Capítulo 6

Hechos clínicos típicos y atípicos de la enfermedad de Alzheimer

J. Olazarán

Introducción

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer (EA) se abordan utilizando un modelo heurístico biopsicosocial. Según este modelo, la fenomenología clínica de las demencias es el resultado de una compleja interacción de factores de índole biológica, psicológica y social [1] (fig. 1). Asimismo, hay que distinguir la existencia de hechos clínicos «típicos» y «atípicos» en la EA, tratando de conocer la utilidad y el significado de esta diferencia.

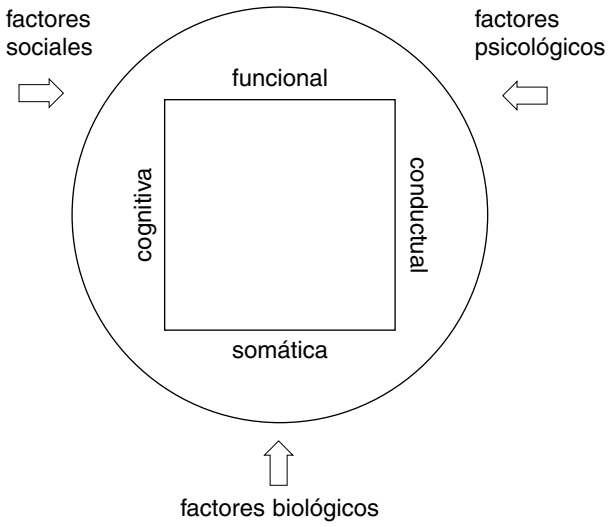

Figura 1 Modelo biopsicosocial para comprender y valorar la clínica de las enfermedades demenciantes.

Este capítulo tendrá un cuádruple hilo conductor –cognitivo, conductual, funcional y somático–. A los tres ejes habitualmente utilizados en la valoración de las demencias se ha añadido un cuarto eje «somático», que recoge los hallazgos de la exploración física y las circunstancias médicas asociadas (fig. 1). Las manifestaciones cognitivas y funcionales están estrechamente relacionadas, y dependen sobre todo del sustrato biológico de la enfermedad. La etiopatogenia de las alteraciones conductuales es más compleja y peor comprendida. Reisberg distingue entre síntomas «conductuales», producto de la interacción entre la disfunción cognitiva y la predisposición bioquímica, y síntomas «psicológicos», que resultan de la reacción del paciente ante la consciencia de sus déficit [2]. Para Cummings sólo existen síntomas conductuales («neuropsiquiátricos»), que vienen mayormente determinados por la alteración de distintas áreas cerebrales, si bien admite el influjo ambiental [3, 4]. Las circunstancias sociales (escolarización, ambiente familiar, acceso a recursos sociosanitarios) condicionan las manifestaciones clínicas de las demencias, especialmente en el eje conductual y funcional.

Al final se expondrán las cuatro fases clínicas en la enfermedad de Alzheimer típica –deterioro sin demencia, demencia ligera, demencia moderada y demencia intensa–. Estas fases, a pesar de no presentar límites definidos, son universalmente aceptadas y ayudan a ofrecer una visión global de la clínica de los pacientes con esta enfermedad en cada momento de su enfermedad y comprender la génesis de estas manifestaciones; se espera poder contribuir así a un mejor diagnóstico y a un tratamiento más racional.

Enfermedad de Alzheimer típica

Ha sido muy debatida la existencia de una forma típica (forma temporal mesial), en la que los distintos déficit cognitivos y funcionales siguen un orden cronológico de aparición. Quienes argumentan en contra aducen la variabilidad en el patrón cognitivo observada en función de factores tales como la edad de comienzo o la presencia de signos neurológicos (parkinsonismo, mioclonias) [5, 6]; quienes argumentan a favor responden que los estudios que demuestran variabilidad no han tenido en cuenta el estadio de la enfermedad. Se trata de una cuestión muy difícil de resolver, ya que los instrumentos de estadificación global incluyen la valoración cognitiva, de modo que sesgarían hacia la uniformidad [7].

