reconceptualización de la EA en una línea continua de deterioro neuropatológico y clínico, y la identificación de la EA preclínica mediante estudios de biomarcadores han conducido a un cambio de foco hacia la intervención con posibles tratamientos modificadores de la enfermedad en los primeros estadios de la EA.²¹ Esa intervención precoz en personas asintomáticas antes de que aparezcan alteraciones clínicas o de biomarcadores se denomina prevención primaria y ha resultado eficaz en otras enfermedades crónicas.²² En ese campo, los tipos generales de intervención son reducción del riesgo para el público general, prevención en aquellos con mutación o enfermedad preclínica, y tratamiento dirigido a retrasar la progresión de los signos y síntomas clínicos.²² Posibles medidas preventivas son control del peso y ejercicio, así como normalizar la presión arterial, la glucemia y el colesterol, que se han asociado con riesgo no solo de EA, sino también de otros trastornos neurocognitivos mayores.¹⁰ Hasta ahora, los estudios de EA basados en la reducción de factores de riesgo específicos, como el colesterol, no ralentizaron la progresión en el estadio sintomático de la enfermedad. No obstante, esta sigue siendo un área de investigación activa. La farmacoterapia actual de la EA ([tabla 19-3](#)) se ocupa de los síntomas y de la patogenia de la EA, y consiste principalmente en inhibidores de la colinesterasa y antagonistas del receptor de NMDA. La EA se ha relacionado con una deficiencia de acetilcolina (ACh). Tres de los cuatro fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) usados actualmente para tratar la EA están diseñados para impedir la degradación de ACh, aumentando así las concentraciones de este neurotransmisor en el hipocampo y la neocorteza, áreas encefálicas importantes para la memoria y otros síntomas cognitivos. Estos inhibidores de la colinesterasa son donepecilo, rivastigmina y galantamina. Todos ellos han demostrado que ralentizan la progresión de la EA al estabilizar las funciones cognitivas y el comportamiento, la participación en las actividades de la vida diaria (AVD) y el funcionamiento global en la EA leve y moderada, al mejorar las funciones cognitivas en pacientes con EA moderada y grave, retrasar la institucionalización, y reducir los costes sanitarios y la carga del cuidador

en pacientes con EA.²³ No obstante, los efectos son discretos y no resultan aparentes en algunas personas.

Tabla 19-3

Farmacoterapia aprobada por la FDA para la enfermedad de Alzheimer

Inhibidores de la colinesterasa	Donepecilo
	Rivastigmina
	Galantamina
Normaliza el glutamato	Memantina

FDA, Food and Drug Administration.

Hay que tener en cuenta ciertas propiedades farmacocinéticas cuando se prescriben estos medicamentos: el donepecilo y la galantamina de liberación prolongada se administran una vez al día, mientras que la galantamina y la rivastigmina se pautan dos veces al día; la rivastigmina en especial debe administrarse con las comidas para reducir los efectos secundarios digestivos. Efectos secundarios frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea, insomnio o sueños vívidos, cansancio, calambres musculares, incontinencia, bradicardia y síncope. Los datos también indican que debería instaurarse un inhibidor de la colinesterasa en cuanto sea aparente el diagnóstico de EA y que el tratamiento hay que mantenerlo en los estadios graves de la enfermedad, siempre que la medicación se tolere bien.²⁴ Un número cada vez mayor de estudios están investigando la eficacia potencial de introducir el tratamiento en el estadio de DCL; aunque hasta la fecha los estudios no han sido positivos, las intervenciones con estos y otros fármacos en la EA preclínica y el DCL siguen siendo áreas de investigación activa.

Otro fármaco, la memantina, ha demostrado ser eficaz en pacientes con formas más graves de EA. La memantina normaliza las concentraciones de glutamato, un neurotransmisor implicado en el aprendizaje y la memoria, que en cantidades excesivas se cree que contribuye a la neurodegeneración. La memantina se ha usado junto con inhibidores de la colinesterasa para lograr una eficacia mayor con vistas a ralentizar la progresión de la EA. Sus efectos secundarios frecuentes son mareo, agitación, cefalea y confusión. En pacientes con EA de moderada a grave que estaban recibiendo donepecilo, los asignados a continuar con este fármaco tuvieron menos declive cognitivo que los asignados a suspender el medicamento, y la combinación de donepecilo y memantina no confería beneficios adicionales respecto al donepecilo exclusivamente.²⁵

Antes de la iniciación del tratamiento farmacológico para los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (apatía, depresión, ansiedad, agresividad/agitación, psicosis, trastorno del sueño y desinhibición/perseverancia), hay que estudiar minuciosamente la presencia de posibles problemas médicos que agraven el cuadro (p. ej., infección de orina) o desencadenantes ambientales y resolverlos. No obstante, la irritabilidad y los síntomas depresivos han sido tratados eficazmente con antidepresivos (p. ej. inhibidores selectivos de

la recaptación de serotonina [ISRS]). La elección del fármaco se basa principalmente en los efectos secundarios de cada uno.

No hay medicamentos aprobados específicamente por la FDA para las manifestaciones neuropsiquiátricas de la EA. Sin embargo, en la evolución de la enfermedad aparecen con frecuencia síntomas neuropsiquiátricos (como agitación, agresividad y psicosis) y pueden precisar tratamiento con antipsicóticos o eutimizantes. La experiencia clínica indica que los antipsicóticos de segunda generación o atípicos (p. ej., olanzapina, quetiapina, risperidona y aripiprazol) son preferibles a los convencionales más antiguos que tienen más probabilidades de producir síntomas extrapiramidales (SEP) (como parkinsonismo y distonías). Una revisión reciente comparó los estudios de antipsicóticos atípicos usados para el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos en la demencia y concluyó que la olanzapina y la risperidona lograban los mejores datos científicos de eficacia, aunque los efectos eran discretos.²⁶ Por otra parte, un estudio clínico reciente apuntaba a que estos y otros antipsicóticos podrían ser apenas mejores que el placebo.²⁷

Aunque estos fármacos tal vez funcionen bien si se usan con buen criterio, las comunicaciones de un aumento pequeño pero estadísticamente significativo del riesgo de acontecimientos adversos cerebrovasculares y de muerte han conducido a una alerta de la FDA sobre el uso de los antipsicóticos atípicos en ancianos con demencia. El potencial de un riesgo mayor de acontecimientos adversos graves es preocupante y el cociente riesgos/beneficios del uso de antipsicóticos sigue siendo controvertido: los clínicos deben sopesar el riesgo frente a los posibles beneficios de estos fármacos con los pacientes y sus familiares.

Por lo general, esos fármacos solo deben usarse en caso necesario. La psicosis en particular no precisa tratamiento a menos que provoque comportamientos peligrosos, cause angustia al paciente o resulte disruptiva a la familia y otros cuidadores. Si se usan estos medicamentos en esta población, se aconseja elegir dosis bajas y subirlas despacio. Una vez controlados los síntomas diana, es prudente considerar la suspensión gradual de la medicación tras 2-3 meses para determinar si es necesario el tratamiento a largo plazo. No hay duda de que, con el tratamiento a más largo plazo, los beneficios no son tan claros y los riesgos de resultados adversos graves aumentan. Otras consideraciones terapéuticas son optimizar las intervenciones conductuales, retirar medicamentos perjudiciales, reducir la ingesta excesiva de alcohol y promover un sueño reparador con el diagnóstico y tratamiento de la apnea del sueño subyacente.

