

Diagnóstico diferencial de las demencias en la práctica clínica

GUIDO CASTAGNOLA, FACUNDO MANES

GUIDO CASTAGNOLA
Médico psiquiatra.
Neuropsiquiatra del Instituto de
Neurología Cognitiva (INECO),
Buenos Aires,
República Argentina.

FACUNDO MANES
Médico neurólogo. Director de
INECO, y del Instituto de
Neurociencias de la
Fundación Favaloro,
Buenos Aires, Argentina.
Presidente del Grupo de
Neurología Cognitiva
de la Federación Mundial de
Neurología.
fmanes@neurologiacognitiva.org

CORRESPONDENCIA
Dr. Guido Castagnola, Castex
3293, C1425CDC
Buenos Aires, Argentina;
gcastagnola@neurologiacognitiva.org

La demencia es un síndrome que se caracteriza por declinación de la función intelectual, lo bastante severa para interferir en la vida diaria; más de un área cognitiva se ve afectada, hay impacto funcional en las actividades de la vida diaria y, con frecuencia, existen trastornos conductuales. En la actualidad, para poder realizar el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias es necesario combinar los datos de la clínica con la evaluación neuropsicológica, los exámenes de laboratorio y las neuroimágenes. En esta revisión se examinará qué elementos son necesarios para el diagnóstico temprano de las demencias, y se revisará su manejo farmacológico y no farmacológico.

Palabras clave:

Deterioro cognitivo – Demencias – Alzheimer – Demencia frontotemporal.

Differential diagnosis of dementia in everyday clinical practice

Dementia is a clinical syndrome characterized by a decline in intellectual function, severe enough as to interfere with everyday life. Multiple cognitive areas are affected, there is functional impact on daily living activities, and often there are behavioral disorders. At present, in order to make the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias, it is necessary to combine data from the clinical and neuropsychological assessments, laboratory tests and neuroimaging. This review will discuss the elements necessary for early diagnosis of dementia and review pharmacological and non-pharmacological treatments.

Keywords:

Cognitive impairment – Dementias – Alzheimer – Frontotemporal dementia.

Aunque parte de la evaluación del paciente con trastornos cognitivos consiste en efectuar exámenes neuropsicológicos y neuropsiquiátricos y en obtener pruebas de imágenes, como la resonancia magnética cerebral, resulta fundamental, para la formulación del diagnóstico, concentrarse en los criterios clínicos utilizados. El objetivo es determinar si se trata de una demencia en sus estadios iniciales o, simplemente, de alteraciones cognitivas en el contexto de otra patología (por ejemplo, hipotiroidismo o depresión) [30]. Una vez comprobado que el paciente evidencia signos de demencia, se procede a evaluar de qué tipo de demencia se trata, siempre atentos a los casos poco comunes y a la posibilidad de tratamiento

Causas más comunes de demencia

En la tercera edad (pacientes mayores de 65 años)

- Enfermedad de Alzheimer.
- Demencia vascular.
- Demencia por cuerpos de Lewy.

En pacientes más jóvenes (hasta 65 años de edad)

- Enfermedad de Alzheimer (aparecen causas genéticas).
- Demencia vascular.
- Demencia frontotemporal (enfermedad de Pick).
- Enfermedad de Huntington.
- Demencia precoz causada por otras enfermedades.

Para formular un buen diagnóstico es indispensable llevar a cabo una evaluación personal del paciente. Así, no sólo se obtendrá información acerca de su historia clínica y sus preocupaciones sino que podrá observarse cómo se expresa, cómo actúa, el lenguaje que utiliza, su grado de fluidez verbal, si tiene dificultades para encontrar los términos deseados, si comete errores en la construcción de oraciones y si el vocabulario que emplea es el apropiado para el nivel de educación que posee. Es importante también observar el comportamiento del paciente, y su manera de interactuar con el profesional. Durante la entrevista, se pide al paciente que efectúe una breve narración de su vida, para evaluar no sólo los puntos ya mencionados sino también los diferentes aspectos de la memoria. Como la falta de memoria puede significar varias cosas, es indispensable obtener información acerca de la vida y los hábitos de la persona, para poder evaluar acertadamente el problema. A partir de una simple entrevista es posible determinar (tabla 1) si lo que el paciente sufre es una alteración en la memoria inmediata, en la memoria episódica o en la semántica y, de esta manera, comenzar con la formulación del diagnóstico. En suma, la entrevista es fundamental para la evaluación del paciente con trastornos cognitivos.

Tabla 1. Alteraciones de la memoria en relación con el diagnóstico

Mecanismo alterado	Síntomas	Estructuras afectadas	Diagnóstico
Memoria inmediata	Dificultad para concentrarse, seguir una conversación, procesar información mientras se realizan otras actividades, mantener más de una cosa en la mente al mismo tiempo.	Lóbulo frontal y circuitos frontoestriados	– Depresión – Patologías que involucren los ganglios basales – Patologías que involucren enfermedad subcortical
Memoria episódica	Falta de memoria para información o eventos recientes.	Hipocampo	– Enfermedad de Alzheimer – Deterioro Cognitivo Leve – Causas de síndromes amnésicos
Memoria semántica	Falta de memoria para palabras, personas, lugares y cosas.	Lóbulos temporales (parte anterior y lateral)	– Variante Temporal de la Demencia frontotemporal – Encefalitis por herpes simple.