La práctica clínica diaria muestra que una mayoría de pacientes siguen un patrón común de deterioro cognitivo y funcional, tal y como se refleja en las escalas de valoración global, que han sido elaboradas tras la observación sistemática de estos pacientes [8]. Paralelamente, los estudios anatomoclínicos confirman una forma más frecuente, de inicio temporal mesial (corteza entorrinal, hipocampo), que corresponde al patrón descrito por Braak y Braak. Después las lesiones se extienden a los núcleos del prosencéfalo basal, al tálamo anterior y a la corteza de asociación heteromodal temporoparietal. Frente a esta mayoría de casos típicos, existen otros atípicos, donde desde el inicio predomina el compromiso de otras áreas cerebrales [9].

La clínica es un fiel reflejo de las regiones afectadas. La enfermedad aparece de forma insidiosa, tras una larga fase preclínica, por lo que no es extraño que a menudo sea difícil precisar

cuáles fueron las primeras manifestaciones y cuándo aparecieron. Suele tratarse de un paciente de más de 60 años, que acude a consulta acompañado por algún familiar, siendo éste el que refiere pérdida de memoria para hechos recientes, de inicio progresivo de uno a tres años de evolución [10]. Casi invariablemente el informador admitirá que la memoria remota está conservada, y probablemente asentirá a la concurrencia de otras manifestaciones de menor intensidad, tales como desorientación, dificultades para recordar nombres, ligeros cambios en el carácter, apatía y tristeza. Un paciente que toma la iniciativa, narrando con todo detalle sus episodios de «pérdida de memoria» (cuando en realidad se trata de lapsos atencionales), es muy improbable que tenga Alzheimer [11].

Dependiendo del entorno social y asistencial, una proporción de los pacientes no presentará todavía un descenso significativo en su rendimiento funcional; nos encontraríamos entonces en la fase clínica más incipiente de la enfermedad: la del deterioro sin demencia, a la que seguirían las fases de demencia ligera, moderada e intensa. Esta cuádruple distinción clínica deriva de los códigos diagnósticos de la Asociación Psiquiátrica Americana (DSM-III-R) y de la Organización Mundial de la Salud (ICD-10), completados y matizados por dos escalas globales específicamente diseñadas para el caso –la escala global de deterioro de Reisberg (GDS) y la escala de estadificación clínica de la demencia de Hughes (CDR) [8] (tabla 1).

Tabla 1 Hechos clínicos típicos de la enfermedad de Alzheimer

Diagnóstico clínico	Deterioro sin demencia	Demencia ligera	Demencia moderada	Demencia intensa
Alteraciones cognitivas*	M. episódica anterógrada	Atención, f. ejecutivas denominación, razonamiento, a. visuoespacial, m. semántica	Lenguaje, praxias, gnosia visual, m. remota	No valorables
Alteraciones funcionales*	Actividades complejas, inusuales o imprevistas	Actividad laboral, finanzas, cocina, citas, fármacos	Vestido, aseo, esfínter vesical, esfinter anal	Alimentación, bipedestación, sedestación, deglución
Alteraciones conductuales	Ansiedad, depresión	Acentuación de rasgos premórbidos, apatía, ansiedad, depresión	Agresividad, agitación, tristeza, hipofagia, ansiedad, ideas delirantes, alucinaciones	Vocalizaciones, sonidos guturales
Alteraciones somáticas	—	—	Pérdida de peso, parkinsonismo crisis epilépticas	Cuadriparesia espástica, coma
GDS	3	4	5-6	7
CDR	0,5	1	2-3	4-5
Duración (años)	2-3	2	4	6
MMSE	23	18	14	0

Se presentan las alteraciones más características de las distintas fases de la enfermedad. * Alteraciones acumulativas; m: memoria; f.: funciones; a.: área; –: ausentes; GDS: escala global de deterioro de Reisberg; CDR: escala de estadificación clínica de la demencia de Hughes; MMSE: test «mini-mental» de Folstein.