Medidas de apoyo y abordaje a largo plazo

Dado que la EA es una enfermedad crónica y progresiva que carece de tratamientos modificadores de la enfermedad o curativos, como todas las demencias descritas más adelante, genera una carga significativa para el paciente, su familia y el sistema sanitario. Considerar precozmente el cuidado domiciliario presta un apoyo esencial al paciente y la familia. Esto puede consistir en un auxiliar sanitario en el domicilio, comidas preparadas o visitas del personal de enfermería. Las actividades estructuradas fuera del hogar, como centro de día de adultos o programas de ejercicio, también son importantes. Aunque resulta difícil para pacientes y familias, es crucial plantearse las necesidades futuras mientras el paciente se encuentra en los estadios iniciales de la enfermedad. Esto incluye considerar las

previsiones domiciliarias y de asistencia externa (p. ej., hogar asistido o centro especializado).⁴

Pronóstico

Los pacientes que completan toda la evolución de la enfermedad pueden sobrevivir de 10 a 20 años. Sin embargo, muchos fallecen en los estadios iniciales o intermedios.

Los tratamientos actuales de la EA no aumentan la supervivencia ni detienen definitivamente la progresión de la enfermedad. No obstante, están por llegar varios tratamientos prometedores. Estos tratamientos potenciales se ocupan del estrés oxidativo así como de la inhibición de enzimas (p. ej., la γ -secretasa que produce β -amiloide) o de retirar β -amiloide del encéfalo (mediante compuestos inmunológicos, como vacunas de β -amiloide o perfusiones de anticuerpos). Los inhibidores de la secretasa, en las primeras fases de desarrollo, se dirigen a las enzimas secretasas implicadas en la creación del β -amiloide.²⁸

Una vacuna dirigida a la proteína β -amiloide lleva varios años de desarrollo. La inmunoterapia con la vacuna AN-1792 en el modelo de ratón transgénico para EA reducía las placas de amiloide.²⁹ El estudio clínico de esta vacuna en pacientes con EA leve o moderada fue suspendido cuando el 6% de los pacientes desarrollaron meningoencefalitis subaguda.³⁰ Actualmente se están realizando muchos estudios clínicos de inmunización pasiva con anticuerpos anti-AB, así como Ig i.v., además de la investigación de las vacunas de ADN. Los estudios de anticuerpos en curso de la EA incluyen solanezumab en la EA leve, crenezumab en la EA leve y moderada, y BAN 2401 en el DCL y la EA leve.

Los compuestos de consolidación de la memoria en desarrollo están diseñados para facilitar la creación de recuerdos a largo plazo. Una estrategia aumenta las concentraciones de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), que ayuda a establecer recuerdos a largo plazo al transportar señales a proteínas del interior de las células cerebrales. Otro combate los olvidos asociados a la edad disparando las concentraciones de CRB, otra proteína que ayuda a establecer recuerdos a largo plazo. Las ampaquinas, actualmente en estudios de fase II, han resultado prometedoras para normalizar la actividad del glutamato mediante su unión al receptor de AMPA, y por tanto aumentando el voltaje de las señales eléctricas que se desplazan entre células cerebrales. Además, aumentan la producción del factor de crecimiento nervioso (NGF), una proteína natural que se cree que previene la muerte de células encefálicas y estimula la función celular en las áreas del encéfalo implicadas en la memoria. Otras estrategias para el desarrollo de fármacos frente a la demencia son alimentos nutraceuticos/médicos, tratamientos basados en neurotransmisores (como los expuestos), fármacos moduladores de la glía, dianas metabólicas y mitocondriales (antioxidantes: vitaminas C y E, coenzima Q₁₀) y estrategias de modulación de tau y antiovillos (estabilizadores de microtúbulos, inhibidores de la cinasa e inmunoterapias).

Demencia por cuerpos de Lewy

Definición

La DCuL es una enfermedad encefálica progresiva que cursa con deterioro cognitivo, conductual y motor similar al observado en la EP.

Epidemiología y factores de riesgo

La DCuL es presuntamente la segunda causa de demencia en ancianos. Algunos investigadores estiman que representa hasta el 20% de los casos de demencia en EE. UU., con 800.000 personas enfermas. Afecta ligeramente más a los hombres que a las mujeres. Al igual que la mayoría de las demencias de inicio en la etapa adulta, la edad avanzada es un factor de riesgo principal para la DCuL. El inicio de la enfermedad suele estar en la séptima década de la vida o más adelante. La DCuL puede agruparse en familias.

Fisiopatología

Las características anatomopatológicas principales de la DCuL son depósitos proteiformes llamados cuerpos de Lewy ([fig. 19-4](#)), que toman su nombre de Frederic H. Lewy, el primero en describirlos a principios del siglo XX. Entre otras proteínas, los cuerpos de Lewy están compuestos de α -sinucleína en la corteza y el tronco del encéfalo.³¹ En la EP los cuerpos de Lewy se limitan principalmente al tronco del encéfalo y las células dopaminérgicas de la sustancia negra. En la DCuL los cuerpos de Lewy se encuentran en la corteza y la amígdala, además de en el tronco del encéfalo. La triplicación o mutaciones del gen de la α -sinucleína son causas infrecuentes de DCuL. Los mecanismos por los cuales los cuerpos de Lewy causan disfunción y finalmente muerte neuronal son inciertos, pero está claro que tanto el sistema neurotransmisor colinérgico como el dopaminérgico están gravemente afectados. Hay que destacar que a menudo coexiste anatomía patológica de cuerpos de Lewy y EA.

Figura 19-4 Anatomía patológica con cuerpos de Lewy. *, cuerpos de Lewy.

Características clínicas y diagnóstico

Las características clínicas de la DCuL son similares a las de la EA, y el diagnóstico es difícil de establecer. La DCuL se presenta típicamente con alteraciones cognitivas corticales y subcorticales, y disfunción visoespacial y ejecutiva peor que la encontrada en la EA, con lenguaje y memoria relativamente preservados. Un grupo de consenso internacional reciente sobre la DCuL resultó en criterios revisados para el diagnóstico clínico y anatomopatológico de esta enfermedad.³² Las características clínicas centrales son atención fluctuante, alucinaciones visuales de repetición y parkinsonismo. Los síntomas parkinsonianos también son necesarios para el diagnóstico de DCuL, y en la mayoría de los casos los síntomas motores aparecen en el año posterior a los problemas cognitivos. Otras características clínicas indicativas son trastorno del comportamiento del sueño de movimientos oculares rápidos (REM), sensibilidad extrema a los neurolepticos, desorientación y escasa captación del transportador de dopamina en las pruebas de neuroimagen.³² Otras manifestaciones (como apatía, irritabilidad, depresión y agitación), caídas y síncope repetidos, disfunción autónoma, delirios, alucinaciones de otras modalidades, ralentización prominente en el EEG y captación baja en la gammagrafía miocárdica con metayodobencilguanidina se consideran datos de apoyo para el diagnóstico, pero no son tan específicos.³² Mientras que las características clínicas de la enfermedad (p. ej., alucinaciones, fluctuaciones, deficiencias visoespaciales y trastorno del comportamiento del sueño REM) resultan útiles en la

identificación de posibles casos de esta enfermedad, la correlación clínico-patológica no ha sido buena, y son necesarios los hallazgos anatomopatológicos en necropsias de cuerpos de Lewy en la corteza cerebral, la amígdala y el tronco del encéfalo para confirmar el diagnóstico.³³

Las pruebas de imagen estructurales no son por lo general especialmente útiles porque es posible que la atrofia no sea aparente al principio de la DCuL (fig. 19-5, izquierda). En ocasiones se identifica palidez de la sustancia negra en la RM; a medida que avanza la enfermedad puede haber atrofia de predominio en la corteza frontotemporal, insular y visual. La PET y la SPECT pueden mostrar indicios de menor actividad o perfusión en la corteza occipitotemporal (fig. 19-5, derecha) en los estadios clínicos iniciales. En los estadios posteriores tal vez solo esté indemne la corteza sensitivomotora primaria.