El segundo paso de la evaluación consiste en entrevistar a algún allegado, en privado. El objetivo es corroborar la historia del paciente, y averiguar si se han observado ciertas alteraciones en su comportamiento. Una persona con demencia frontotemporal puede no presentar problemas de memoria pero sí cambios graduales en la personalidad, de los que puede no ser consciente; algunos ejemplos de ellos serían la insistencia en hacer las mismas cosas de manera repetitiva (comportamiento estereotipado), ciertas alteraciones en la elección de alimentos (por ejemplo, una preferencia compulsiva por alimentos de sabor dulce), la rigidez de pensamiento, la apatía (pérdida del incentivo o interés) y la desinhibición social.

Una vez realizadas ambas entrevistas, se procede a la evaluación física y cognitiva. El *Mini-Mental State Examination* (MMSE), que se utiliza en estos casos, es muy útil para diagnosticar perturbaciones cognitivas en fases avanzadas, pero no para los estadios incipientes de la enfermedad. Por esa razón, en Cambridge se ha diseñado un método más simple, sensible a las etapas iniciales de las enfermedades demenciales: el *Addenbrooke's Cognitive Examination* (ACE), que ha sido validado por nuestro grupo para su uso en la República Argentina [28].

Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE)

- Incluye examen MMSE.
- Se realiza en 10 - 15 minutos.
- Es altamente sensible a estadios incipientes de la enfermedad de Alzheimer, y sensible a la demencia frontotemporal y a la demencia por cuerpos de Lewy.
- Está validado para su utilización en la Argentina.

Las observaciones acumuladas en los sucesivos pasos evaluativos permitirán la formulación de diagnósticos concretos. A continuación debemos considerar las características de cada una de las posibles formas de demencia.

Enfermedad de Alzheimer (demencia tipo Alzheimer, o DTA)

Constituye la demencia degenerativa primaria más frecuente entre los ancianos, y es el diagnóstico que se formula en 50 a 60% de los casos de pacientes con demencias. La DTA tiene rasgos epidemiológicos, conductuales, neuropsicológicos, neuroanatómicos y neuropatológicos característicos, que ayudan al diagnóstico diferencial entre ella y las otras demencias. Con todo, la frecuente existencia de una presentación "característica" no impide que el trastorno pueda ser muy heterogéneo; se hallan espectaculares variaciones entre casos en el comienzo y durante el curso de la enfermedad, en los síntomas primarios y en los hallazgos de neuroimágenes [19]. Aunque el diagnóstico definitivo requiere confirmación patológica, se han identificado varias características clínicas: un comienzo insidioso con tempranos y prominentes déficits en la memoria episódica, con déficits más tardíos en la memoria semántica; un curso progresivo gradual; imágenes de resonancia magnética nuclear que muestran atrofia temporal medial; imágenes de tomografía PET o SPECT que evidencian hipoperfusión a predominio temporoparietal [29]. Estos rasgos característicos de la DTA permiten una excelente sensibilidad diagnóstica *in vivo*.

La edad es el factor de riesgo más importante, ya que la frecuencia de DTA crece casi exponencialmente entre los 65 y los 85 años. Se han identificado también otros factores de riesgo; los individuos que tienen parientes de primer grado con enfermedad de Alzheimer presentan cuatro veces más probabilidades de desarrollar la enfermedad que aquellos sin historia familiar de DTA. A pesar de la sólida asociación documentada entre el alelo E4 y la DTA, el alto riesgo de obtener falsos positivos y falsos negativos, y las serias consecuencias que derivarían de ello, impiden por ahora hacer uso de esas evaluaciones genéticas para el diagnóstico clínico de la enfermedad de Alzheimer.

Las dos características principales identificadas por Alzheimer para el diagnóstico

neuropatológico de la enfermedad son las placas y los ovillos neurofibrilares. Las placas consisten en un corazón central de proteína amiloide, rodeado por fragmentos celulares degenerativos. Los ovillos neurofibrilares están hechos de filamentos helicoidales apareados, cuyo principal componente bioquímico es proteína *tau* excesivamente fosforilada. Tanto los ovillos neurofibrilares como las placas se encuentran presentes también en otros trastornos, distintos de la DTA; por ejemplo, en la demencia pugilística. En la DTA, las mayores concentraciones se encuentran en la corteza entorrinal y el hipocampo. Los cambios patológicos comienzan en las estructuras temporales mediales y límbicas, y a continuación se extienden de modo relativamente sistemático. Los estadios incipientes de la enfermedad pueden ser asintomáticos, y en general involucran la corteza entorrinal y el hipocampo. En los estadios moderados, la patología se extiende sobre estructuras corticales y subcorticales adyacentes al sistema límbico, y luego sobre la corteza de asociación temporal anterior e inferior, la corteza temporal superior, la parietal y la prefrontal; en tanto, la corteza primaria sensitivo-motora permanece relativamente preservada.