Deterioro sin demencia

En la fase de deterioro sin demencia predominan las manifestaciones cognitivas. Invariablemente se ve afectada la memoria episódica anterógrada (es decir, el nuevo aprendizaje de hechos ligados a su contexto vivencial y externo de adquisición). Adicionalmente puede detectarse déficit en alguna de las siguientes áreas cognitivas: funciones ejecutivas, atención, denominación, razonamiento y área visuoespacial [12]. La memoria inmediata, la personalidad, la consciencia de enfermedad y la mayoría de los aspectos lingüísticos están preservados, lo que confiere al paciente un aspecto afable, no exento a veces de cierta ansiedad. La duración de este período no suele ser superior a dos o tres años: una extensión mayor obliga a plantearse diagnósticos alternativos.

Las pruebas de nuevo aprendizaje verbal son las más eficientes para detectar pacientes en esta fase. La puntuación por debajo de 1,5 desviaciones estándar en una prueba de aprendizaje de palabras con un rendimiento cognitivo y funcional global normal es predictiva de Alzheimer, siempre y cuando no existan otras causas de deterioro cognitivo (enfermedades sistémicas, fármacos, déficit neurosensorial, etc.). La afección adicional de otras áreas cognitivas añade riesgo [13]. La memoria inmediata –medida, por ejemplo, mediante la repetición de dígitos en orden directo–, está típicamente preservada en esta fase y permite descartar un componente atencional importante, más propio de los estados confusionales.

Se detecta depresión en un 60% de los pacientes que aún no tienen demencia [14]. Como manifestación de Alzheimer, la depresión puede ser un síntoma más de la enfermedad, una reacción del paciente ante la consciencia de sus déficit, o una mezcla de ambas cosas. Pero la depresión también puede ser una enfermedad concomitante, que actúa como factor de confusión. De hecho, la depresión en el anciano sólo es predictiva de enfermedad de Alzheimer en los casos con elevada escolaridad [15]. Algunos aspectos clínicos cualitativos pueden ayudar a distinguir la depresión primaria de la sintomática del Alzheimer [2, 11, 16] (tabla 2).

Tabla 2 Rasgos clínicos útiles para distinguir la depresión debida a la enfermedad de Alzheimer de la depresión primaria

	Depresión en la EA	Depresión primaria
Inicio	Insidioso	Agudo o subagudo
Antecedentes de depresión	_	+
Apatía	+	+
Enlentecimiento psicomotor	+	+
Falta de concentración	+	+
Trastorno del sueño	+	+
Ansiedad y fobias	+	+
Tristeza y llanto persistentes	_	+
Sentimientos de culpa	_	+
Baja autoestima	_	+
Ideación suicida	_	+

EA: enfermedad de Alzheimer; +: presente; –: ausente.

Las dificultades funcionales están estrechamente relacionadas con los déficit cognitivos, y vienen condicionadas por aspectos sociales. Pueden aparecer problemas en actividades complejas, inusuales o imprevistas, tales como la planificación, la toma de decisiones o el manejo de nuevos aparatos (ordenadores, etc.). Es típico el paciente retenga poco material leído (por ejemplo, tras la lectura del periódico) [17]. No es de extrañar que en personas con actividades reducidas (personas sin escolaridad o muy ancianas) esta etapa pase a menudo desapercibida.

El paciente con Alzheimer inicial no presenta trastornos somáticos llamativos. Como ya se ha apuntado, la asociación de enfermedades sistémicas descompensadas (bronquitis crónica, hepatopatía, etc.) debe hacer demorar el diagnóstico. La presencia de signos neurológicos llamados «focales» en la exploración física obliga a pensar en otras enfermedades demenciantes [18] (tabla 3).

Tabla 3 Hechos clínicos atípicos en la enfermedad de Alzheimer inicial y diagnóstico alternativo más probable

	DV	DFT	DCL	HPN	PSP	DCB	EH
Inicio agudo o subagudo	+		+				
Marcadas fluctuaciones			+				
Anosognosia		+					
Hiperfagia, estereotipias, pérdida de la conciencia social		+					
Alucinaciones visuales			+				
Incontinencia	+	+		+			
Temblor, rigidez, bradicinesia	+		+		+	+	
Trastorno de la marcha	+			+	+		
Parálisis de la mirada					+		
Corea							+
Otros signos focales neurológicos	+						

DV: demencia vascular; DFT: demencia frontotemporal (variante frontal); DCL: demencia con cuerpos de Lewy; HPN: hidrocefalia a presión normal; PSP: parálisis supranuclear progresiva; DCB: degeneración corticobasal; EH: enfermedad de Huntington.