Figura 19-5 Neuroimagen en la demencia por cuerpos de Lewy.

Diagnóstico diferencial

Al igual que en la EA, hay que descartar mediante pruebas causas metabólicas, inflamatorias, infecciosas, vasculares, relacionadas con la medicación y estructurales de deterioro cognitivo junto con parkinsonismo. Si el cuadro clínico no es muy compatible con DCuL, hay que plantear otras demencias con parkinsonismo, incluida la degeneración corticobasal (DCB), la parálisis supranuclear progresiva (PSP), los síndromes de «Parkinson plus» (p. ej., atrofia multiorgánica) y el parkinsonismo vascular con demencia. En ocasiones resulta difícil diferenciar entre EP con demencia y DCuL, según las características, la gravedad y la secuencia de presentación de los síntomas cognitivos y motores. Esta diferencia se basa principalmente en si el parkinsonismo precede a la demencia en más de 1 año, como sucede en la EP con demencia. Además, los síntomas motores de la EP tienden a responder mejor a los tratamientos dopaminérgicos que los propios de la DCuL.

Tratamiento

Actualmente no hay tratamientos aprobados por la FDA específicos para la DCuL. Por la intensa pérdida colinérgica de la DCuL, la frecuente presencia concomitante de anatomía patológica de la EA y varios estudios de pequeño tamaño que apuntan a su eficacia, los inhibidores de la colinesterasa han sido el tratamiento de elección como indicación no recogida en la ficha técnica. La rivastigmina ha resultado eficaz para las deficiencias cognitivas y los problemas conductuales en la DCuL, comparada con placebo.³³ Sin embargo, en una revisión Cochrane reciente que resumía los datos científicos sobre seis estudios de inhibidores de la colinesterasa en la demencia con EP, la DCuL y el DCL asociado con EP, los autores concluyeron que la eficacia de los inhibidores de la colinesterasa en la DCuL seguía siendo incierta, a diferencia de su uso en la demencia de la EP.³⁴ Aunque la memantina podría ser también una opción lógica porque favorece la cognición en trastornos con deficiencia colinérgica y posee efectos dopaminérgicos que podrían ser útiles para el parkinsonismo de la DCuL, su eficacia ha resultado hasta ahora discreta en dos estudios controlados recientes.^{35,36} La levodopa/carbidopa (reposición de dopamina) en dosis bajas resulta en ocasiones útil para los síntomas motores de la DCuL, aunque el tratamiento reconstitutivo de dopamina en dosis más altas y los agonistas dopaminérgicos tienen la

posibilidad de agravar los síntomas neuropsiquiátricos (p. ej., alucinaciones). Como los pacientes con DCuL son sensibles a los neurolépticos, hay que evitar completamente los antipsicóticos típicos y la risperidona en estos pacientes, porque incluso una sola dosis puede provocar acinesia y rigidez prolongada inducida por el fármaco. Otros antipsicóticos atípicos (como quetiapina) tal vez sean muy útiles para el tratamiento de los síntomas conductuales de la DCuL, con menos efectos secundarios motores indeseables que los antipsicóticos típicos. Sin embargo, estos compuestos conllevan otros posibles efectos secundarios (p. ej., síndrome metabólico, aumento de peso, mayor riesgo de mortalidad). Los antidepresivos tricíclicos o las benzodiazepinas son útiles en ocasiones para el trastorno del comportamiento del sueño REM en la DCuL, pero por sus propiedades anticolinérgicas y sedantes deben usarse con cautela en ancianos con demencia.

Medidas de apoyo y abordaje a largo plazo

Estos aspectos son similares a los correspondientes a la EA, excepto porque las características neuropsiquiátricas de la DCuL pueden ser más graves que las de la EA y precisan medidas de apoyo adicionales. Es posible que los cuidadores de pacientes con DCL presenten más depresión, en comparación con los de pacientes de EA; por este motivo, es importante el apoyo precoz al paciente y la familia.

Pronóstico

La duración media de la enfermedad es de 5-7 años, aunque puede haber una variabilidad sustancial en la evolución de la DCuL.

La frecuencia de coexistencia de anatomía patológica de EA y DCuL en la misma persona es superior a la prevista por el azar. Los síndromes clínicos con síntomas superpuestos de EA y DCuL, y los hallazgos anatomopatológicos han conducido a varias categorías diagnósticas, como EA por cuerpos de Lewy o variante por cuerpos de Lewy de la EA. Es posible que la investigación futura en esta área aclare la relación y fisiopatología de la EA y la DCuL.

Demencias frontotemporales

Definición

Las definiciones de las DFT están cambiando actualmente. Las DFT pueden contemplarse como un grupo genética y anatomopatológicamente heterogéneo que implica degeneración de distintas regiones de los lóbulos frontales y temporales en un grado variable. Los cuadros clínicos y las anatomías patológicas subyacentes también son heterogéneos. En el momento actual se agrupan bajo esta denominación la enfermedad de Pick, la degeneración lobular frontotemporal, la afasia progresiva primaria (APF) y la demencia semántica.³⁷ Además, puede existir un solapamiento significativo entre DFT y esclerosis lateral amiotrófica motora (DFT-ELA), así como con los síndromes parkinsonianos atípicos, la PSP y el síndrome corticobasal (SCB).³⁸

Epidemiología y factores de riesgo genéticos

La DFT tiende a manifestarse a edades más jóvenes que la EA típica: la mayoría de los casos aparece en personas menores de 65 años, y es la forma más frecuente de demencia con inicio antes de los 60, con la mayoría de los pacientes debutando entre los 45 y los 64 años de edad.³⁸ A diferencia de la EA, es infrecuente el inicio después de los 75 años. En ocasiones la DFT aparece en familias. En realidad, el 25-50% de los pacientes con DFT tienen un familiar de primer grado con la enfermedad y a menudo se observa herencia autosómica dominante. En muchas de estas familias se detecta una mutación en MATP, el gen que codifica la proteína tau, presente en los ONF. Los pacientes con mutaciones de MATP suelen tener un síndrome motor, como EP o PSP, además de DFT. Se han descrito en total 40 mutaciones de la tau en 113 familias. Además, la DFT se asocia en ocasiones con mutaciones de GRN, VCP, TARDBP, PSEN1 y CHMP2B,^{38,39} junto con una expansión recientemente identificada de repeticiones del hexanucleótido C9ORF72.³⁹