Demencia ligera

La incapacidad para realizar alguna de las actividades habituales marca el inicio de la fase de demencia ligera en el Alzheimer. Este hito está muy condicionado por aspectos psicosociales: retraimiento y justificaciones por parte del paciente, sobreprotección por parte de los familiares, etc. Con razón, las escalas globales (GDS, CDR) utilizan parámetros distintos, mayoritariamente cognitivos, para diferenciar los distintos estadios de la enfermedad [8]. Los primeros signos de fracaso funcional pueden aparecer en el entorno laboral: el paciente precisa ayuda o supervisión en su puesto habitual, o es trasladado a un puesto de menor exigencia. Las amas de casa reducen su repertorio culinario y comienzan a necesitar asistencia en la compra y en el manejo del dinero. Hombres y mujeres en general ya no son capaces de acudir a sus citas por sí solos, ni pueden manejar su medicación. Con todo, algunos pacientes viven de manera autónoma en un entorno reducido.

En lo referente a la cognición, la dificultad en la memoria episódica anterógrada sigue siendo lo más llamativo. Existe un defecto prominente en la codificación y en el almacenamiento, con relativa preservación de la recuperación. Este patrón mnésico es útil para distinguir el Alzheimer de la depresión primaria, de la demencia frontotemporal y de la demencia vascular subcortical, en las que existe un mayor defecto de la recuperación, y el almacenamiento está relativamente preservado [19]. A los fallos de memoria se suman ya claras alteraciones en otras áreas: atención, funciones ejecutivas, razonamiento, lenguaje, cálculo y área visuoespacial, que pueden verse afectadas en cualquier combinación [20]. A partir de esta fase el paciente comienza a ser menos consciente de su declinar. Reisberg interpreta la negación de la enfermedad como una reacción ante la percepción del propio deterioro [2]; sin embargo, se ha demostrado que la anosognosia guarda relación con la hipoperfusión frontal derecha, y es independiente de la depresión [21].

Mientras que los ejes cognitivo y funcional sufren un deterioro inexorable y en gran parte jerárquico, las alteraciones conductuales, individualmente consideradas, son contingentes e imprevisibles, debido a una mayor influencia de factores psicológicos y ambientales [2, 22]. Algunos trastornos, como la apatía, parecen más condicionados por factores biológicos y, en mayor o menor grado, afectan a casi todos los pacientes [4]. También son frecuentes en esta fase la depresión y la ansiedad [2, 23]. La aparición precoz de determinados trastornos conductuales obliga a replantear el diagnóstico [24] (tabla 3).

Demencia moderada

La demencia moderada comienza cuando el paciente necesita supervisión en las actividades básicas. Al principio hay que seleccionarle el vestido o recordarle el aseo. Con el tiempo va precisando ayuda para colocarse la ropa en forma y orden correctos, para asearse y para controlar los esfínteres. La pérdida de capacidades funcionales guarda un cierto paralelismo inverso con la adquisición de los hitos psicomotores en el niño. Este fenómeno, junto con su extensión a ciertos apectos cognitivos, fue inicialmente descrito por De Ajuriaguerra y ha sido recientemente reformulado como teoría de la retrogénesis por Reisberg.

Las habilidades cognitivas siguen deteriorándose como resultado de una afección cortical que ya sólo respeta las áreas sensitivas y motoras primarias. Lo más llamativo es la progresiva desestructuración del lenguaje, el deterioro de las praxias y la agnosia visual. El lenguaje va perdiendo su estructura gramatical y se vacía de contenido, si bien la repetición, la comprensión y algunos aspectos no verbales están relativamente preservados [25]. A la afasia anómica de la fase de demencia ligera le sucede una afasia transcortical y después una afasia de Wernicke, con frecuentes parafasias. Al final de esta etapa el lenguaje queda reducido a una jerga apenas inteligible, que aún sirve para percibir los estados emocionales del paciente. Es posible cierta comunicación, principalmente a expensas de los aspectos no verbales.

La apraxia ideacional se manifiesta como dificultad para llevar a cabo tareas secuenciales con finalidad (por ejemplo, encender una vela), mientras que la apraxia ideomotora se hace evidente cuando se solicita la ejecución de actos simbólicos (por ejemplo, decir adiós). En la copia

de dibujos es típico el fenómeno de aproximación al modelo (*closing-in*), que refleja daño parietal derecho. La agnosia asociativa visual da lugar a las típicas identificaciones erróneas (el paciente cree que los personajes de la televisión están en la casa) y probablemente facilita la aparición de algunos trastornos conductuales.

La fase de demencia moderada es la más proclive a la aparición de alteraciones de la conducta: si se observa durante un tiempo suficiente, todos los pacientes las presentan. En un estudio con un seguimiento medio de tres años la alteración más frecuente fue la agresividad verbal, que se detectó en el 94% de los casos. Siguieron, por orden de frecuencia, el aspecto de tristeza, la hipofagia, la ansiedad y la resistencia a ser vestido o aseado [22]. Aunque más de la mitad de los pacientes tienen ideas delirantes, rara vez son persistentes y no criticadas [2, 22, 23].

En esta fase la enfermedad ya provoca alteraciones somáticas manifiestas. El paciente ofrece un aspecto de envejecimiento acelerado, provocado por la pérdida de peso y por la frecuente asociación de parkinsonismo. La hipofagia aparece en el 70% de los pacientes y, una vez instaurada, ya no desaparece [22]. El parkinsonismo se asocia a un mayor deterioro cognitivo y a un incremento de la mortalidad, pero no está claro si es debido a la presencia de cuerpos de Lewy corticales [26, 27]. Un 10-20% de los pacientes con Alzheimer sufre alguna crisis epiléptica durante el curso de la enfermedad. Suelen ser crisis mioclónicas y tonicoclónicas generalizadas.

Demencia intensa

El inicio de la fase de demencia intensa coincide con la necesidad de ayuda para la alimentación. A partir de aquí los hitos funcionales son más útiles que las habilidades cognitivas para controlar la progresión de la enfermedad [25]. El paciente va simplificando el uso de los cubiertos, a la vez que pierde sus últimas capacidades de expresión verbal. El repertorio lingüístico, formado por unas pocas palabras al inicio de esta fase, queda reducido a algún monosílabo, que a veces repite mecánicamente, de manera palilálica. Después sólo emite sonidos guturales o vocalizaciones, que a menudo parecen reflejar malestar y que pueden permanecer durante años. Lentamente va perdiendo la capacidad de deambular, de permanecer sentado, de fijar la mirada, de tragar y de sonreír. El paciente queda en estado comatoso, con cuadriparesia espástica en flexión, hasta que alguna complicación médica precipita el final. La duración total de la enfermedad oscila entre cinco y 20 años.

Enfermedad de Alzheimer atípica

Aunque el patrón clínico evolutivo arriba descrito es el más frecuente, algunos pacientes se presentan con un perfil cognitivo diferente. Según las series con alguna confirmación necrópsica, la prevalencia de formas atípicas rondaría en torno al 25% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, pero es muy probable que la proporción real sea mucho menor. Aun así, el Alzheimer es responsable del 50% de todos los síndromes cognitivos focales de origen neurodegenerativo [9, 20, 28].

El carácter retrospectivo de algunos estudios impide determinar si en estas formas atípicas se trata de un inicio selectivo o de una afección predominante. En los estudios necrópsicos la carga lesional del hipocampo y de la corteza entorrinal es similar o inferior a la observada en los pacientes con forma típica que tienen un grado comparable de demencia. Sin embargo, la afección frontal, temporal neocortical y posterior (temporoparietooccipital) es claramente superior en las variantes homónimas respectivas. Se desconoce la razón por la que las lesiones histológicas propias de la enfermedad de Alzheimer, probablemente desde el inicio mismo de la enfermedad, muestran preferencia por determinadas áreas corticales.