Fisiopatología

La fisiopatología de la DFT es mal conocida y probablemente represente una constelación de síndromes con distintas causas subyacentes. Esta idea se refleja en las anatomías patológicas variables subyacentes a la enfermedad, que de algún modo conducen todas a la disfunción neuronal y la muerte. Las personas con DFT clínicamente definida pueden mostrar combinaciones variables de depósitos anómalos de proteína tau, incluidos ovillos y cuerpos de Pick (como en la enfermedad de Pick; [fig. 19-6](#)); inclusiones positivas para ubiquitina; gliosis; degeneración espongiiforme inespecífica, y alteraciones espongiiformes relacionadas con priones. En algunos casos, las alteraciones propias de la EA distribuidas en la corteza frontotemporal causan un síndrome similar a la DFT. Además, en 2006 se identificó a la proteína 43 de unión al ADN y respuesta transactiva (TDP-43) como proteína principal de las inclusiones en la mayoría de los pacientes con ELA y en el subtipo más frecuente de DTP, la degeneración lobular frontotemporal con anatomía patológica de TDP-43 (DLFT-TDP).³⁹ En realidad, la DLFT puede dividirse en tres grupos generales según la proteína neuropatológica predominante: tau asociada a microtúbulos (DLFT-TAU), proteína 43 de unión al ADN y TAR (DLFT-TDP) y proteína fusionada en el sarcoma (DLFT-FUS). Recientemente, el solapamiento clínico-patológico entre ELA y DFT ha recibido el respaldo del descubrimiento de expansiones de la repetición C9ORF72, un hexanucleótido GGGGCC repetido en una región no codificante de C9ORF72 (marco de lectura abierto 72 del cromosoma 9), que codifica una proteína C9ORF72 desconocida.³⁹ Aunque las causas genéticas de la DFT incluyen mutaciones de tau en el cromosoma 17 (DFT-17) (estos casos suelen tener síntomas asociados de parkinsonismo), actualmente las expansiones de la repetición en C9ORF72 son la causa genética más importante de ELA y DFT familiar.³⁹

Figura 19-6 Neuropatología de la afectación frontotemporal: cuerpos de Pick.

Características clínicas, diagnóstico y diagnóstico diferencial

Las características distintivas clásicas de la DFT son manifestaciones conductuales desproporcionadas respecto a la amnesia. Por lo general, hay un inicio lento seguido de pérdida de juicio progresiva, desinhibición, impulsividad, alteraciones de la conducta social, falta de conciencia sobre sus problemas y retracción. Otros síntomas típicos son estereotipias,

exploración oral/manual excesiva, hiperfagia, vagabundeo, jovialidad excesiva, comportamientos sexualmente provocativos y palabras/acciones inapropiadas.

En algunos casos el lenguaje está afectado inicial o fundamentalmente, y puede mantenerse como una deficiencia relativamente aislada durante años. En estos casos a menudo hay alteraciones anatomopatológicas primarias en el hemisferio izquierdo que afectan selectivamente a los lóbulos frontales o temporales, o la corteza perisilviana. Según la localización de las alteraciones en el hemisferio izquierdo, los pacientes pueden mostrar distintos grados de deterioro en las capacidades de encontrar palabras, denominación de objetos o comprensión de palabras. La APF suele denotar una afectación sintomática de las áreas del lenguaje frontales (o perisilvianas) que provoca una afasia disfluyente con comprensión relativamente preservada.⁴⁰ La demencia semántica se caracteriza por pérdida notable del significado de las palabras (es decir, pérdidas semánticas) con fluidez relativamente preservada, que resulta de la afectación del lóbulo temporal anterior izquierdo. Sin embargo, las definiciones de estos síndromes son variables y los correlatos clínico-patológicos no resultan uniformes.⁴¹

Las presentaciones clínicas de la DFT varían según la afectación relativa del hemisferio (izquierdo o derecho) o el lóbulo (frontal o temporal) implicado. Los pacientes pueden tener inicialmente una afectación mayor del lóbulo temporal derecho que del izquierdo y muestran fundamentalmente un síndrome conductual con distanciamiento emocional, irritabilidad y alteración del sueño, el apetito y la libido. Si la afectación del lóbulo temporal izquierdo es inicialmente mayor que la del derecho, los pacientes presentarán más problemas de lenguaje, como anomia, dificultades para encontrar palabras, discurso repetitivo y pérdida de información semántica (p. ej., demencia semántica).⁴² En algunos casos de DFT, los lóbulos frontales están más afectados que los temporales; estos pacientes muestran síntomas de euforia, desinhibición, apatía y conducta motora aberrante. Según la combinación de regiones afectadas, los pacientes con DFT presentan síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos específicos. A medida que la enfermedad avanza hasta afectar a zonas mayores de la corteza frontotemporal, las características clínicas pasan a ser similares. La hipótesis es que la atrofia y anatomía patológica subyacente que acompaña a la DFT es específica regionalmente, pero se hace más generalizada a medida que progresa la enfermedad.

La evaluación y el diagnóstico de la DFT son similares a los de las demás demencias, y deben incluir evaluación clínica, estudios analíticos, pruebas neuropsicológicas y pruebas de imagen encefálica (estructural y funcional). Los hallazgos en la TC o la RM pueden mostrar atrofia frontotemporal ([fig. 19-7, A](#)), posiblemente muy llamativa en la autopsia ([fig. 19-7, B](#)). Hay que estudiar los hallazgos clínicos de anomalías motoras o del tronco del encéfalo a la hora de considerar los distintos diagnósticos. Por ejemplo, algunos casos de DFT se asocian con parkinsonismo (DFT-17) o enfermedad de la neurona motora (p. ej., ELA), con indicios crecientes, como expusimos, de que la ELA y la DFT podrían estar en una línea continua de enfermedad con la misma patogenia. Otros trastornos clínicamente definidos tienen también características de la DFT, pero se diferencian en los movimientos oculares, anomalías sensitivas o de la marcha (p. ej., PSP, DCB e hidrocefalia con presión normal [HPN]). Los estudios de neuroimagen de la DFT pueden mostrar atrofia focal en la corteza frontotemporal junto con hipoperfusión o hipoactividad frontotemporal ([fig. 19-8](#)).

Figura 19-7 Atrofia frontotemporal en la RM (A) y en la autopsia (B).

Figura 19-8 Hipoactividad regional en la afectación frontotemporal. Las áreas coloreadas en los cortes encefálicos sagital (A) y horizontal (B) indican que la actividad está 2 DE por debajo de la media poblacional. (Por cortesía de Keith Johnson.)

Tratamiento

No hay tratamientos ni remedios específicos para la DFT. Las características conductuales mejoran en ocasiones con ISRS, y estos son probablemente los tratamientos mejor estudiados para estos trastornos. Los inhibidores de la colinesterasa y la memantina pueden agravar los síntomas neuropsiquiátricos. A veces son necesarios los antipsicóticos (preferiblemente atípicos), eutimizantes y benzodiacepinas para tratar la agresividad y la agitación, pero deben usarse con moderación.

Medidas de apoyo y tratamiento a largo plazo

Al igual que en las demás demencias, las medidas de apoyo a largo plazo son cruciales en la DFT, porque a menudo se acompaña de falta de conciencia de enfermedad, ausencia de juicio y síntomas conductuales graves.

Pronóstico

No hay tratamientos médicos específicos para la DFT. En las distintas modalidades, el tiempo entre la aparición de la enfermedad y la muerte suele ser de unos 7 años.

Aunque no todos los casos de DFT tienen la misma anatomía patológica subyacente, hay un concepto en desarrollo de que existe un grupo de demencias asociadas (incluidos algunos casos clínicamente compatibles con DFT) basado en la presencia de formas anómalas de la proteína tau y TDP-43. Estos trastornos transgreden los límites neuroanatómicos regionales que caracterizan habitualmente la DFT y podrían mostrar características atípicas para la degeneración lobular frontotemporal. En concreto, algunos casos de DFT definida clínicamente tienen una anatomía patológica con tau, pero también ciertas características clínicas distintivas motoras, sensitivas y del tronco del encéfalo, como las encontradas en la PSP, la DCB y la DFT con parkinsonismo o enfermedad de la neurona motora. Otras atrofas focales fuera de los lóbulos frontotemporales podrían reflejar también una anatomía patológica subyacente compuesta por tau (como la disfunción visoespacial y del lenguaje progresiva) que se producen en ocasiones en la atrofia cortical posterior (parietal).

Demencia vascular

Definición

Demencia vascular se ha convertido en un término dominante que engloba varias causas de demencia de origen vascular, como la demencia multiinfarto (DMI) y la demencia de pequeños vasos. Más recientemente, se ha acuñado el término «deterioro cognitivo vascular» para incorporar todos los tipos de disfunción cognitiva causados por enfermedad vascular,

desde los estadios prodrómicos y la disfunción cognitiva menor hasta la demencia, o deterioro cognitivo mayor.

Epidemiología y factores de riesgo

Los distintos tipos de demencia vascular representan aproximadamente un 20% de todos los casos de demencia, lo que la convierte en la segunda o tercera causa más frecuente. Su prevalencia es igual en hombres y mujeres, pero la frecuencia podría ser mayor en hombres y en afroamericanos. Los factores de riesgo son similares a los cardiovasculares (diabetes, hipercolesterolemia, hiperhomocisteinemia, hipertensión, inactividad física y tabaquismo). La demencia vascular tiene bases genéticas o familiares en el grado propio de esos factores. No todos los factores de riesgo genéticos tienen la misma relevancia para las distintas formas de demencia vascular. Por ejemplo, no está claro si la concentración elevada de colesterol es un factor de riesgo tan crucial como la hipertensión para la enfermedad de sustancia blanca isquémica microvascular; varios estudios de gran tamaño no han logrado mostrar la utilidad clínica del colesterol reducido para el deterioro cognitivo, aunque las tasas de accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio (AIT) sí disminuyen.

Fisiopatología

Hay varias causas subyacentes de la demencia vascular. Los accidentes cerebrovasculares de repetición o localizaciones específicas (provenientes del corazón o la arteria carótida, o trombosis locales de vasos intracraneales de mayor calibre) pueden provocar demencia vascular. Estas causas son las que guardan una asociación más estrecha con la entidad clínica de DCL. Los accidentes cerebrovasculares subcorticales más pequeños (p. ej., infartos lagunares) en estructuras de sustancia gris y blanca también pueden conducir a una forma de demencia vascular.

La enfermedad de la sustancia blanca sin accidentes cerebrovasculares claramente sintomáticos o lesión tisular obvia puede causar un deterioro cognitivo de progresión insidiosa ([fig. 19-9](#)). Es importante tener presente que las hemorragias cerebrales debidas a hipertensión o angiopatía amiloide son posibles mecanismos de deterioro cognitivo de causa vascular, pero requieren un tratamiento clínico distinto del correspondiente a la enfermedad oclusiva vascular típica. Hay mutaciones génicas específicas (p. ej., notch 3) que causan formas especiales de demencia vascular (p. ej., arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía [CADASIL]), pero son absolutamente excepcionales.

Figura 19-9 RM de la demencia vascular: enfermedad de pequeños vasos. A. Imagen de RM por recuperación de la inversión de la atenuación de líquido (FLAIR) frontal que muestra enfermedad isquémica de la sustancia blanca del centro semioval. B. RM FLAIR frontal que muestra enfermedad isquémica de la sustancia blanca periventricular.

Características clínicas y diagnóstico

La demencia vascular tiene características clínicas variables que dependen de la localización de las lesiones vasculares. Globalmente, las lesiones del hemisferio izquierdo tienden a causar problemas de lenguaje, y las del derecho, dificultades visoespaciales. Tanto el tipo de deficiencias cognitivas como la evolución temporal de las alteraciones cognitivas son variables. La demencia relacionada con accidentes cerebrovasculares embólicos o de grandes vasos puede progresar con un patrón en escalones característico, con períodos de estabilidad interrumpidos por declives bruscos de la función cognitiva; el tipo de síntomas cognitivos se verá afectado por las áreas encefálicas alteradas a lo largo del tiempo. Esta podría considerarse la presentación clásica de la demencia vascular asociada a múltiples infartos, pero quizá no sea la presentación más frecuente de demencia vascular.⁴³

Los infartos subcorticales de pequeño tamaño y múltiples podrían causar un declive más insidioso, incluso en ausencia de síntomas de accidente cerebrovascular detectados. Sin embargo, los infartos corticales pequeños en localizaciones específicas (p. ej., tálamo o caudado) son causa de síntomas cognitivos y motores importantes. La llamada enfermedad de pequeños vasos o isquémica microvascular afecta preferencialmente a la sustancia blanca especialmente en el centro semioval y la región periventricular (v. [fig. 19-9](#)) y también es una causa frecuente de demencia vascular. Esto ha recibido el nombre de «leucoaraiosis». Los síntomas en este caso tienden a desarrollarse de forma gradual e insidiosa, y puede ser difícil diferenciarlos de la EA. Los problemas de memoria o estado de ánimo suelen ser una característica de presentación. A veces es posible distinguir el trastorno de memoria del correspondiente a la EA: el recuerdo espontáneo está afectado en ambas enfermedades, pero la memoria de reconocimiento está preservada con frecuencia en la demencia vascular, algo que no sucede en la EA. Las presentaciones con síntomas psicóticos relativamente aislados junto con memoria preservada también suscitan la sospecha de demencia vascular. Del mismo modo, la apatía, la disfunción ejecutiva y la memoria relativamente indemne apuntan a un proceso isquémico de pequeños vasos. La demencia vascular se relaciona asimismo a menudo con disfunción de los sistemas frontales alterados en la que se produce una desconexión o daño de los haces de sustancia blanca que transportan información hacia esa región y desde ella.

Diagnóstico diferencial

La dificultad principal en el diagnóstico de demencia vascular es distinguirla de la EA. Clásicamente, la demencia vascular se diferencia de la EA por su inicio brusco y evolución en escalones. Además, la disfunción ejecutiva prominente y la memoria de reconocimiento preservada también indican demencia vascular. Sin embargo, en muchos casos los síntomas de demencia vascular se solapan con los de EA. Además, los estudios de autopsias muestran que no es infrecuente la presencia concomitante de EA y alteraciones vasculares del SNC; la interacción podría causar un deterioro cognitivo que quizá no aparecería si solo estuviera presente cada una de las dos entidades por separado en el mismo grado.

Además, como las características clínicas del deterioro cognitivo vascular pueden ser variables, las lesiones vasculares específicas imitan varias demencias distintas, incluso la EP. El hallazgo de signos focales en la exploración o de enfermedad vascular del SNC en las pruebas de imagen estructural ayuda a determinar el diagnóstico correcto.