Considerando la ausencia de límites netos y la existencia de formas transicionales, parece apropiado hablar de «polos» de afectación clinicopatológica, dentro de un espectro de presentación en el que caben todas las combinaciones imaginables (fig. 2). No está claro si los polos atípicos descritos (frontal, temporal neocortical y posterior) resultan de una verdadera selectividad lesional o de un sesgo de detección, en cuyo caso predominarían las formas transicionales. En cualquier caso, el patrón clinicopatológico inicial se conserva durante toda la enfermedad.

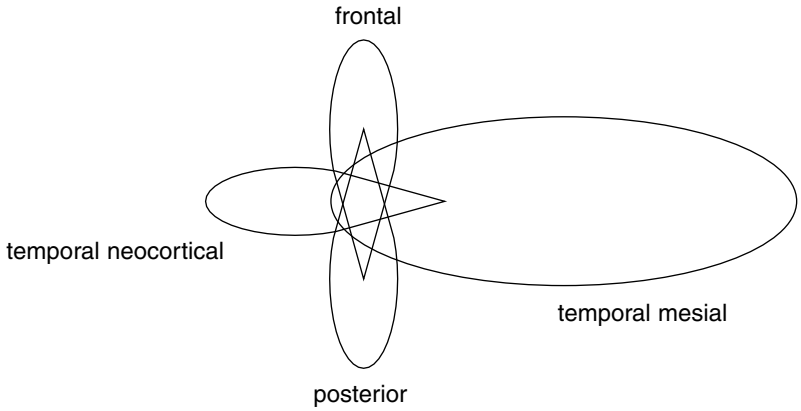

Figura 2 Espectro de presentación clínico-patológica de la enfermedad de Alzheimer, con los polos de afectación.

Enfermedad de Alzheimer frontal

Es la forma atípica más frecuente, que oscila entre el 14% y el 20% en las series con necropsias. En esta variante predominan los ovillos neurofibrilares en el lóbulo frontal. Se caracteriza por un patrón cognitivo con alteración prominente en las pruebas atencionales y en las funciones ejecutivas (evocación categorial, *trail-making*) [28]. No está clara la prevalencia de otras manifestaciones típicas de la demencia frontotemporal (tabla 3). Cabe hipotetizar que las formas que mejor se ajustan a los criterios clínicos de demencia frontotemporal se deben a entidades distintas (enfermedad de Pick, degeneraciones inespecíficas), mientras que formas menos marcadas o transicionales son con más probabilidad auténtica enfermedad de Alzheimer [29].

Enfermedad de Alzheimer temporal neocortical

Esta forma, con una prevalencia aproximada del 10% en las series con necropsia [9, 20], cursa con afasia. Se distinguen dos variantes, con formas mixtas o transicionales. Unas veces la alteración del lenguaje se asemeja a la que existe en la afasia no fluente progresiva, donde se alteran los componentes fonológicos y gramaticales, con preservación inicial de los aspectos semánticos. Otras el cuadro imita a la afasia fluente progresiva (o demencia semántica), donde se produce el patrón inverso [9, 29]. Cuanto más preservadas estén las demás áreas cognitivas, y cuanto más tiempo el paciente permanezca así, menor es la probabilidad de que se trate de enfermedad de Alzheimer. Hasta la fecha sólo existe un caso bien documentado de afasia primaria progresiva en sentido estricto, que finalmente ha sido tal enfermedad de Alzheimer [9]. Lo habitual es que se trate de la enfermedad de Pick o de degeneraciones inespecíficas.