Tratamiento

El tratamiento de la demencia vascular consiste en el control de los factores de riesgo vascular (p. ej., hipercolesterolemia, hipertensión, inactividad, diabetes, consumo excesivo de alcohol, tabaquismo, hiperhomocisteinemia). Si se encuentran accidentes cerebrovasculares en las pruebas de imagen encefálica, hay que llevar a cabo un estudio de accidente cerebrovascular para determinar si están indicados la cirugía (p. ej., para estenosis carotídea), la anticoagulación (fibrilación auricular) o los antiagregantes (p. ej., accidentes cerebrovasculares de pequeño vaso). Esa evaluación podría mostrar hemorragias por angiopatía amiloide o hipertensión, en cuyo caso puede ser prudente evitar los anticoagulantes y antiagregantes. Además de tratar estas causas de enfermedad vascular del SNC, algunas referencias bibliográficas indican que los tratamientos sintomáticos (como inhibidores de la colinesterasa o memantina) podrían ser útiles para la cognición.⁴⁴ Sin embargo, no hay tratamientos aprobados por la FDA para la demencia vascular. Las manifestaciones neuropsiquiátricas (p. ej., depresión o psicosis) son frecuentes en la demencia vascular y deben tratarse como corresponda.

Trabajos recientes han destacado una incidencia significativa de deterioro cognitivo de origen vascular que no cumple los criterios diagnósticos de demencia. Esto es similar a la idea de DCL o EA prodrómica. Aunque las definiciones de deterioro cognitivo de origen vascular están actualmente en desarrollo, la idea subraya la importancia de detectar dificultades cognitivas secundarias a enfermedad vascular del SNC en sus primeros estadios de modo que sea posible identificar y tratar los factores de riesgo vascular.⁴⁵

Degeneración corticobasal

La DCB es una forma infrecuente de demencia relacionada con la DFT que cursa típicamente con deficiencias cognitivas y motoras específicas. Suele aparecer entre los 45 y los 70 años, y puede tener un ligero predominio femenino. Casi nunca se agrupa en familias, pero es posible que esté asociada con un haplotipo específico del gen de tau. En la anatomía patológica se observan acúmulos anómalos de tau en neuronas y glía de la corteza y ganglios basales, sustancia negra incluida. Son típicas las neuronas hinchadas y acromáticas. La fisiopatología es desconocida y, aunque se cree que está asociada principalmente a los efectos tóxicos de la proteína tau, cada vez se acepta más la implicación de inclusiones positivas para la proteína 43 de unión al ADN Tar (TDP-43), así como anatomía patológica de la EA.⁴⁶ Clínicamente, la DCB se caracteriza habitualmente por síntomas sensitivomotores asimétricos que afectan a una mitad del cuerpo más que a la otra, con manifestaciones de disfunción cortical y de núcleos basales. Los pacientes suelen tener problemas para realizar secuencias de movimientos complejas y movimientos bajo orden (es decir, apraxia). Además, las distonías y mioclonías inducidas por acción o estímulos no son infrecuentes. Una característica sensitivomotora clásica de la DCB es el fenómeno de la mano o extremidad ajena, por el que una parte del cuerpo no se siente como propia y parece que está siendo movida por una fuerza externa/ajena. También puede aparecer rigidez parkinsoniana y problemas para deambular junto con estas alteraciones sensitivomotoras, así como dificultades de lenguaje y memoria, cambios de personalidad y comportamiento inapropiado. Las pruebas de imagen estructural pueden mostrar atrofia frontotemporal, atrofia parietal asimétrica o ambas. Los estudios funcionales revelan en ocasiones hipometabolismo e hipoperfusión asimétricos en la corteza parietal y los núcleos basales con o sin hipometabolismo e hipoperfusión frontotemporales. En el caso de síntomas motores leves

con manifestaciones cognitivas o conductuales más prominentes, la DCB puede confundirse con EA o DFT o demencia vascular con parkinsonismo vascular. Algunos estudios indican que hasta el 20% de las DFT diagnosticadas clínicamente tienen anatomía patológica de DCB. Debido a su notable heterogeneidad clínico-patológica, en ocasiones se usa el término SCB para pacientes con características clínicas distintivas, mientras que DCB se reserva para el diagnóstico basado en un examen neuropatológico.

No hay tratamientos aprobados por la FDA ni de otro tipo específicos para la DCB. Por este motivo, el tratamiento es de soporte o sintomático según las manifestaciones concretas de la enfermedad en el paciente individual.

Parálisis supranuclear progresiva

La PSP es otra demencia caracterizada por la presencia de manifestaciones cognitivas y conductuales junto con anomalías motoras específicas. La PSP tiende a aparecer en la mediana edad y es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres. Se trata de una enfermedad infrecuente y esporádica pero, al igual que la DCB, se ha visto asociada con haplotipos específicos del gen de tau. La anatomía patológica de la PSP consiste (habitualmente) en depósitos anómalos reactivos para tau en neuronas y glía que se concentran típicamente en varios núcleos del tronco del encéfalo (incluida la sustancia negra), pero en ocasiones también en la corteza. Además de los sistemas que coordinan el movimiento somático, los sistemas supranucleares encargados de los pares craneales también están afectados.

Las características clínicas clásicas de la enfermedad son problemas progresivos de equilibrio y la marcha, resultantes en caídas frecuentes al inicio de la enfermedad, pérdida progresiva del control voluntario de los movimientos oculares, y dificultades cognitivas y conductuales progresivas. Los pacientes con PSP suelen tener dificultades para abrir y cerrar los ojos, disartria, disfagia y una expresión facial fija similar a la sorpresa. También hay síntomas parecidos a los de la EP, especialmente acinesia y rigidez axial. Las características cognitivas y conductuales son similares por lo general a la disfunción del lóbulo frontal y pueden asemejarse mucho a las correspondientes a la DFT (p. ej., disfunción ejecutiva, apatía y menor velocidad de procesamiento). La TC o la RM pueden mostrar atrofia en el tronco del encéfalo con atrofia frontotemporal a medida que avanza la enfermedad.

No hay tratamientos aprobados ni remedios para la PSP, y el tratamiento es de soporte o sintomático. Resulta importante valorar los problemas de seguridad para reducir el riesgo de caídas y lesiones. Las evaluaciones de la deglución ayudan a determinar modificaciones de la dieta que retrasan la aspiración resultante de disfagia.

Hidrocefalia con presión normal

La HPN es un trastorno consistente en un aumento de tamaño de los ventrículos que causa dificultades cognitivas y motoras. Unas 250.000 personas de EE. UU. sufren esta enfermedad; aparece por lo general en adultos de 55 años o más. Se cree que los aumentos intermitentes de la presión causan la expansión ventricular a lo largo del tiempo, con daño a los haces de sustancia blanca adyacentes que conectan los lóbulos frontales. Las características clínicas principales son alteraciones de la marcha, disfunción de sistemas frontales e incontinencia urinaria.⁴⁷ No es necesario que los pacientes presenten estos tres

síntomas para tener HPN. No hay causas genéticas claras. Los factores de riesgo principales se relacionan con trastornos que afectan negativamente a la función del sistema ventricular de dejar salir el LCR, como antecedentes de traumatismo craneal, hemorragia intracraneal, meningitis o cualquier proceso inflamatorio o estructural que pueda dañar las meninges.

La evaluación suele consistir en pruebas de imagen estructural (RM o TC) que pongan de manifiesto la presencia de aumento de tamaño de los ventrículos desproporcionado respecto a la atrofia. La inversión del flujo de LCR en el acueducto cerebral o la presencia de líquido transependimario en la RM podrían indicar HPN.

Si se sospecha HPN, es prudente obtener LCR y medir su presión, lo que puede hacerse mediante varias técnicas. Resulta sumamente importante realizar pruebas cognitivas y motoras antes y después de la retirada de un volumen grande de LCR. La PL, la inserción de un catéter lumbar o de presión de LCR, y el control de la resistencia al flujo de salida, junto con pruebas neuropsicológicas y motoras previas y posteriores a la técnica, resultan muy útiles para establecer el diagnóstico y estimar las probabilidades de éxito del tratamiento.⁴⁸

La derivación del LCR es el tratamiento de elección y puede estabilizar o incluso mejorar significativamente la enfermedad del paciente.⁴⁹

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

La ECJ es un trastorno infrecuente que causa la tríada característica de demencia progresiva, mioclonías y complejos periódicos distintivos en el EEG; los signos cerebelosos, piramidales y extrapiramidales también son característicos, al igual que los síntomas psiquiátricos, que pueden ser una de las primeras manifestaciones de la enfermedad. La edad de inicio típico está alrededor de los 60 años. La ECJ está causada por priones, agentes infecciosos proteínicos. La proteína priónica (PrP), una proteína amiloide codificada en el cromosoma 20, es el componente principal de los priones. La PrP se produce normalmente en la isoforma PrP^c; en un estado patológico se transforma en la isoforma PrP^{Sc}, que se condensa en las neuronas y causa su muerte. A medida que se acumulan las alteraciones inducidas por priones, la corteza cerebral adopta la imagen vacuolar microscópica distintiva de las encefalopatías espongiiformes. En casi el 90% de los casos de ECJ, el LCR contiene restos de PrP detectadas mediante una PL habitual. La ECJ es transmisible y aparece en tres formas generales: esporádica, familiar y adquirida, incluida una variante de la ECJ. El tratamiento de estos casos tan desgraciados es de soporte, y tiene una evolución característicamente rápida y mortal en 6 meses de promedio.⁵⁰

Conclusiones

A medida que la población envejece, el número de personas con demencia está aumentando espectacularmente; la mayoría tiene EA, demencia vascular, DCuL o una combinación de estas enfermedades. Aunque ninguna es curable, todas tienen componentes tratables, ya sean reversibles, estables o progresivos. Además, la detección creciente de la línea continua del deterioro cognitivo, en los trastornos neurocognitivos mayor y leve y los estadios preclínicos de la EA, tiene potencial para identificar personas en los primeros estadios del deterioro y prevenir la progresión. La misión del psiquiatra en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos causantes de demencia es extremadamente importante, especialmente en la

identificación de síntomas psiquiátricos y conductuales tratables, que son causas frecuentes de malestar en el cuidador y de institucionalización.

Los familiares son las víctimas adicionales de todas las demencias progresivas. Aprecian especialmente al psiquiatra que les informa del diagnóstico y la evolución esperable de la enfermedad. Pueden beneficiarse de consejos sobre la mejor manera de relacionarse con el paciente, la reestructuración del domicilio con vistas a la seguridad y comodidad, y la búsqueda de ayuda legal y económica si es necesario. También hay que dar a conocer a los familiares la asistencia disponible para ellos a través de organizaciones como la Alzheimer's Association.

Se han realizado grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología, epidemiología y genética de varias demencias. La probabilidad de contar con medidas de detección precoz, prevención e intervención en el futuro próximo es muy prometedora.

Acceda online a las preguntas de opción múltiple (en inglés) en <https://expertconsult.inkling.com>

Bibliografía

1. American Psychiatric Association *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. ed 5 Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
2. American Psychiatric Association *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. ed 4 Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
3. Petersen RC. Mild cognitive impairment ten years later. *Arch Neurol*. 2009;66:1447–1455.
4. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspect Med*. 2012;2.
5. Sosa-Ortiz AL, Acosta-Castillo I, Prince MJ. Epidemiology of Alzheimer's Disease. *Arch Med Res*. 2012;43:600–608.
6. Castellani RJ, Rolston RK, Smith MA. Alzheimer Disease. *Dis Mon*. 2010;56:484–546.
7. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state exam: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189–198.
8. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011;10:819–828.
9. Alzheimer's Disease facts and figures, <http://www.alz.org/alzheimers_disease_facts_and_figures.asp>.
10. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer Disease. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:137–152.

11. Carillo MC, Brashear HR, Logovinsky V, et al. Can we prevent Alzheimer's disease? secondary "prevention" trials. *Alzheimers Dement*. 2013;9:123–131.
12. Selkoe DJ. Aging, amyloid, and Alzheimer's disease: a perspective in honor of Carl Cotman. *Neurochem Res*. 2003;28:1705–1713.
13. Iqbal K, Alonso Adel C, Chen S, et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim Biophys Acta*. 2005;1739:198–210.
14. Hyman BT. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease: clinical-pathological studies. *Neurobiol Aging*. 1997;18:S27–S32.
15. Kamboh MI. Molecular genetics of late-onset Alzheimer's disease. *Ann Hum Genet*. 2004;68:381–404.
16. Bertram L, Tanzi L. Alzheimer's disease: one disorder, too many genes? *Hum Mol Genet*. 2004;13:R135–R141.
17. Gandy S, DeKosky ST. Toward the treatment and prevention of Alzheimer's disease: rational strategies and recent progress. *Ann Rev Med*. 2013;64:367–383.
18. Bird TD. Risks and benefits of DNA testing for neurogenetic disorders. *Semin Neurol*. 1999;19:253–259.
19. Kawas CH. Clinical practice. Early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003;349:1056–1063.
20. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:280–292.
21. Alzheimer's Disease Implications of the updated diagnostic and research criteria. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(9):1190–1196.
22. Pillai JA, Cummings JL. Clinical trials in predementia stages of Alzheimer Disease. *Med Clin North Am*. 2013;97(3):439–457.
23. Trinh N, Hoblyn J, Mohanty S, et al. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease. *JAMA*. 2003;289:210–216.
24. Lyketsos CG, Colenda C, Beck C, et al. Position statement of the American Association for Geriatric Psychiatry regarding principles of care for patients with dementia resulting from Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(7):561–572.

25. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2012;366(10):893–903.
26. Carson S, McDonagh MS, Peterson K. A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54:354–361.
27. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KM, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006;355:1525–1538.
28. Selkoe DJ. Defining molecular targets to prevent Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2005;62(2):192–195.
29. Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*. 1999;400:173–177.
30. Gilman S, Koller M, Black RS, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*. 2005;64(9):1553–1562.
31. Jellinger KA. Alpha-synuclein pathology in Parkinson's and Alzheimer's disease brain: incidence and topographic distribution—a pilot study. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2003;106:191–201.
32. Weisman D, McKeith I. Dementia with Lewy bodies. *Semin Neurol*. 2007;27(1):42–47.
33. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005;65:1863–1872.
34. Rolinski M, Fox C, Maidment I, et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;14(3): CD006504.
35. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):613–618.
36. Johansson C, Ballard C, Hansson O, et al. Efficacy of memantine in PDD and DLB: an extension study including washout and open-label treatment. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(2):206–213.
37. Forman MS, Farmer J, Johnson JK, et al. Frontotemporal dementia: clinicopathological correlations. *Ann Neurol*. 2006;59:952–962.
38. Seltman RE, Matthews BR. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2012;26(10):841–870.