Enfermedad de Alzheimer posterior

Pese a que se trata del polo de presentación menos frecuente –entre un 3% y un 10% [9, 20]–, su distinción clínica tiene especial trascendencia, ya que prácticamente todos los síndromes neurodegenerativos de predominio posterior son debidos a esta enfermedad [30]. Se han descrito tres variantes: una de localización occipitotemporal, que cursa con agnosia topográfica y alexia; otra de localización parietal, que cursa con apraxia y agrafia, y una tercera forma menos frecuente occipital, que cursa con agnosia aperceptiva y reducción concéntrica del campo visual [9].

Enfermedad de Alzheimer combinada

Conforme avanza la edad es más probable que la enfermedad aparezca asociada a lesiones de otro origen, que también contribuyen a la demencia, principalmente lesiones vasculares y esclerosis hipocámpica. Parece que estos casos se asocian a un curso menos agresivo, donde predominan los trastornos de la memoria y de las funciones ejecutivas, tal vez como reflejo de un mayor componente lesional subcortical [31]. Es posible que estas formas combinadas expliquen las asociaciones encontradas entre una edad de inicio temprana y una mayor afección de determinadas funciones corticales (lenguaje, praxias) [32].

Conclusiones

La enfermedad de Alzheimer tiene un sustrato anatomopatológico común de distribución topográfica variable en ocasiones. La clínica cognitiva y funcional viene determinada por la localización e intensidad de las lesiones, y está matizada por factores psicosociales. Sobre la base de las manifestaciones cognitivas iniciales es posible distinguir entre un polo clinicopatológico típico y varios polos atípicos. En el polo típico existe una alteración prominente del nuevo aprendizaje, acompañada de alteraciones en alguna otra área cognitiva, ya detectables en la fase de dete-

rioro sin demencia. Los polos atípicos se caracterizan por una afectación del lenguaje, de las funciones frontales o del área visuoespacial, con una relativa preservación mnésica. El patrón cognitivo inicial se mantiene a lo largo de toda la enfermedad y determina la aparición de los déficit funcionales. Los cambios conductuales siguen un curso menos predecible, debido a una mayor participación de factores psicológicos y sociales.

No existen límites netos entre los distintos polos de la enfermedad, por lo que es muy improbable que obedezcan a variaciones etiopatogénicas. La escasez de casos atípicos bien caracterizados impide establecer asociaciones con variables demográficas o con marcadores genéticos, si bien no se apuntan claras tendencias en este sentido. También son necesarias series más numerosas para indagar acerca de otras cuestiones clínicamente relevantes, tales como la respuesta a los tratamientos farmacológicos sintomáticos o las diferencias en la virulencia del curso clínico.

Considerada la enfermedad en su conjunto, se ha propuesto que determinados hechos clínicos, tales como la edad de presentación, la presencia de parkinsonismo o los rasgos psicóticos, podrían asociarse a un curso diferente, que justificaría la delimitación de formas clínicas adicionales e incluso de subtipos biológicos. Los datos disponibles hacen pensar que la mayoría de las asociaciones observadas son debidas a la contaminación de las muestras por casos con Alzheimer combinado o con demencias de otra etiología.

La tipificación cognitiva inicial de los pacientes es necesaria para el diagnóstico, el tratamiento y la monitorización de la enfermedad. La observación de un patrón típico temporal mesial permite predecir el diagnóstico de Alzheimer en prácticamente todos los casos. Sin embargo, las halagüeñas perspectivas farmacológicas obligan a incrementar la sensibilidad en la detección de los pacientes que no siguen el curso clínico habitual. Para ello es preciso avanzar en la caracterización y en la delimitación clínica de las variantes atípicas, especialmente en lo que concierne a la variante frontal y a las formas combinadas.

Bibliografía

1. Kitwood T: Person and process in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1993; 8:541-545.
2. Eastwood R, Reisberg B: Mood and behaviour. En: Gauthier S (ed.): *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. Londres: Martin Dunitz, 1996; 175-189.
3. López O: Las bases fisiopatológicas de los síntomas no cognoscitivos de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 1998; 7(supl 1):S44-S48.
4. Tekin S, Mega MS, Masterman DM, y cols.: Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 49:355-361.
5. Lawlor BA, Ryan TM, Schmeidler J, y cols.: Clinical symptoms associated with age at onset in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1646-1649.
6. Richards M, Folstein M, Albert M, y cols.: Multicenter study of predictors of disease course in Alzheimer disease (the «Predictors Study»). II. Neurological, psychiatric, and demographic influences on baseline measures of disease severity. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1993; 7:22-32.