39. Van Blitterswijk M, DeJesus-Hernandez M, Rademakers R. How do C9ORF72 repeat expansions cause amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: can we learn from other noncoding repeat expansions disorders? *Curr Opin Neurol*. 2012;25(6):689–700.
40. Mesulam MM. Primary progressive aphasia—a language-based dementia. *N Engl J Med*. 2003;349:1535–1542.
41. Kertesz A, McMonagle P, Blair M, et al. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain*. 2005;128:1996–2005.
42. Seeley WW, Bauer AM, Miller BL, et al. The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2005;64:1384–1390.
43. Hachinski VC, Bowler JV. Vascular dementia. *Neurology*. 1993;43:2159–2160: author reply 2160-2161.
44. Bowler JV. Acetylcholinesterase inhibitors for vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease. *Stroke*. 2003;34:584–586.
45. Bowler JV. Vascular cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(Suppl. 5):v35–v44.
46. Shelley BP, Hodges JR, Kipps CM, et al. Is the pathology of corticobasal syndrome predictable in life? *Mov Disord*. 2009;24(11):1593–1599.
47. Nowak DA, Topka HR. Broadening a classic clinical triad: the hypokinetic motor disorder of normal pressure hydrocephalus also affects the hand. *Exp Neurol*. 2006;198:81–87.
48. Relkin N, Marmarou A, Klinge P, et al. Diagnosing idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2005;57:S4–S16: discussion ii–v.
49. Aygok G, Marmarou A, Young HF. Three-year outcome of shunted idiopathic NPH patients. *Acta Neurochir Suppl*. 2005;95:241–245.
50. Gencer AG, Pelin Z, Kucukali C, et al. Creutzfeldt-Jakob disease. *Psychogeriatrics*. 2011;11(2):119–124.

Lecturas recomendadas

Alzheimer disease and frontotemporal dementia mutation database. Available at: www.molgen.ua.ac.be/ADMutations/default.cfm?MT=1&ML=3&Page=MutByPublication.

Alzheimer's Association. Statistics about Alzheimer's disease. Available at: www.alz.org/AboutAD/statistics.asp; 2005.

American College of Medical Genetics/American Society of Human Genetics (ACMG/ASHG) Working Group on ApoE and Alzheimer's Disease Statement on use of apolipoprotein E testing for Alzheimer's disease. *JAMA*. 1995;274:1627–1629.

Anthony JC, Breitner JCS, Zandi PP, et al. Reduced prevalence of AD in users of NSAIDs and H₂ receptor antagonists: the Cache County Study. *Neurology*. 2000;54:2066–2071.

Bergem AL, Engedal K, Kringlen EL. The role of heredity in late-onset Alzheimer disease and vascular dementia: a twin study. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:264–270.

Bertram L, McQueen M, Mullin K, et al. The AlzGene database. Alzheimer Research Forum. Available at: <www.alzgene.org>.

Breitner JCS, Wyse BW, Anthony JC. APOE-e4 count predicts age when prevalence of AD increases, then declines: the Cache County Study. *Neurology*. 1999;53:321–331.

Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging*. 2000;21:153–160.

Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the state of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*. 1992;42:473–480.

Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia The Lund and Manchester groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:416–418.

Corder EH, Saunders AM, Risch NJ, et al. Protective effect of apolipoprotein E type 2 allele for late onset Alzheimer disease. *Nat Genet*. 1994;7:180–184.

Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993;261:921–923.

Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 2002;287:3223–3229.

Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*. 1997;278:1349–1356.

Farrer LA, Myers RH, Cupples LA, et al. Transmission and age-at-onset patterns in familial Alzheimer's disease: evidence for heterogeneity. *Neurology*. 1990;38:395–403.

Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Alzheimer's disease international: Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366(9503):2112–2117.

Gambetti P, Kong Q, Zou W, et al. Sporadic and familial CJD: classification and characterization. *Br Med Bull.* 2003;66:213–239.

Goate AM, Chartier Harlin MC, Mullan MC, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature.* 1991;349:704–706.

Jick H, Zornberg G, Jick S, et al. Statins and the risk of dementia. *Lancet.* 2000;356:1627–1631.

Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, et al. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol.* 2006;5(9):735–741.

Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review) report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001;56:1143–1153.

Lautenschlager NT, Cupples LA, Rao VS, et al. Risk of dementia among relatives of Alzheimer's disease patients in the MIRAGE study: what is in store for the oldest old? *Neurology.* 1996;46:641–650.

Levy-Lehad E, Wasco W, Poorkaj P, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science.* 1995;269:973–977.

Luchsinger JA, Mayeux R. Cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2004;6(4):261–266.

Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2004;3(10):579–587.

Mayeux R, Saunders AM, Shea S, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 1998;338:506–511.

McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology.* 1996;47:1113–1124.

McKhann GM, Albert MS, Grossman M, et al. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol.* 2001;58:1803–1809.

Miech RA, Breitner JC, Zandi PP, et al. Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women: the Cache County study. *Neurology.* 2002;58:209–218.

Myers RH, Schaefer EJ, Wilson PWF, et al. Apolipoprotein E4 associated with dementia in a population-based study: the Framingham study. *Neurology*. 1996;45:673–677.

National Institute on Aging/Alzheimer's Association (NIA/ADA) Working Group Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease position statement. *Lancet*. 1996;347:1091–1095.

Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998;51:1546–1554.

Payami H, Grimslid H, Oken B, et al. A prospective study of cognitive health in the elderly (Oregon Brain Aging Study): effects of family history and apolipoprotein E genotype. *Am J Hum Genet*. 1997;60:948–956.

Petersen RC, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Apolipoprotein E status as a predictor of the development of Alzheimer's disease in memory-impaired individuals. *JAMA*. 1995;273:1274–1278.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56:303–308.

Poorkaj P, Grossman M, Steinbart E, et al. Frequency of tau mutations in familial and sporadic cases of non-Alzheimer dementia. *Arch Neurol*. 2001;58:383–387.

Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutation in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature*. 1995;376:775–778.

Rogaeva EA, Fafel KC, Song YQ, et al. Screening for PS1 mutations in a referral-based series of AD cases: 21 novel mutations. *Neurology*. 2001;57:621–625.

Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDSAIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43:250–260.

Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and National Institute of Aging Working Group (Reagan Institute) Consensus report of the Working Group on Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging*. 1998;19:109–116.

Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al. Association of apolipoprotein E allele $\epsilon 4$ with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology*. 1993;43:1467–1472.

Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM, et al. Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science*. 1992;258:668–671.

Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al. Cloning of a novel gene bearing missense mutations in early familial Alzheimer disease. *Nature*. 1995;375:754–760.

Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, et al. Apolipoprotein E: high avidity binding to β -amyloid and increased frequency of type 4 allele in late onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:1977–1981.

Tang M, Jacobs D, Stern Y, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet*. 1996;348:429–432.

Tanzi R, Gusella JF, Watkins PC, et al. The amyloid beta protein gene: cDNA cloning, mRNA distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science*. 1987;235:880–884.

Tanzi RE, Kovacs DM, Kim TW. The gene defects responsible for familial Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 1996;3:159–168.

Tierney MC, Szalai JP, Snow WG, et al. A prospective study of the clinical utility of APOE genotype in the prediction of outcome in patients with memory impairment. *Neurology*. 1996;46:149–154.