7. Kertesz A, Mohs R: Cognition. En: Gauthier S (ed.): *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. Londres: Martin Dunitz, 1996; 155-174.
8. Bermejo Pareja F, del Ser T: La graduación de las demencias y su estudio evolutivo. En: Del Ser Quijano T, Peña-Casanova J (eds.): *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia*. Barcelona: JR Prous, 1994; 179-199.
9. Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, y cols.: Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000; 123:484-498.
10. Binetti G, Locascio JJ, Corkin S, y cols.: Differences between Pick disease and Alzheimer disease in clínical appearance and rate of cognitive decline. *Arch Neurol* 2000; 57:225-232.
11. Bouchard RW, Rossor M: Typical clinical features. En: Gauthier S (ed.): *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. Londres: Martin Dunitz, 1996; 35-50.
12. Albert MS, Moss MB, Tanzi R, y cols.: Preclinical prediction of AD using neuropsychological tests. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7:631-639.
13. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, y cols.: Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56:303-308.
14. Visser PJ, Verbey FRJ, Ponds RWHM, y cols.: Distinction between preclinical Alzheimer's disease and depression. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:479-484.
15. Geerlings M, Schmand B, Braam AW, y cols.: Depressive symptoms and risk of Alzheimer's disease in more highly educated older people. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:1092-1097.
16. Katz IR: Diagnosis and treatment of depression in patients with Alzheimer's disease and other dementias. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(supl 9):38-44.
17. Daly U, Zaitchik D, Copeland M, y cols.: Predicting conversion to Alzheimer disease using standardized clinical information. *Arch Neurol* 2000; 57:675-680.
18. Geldmacher D, Whitehouse PJ: Differential diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 48(supl 6):S2-S9.
19. Vanderploeg RD, Yuspeh RL, Schinka JA: Differential episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease and vascular dementias. *J Int Neuropsychol Soc* 2001; 7:563-573.
20. Price BH, Gurvit H, Weintraub S, y cols.: Neuropsychological patterns and language deficits in 20 consecutive cases of autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993; 50:931-937.
21. Starkstein SE, Vázquez S, Migliorelli R, y cols.: A single-photon emission computed tomographic study of anosognosia in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1995; 52:415-420.
22. Hope T, Keene J, Fairburn CG, y cols.: Natural history of behavioural changes and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease. A longitudinal study. *Br J Psychiatry* 1999; 174:39-44.
23. Devanand DP, Miller L, Richards M, y cols.: The Columbia University scale for psychopathology in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1992; 49:371-376.
24. Bozeat S, Gregory CA, Lambon Ralph MA, y cols.: Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:178-186.
25. Harrell LE, Marson D, Chatterjee A, y cols.: The severe mini-mental state: a new neuropsichological instrument for the bedside assessment of severly impaired Alzheimer's disease patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2000; 14:168-175.
26. Mitchell SL, Rockwood K: The association between pakinsonism, Alzheimer's disease and mortality: a comprehensive approach. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:422-425.

27. Wilson S, Bennett DA, Gilley DW, y cols.: Progression of parkinsonism and loss of cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000; 57:855-860.

28. Johnson JK, Head E, Kim R, y cols.: Clinical and pathological evidence of a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999; 56:1233-1239.

29. Rossor MN: Pick's disease: a clinical overview. *Neurology* 2001; 56(supl 4):S3-S5.

30. Alberca R: Atrofia cortical posterior. *Rev Neurol* 2001; 32:1063-1067.

31. Crystal H, Dickson D, Davies P, y cols.: The relative frequency of «dementia of unknown etiology» increases with age and is nearly 50% in nonagenarians. *Arch Neurol* 2000; 57:713-719.

32. Van Gool WA, Eikelenboom P: The two faces of Alzheimer's disease. *J Neurol* 2000; 247:500-505.