Cuadro clínico

Los déficits en la memoria reciente son por lo general el primer síntoma de DTA. Aparecen clínicamente como pérdida de objetos, repetición de preguntas y olvido de nombres propios. También surge dificultad para "encontrar las palabras", y se producen cambios en la memoria visual, la espacial y la verbal. El deterioro de la memoria visuoespacial se manifiesta muchas veces por el hecho de que el sujeto se extravía en lugares que le son familiares. En la etapa temprana de la enfermedad, el déficit se observa ante todo en la información reciente. En las evaluaciones, los pacientes muestran dificultades para recordar listas de palabras, cuentos y diseños. Este déficit mnésico puede ser caracterizado como un "olvido rápido", y es muy evidente cuando se solicita a los sujetos un recuerdo o un reconocimiento, después de un período largo de tiempo. La amnesia anterógrada refleja deterioro en la codifica-

ción y la consolidación del material. Los recuerdos remotos, de información autobiográfica o histórica, tienden a estar relativamente bien conservados, como la memoria inmediata (por ejemplo, retención de dígitos). Si estos déficits mnésicos no interfieren de manera significativa con el funcionamiento cotidiano, el paciente no recibirá un diagnóstico de demencia, y la condición que atraviesa será denominada "deterioro cognitivo leve". Sin embargo, al progresar la enfermedad surgen características clave de la DTA. Como es de esperar, con la extensión de la enfermedad sobre la corteza de asociación los pacientes muestran un deterioro cognitivo más amplio y severo. La capacidad para realizar varias tareas a la vez es particularmente vulnerable. Los pacientes y sus familiares pueden identificar esto como una disminución en la concentración, una dificultad con la aritmética mental o una tendencia a confundirse. Los pacientes se vuelven cada vez menos aptos para las tareas más complejas o exigentes de la vida cotidiana, como por ejemplo manejar sus finanzas, o completar un formulario de declaración de impuestos. Las capacidades visuoespaciales se deterioran. Los pacientes pierden las aptitudes mecánicas, y en la evaluación pueden mostrar deterioro de la capacidad de copiar diseños. El razonamiento se vuelve más concreto, y hay deterioro en la resolución de problemas nuevos y en el pensamiento abstracto. Los pacientes comienzan a tener dificultades para multiplicar y dividir. Los problemas con el funcionamiento ejecutivo se evidencian porque el paciente pierde la capacidad de inhibición, y la capacidad para coordinar simultáneamente la información y procesarla. También surgen deterioros en la memoria remota, de acuerdo con un gradiente temporal característico: los recuerdos más antiguos tienden a ser los más estables. En las etapas más severas de la enfermedad, los pacientes desarrollan apraxia, agnosia y afasia.

Los cambios conductuales son frecuentes en la DTA. Los trastornos de conducta podrían ser consecuencia de la pérdida neuronal en los sistemas adrenérgico, serotoninérgico y dopaminérgico. La depresión es tal vez el

síntoma psiquiátrico más frecuentemente asociado con la presencia de DTA; se observa habitualmente en las etapas tempranas de la enfermedad. Cuando la demencia avanza, los delirios se hacen frecuentes. La ideación paranoica y las sospechas son tal vez el tipo de delirio más común; por lo general consisten en acusar a otras personas de haberles robado. También son frecuentes los errores en la identificación de personas (por ejemplo, sostener que el cónyuge no es en realidad el marido, o la esposa, sino un impostor), y en la identificación de lugares. Si bien los pacientes con DTA severa pueden tener alucinaciones visuales y auditivas, en casos de alucinaciones visuales prominentes y que tienen lugar en las primeras etapas de la enfermedad hay que considerar especialmente el diagnóstico diferencial con demencia por cuerpos de Lewy. Finalmente, la DTA puede estar relacionada con un conjunto de trastornos conductuales, tales como ideas de persecución, irritabilidad y agitación, conductas repetitivas, alteración de los patrones de sueño, rebeldía y agresiones verbales.

Criterios para el diagnóstico clínico

Desde el principio ha constituido un desafío para los médicos diagnosticar con acierto la DTA en pacientes vivos. Sin embargo, la necesidad de diagnósticos tempranos y ciertos crece con el advenimiento de nuevas medicaciones, que mejoran la calidad de vida y retrasan la progresión de la enfermedad. Los criterios más ampliamente utilizados son los llamados NINCDS y ADRDA, formulados respectivamente por el *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke*, y por la *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*, ambos de Estados Unidos. Con todo, el diagnóstico clínico de DTA continúa siendo en gran medida un diagnóstico por exclusión. Para cumplir los criterios de la enfermedad el paciente debe tener déficits en dos o más áreas cognitivas (empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas), con un comienzo entre los 40 y los 90 años e inexistencia de otros trastornos que pudieran causar los deterioros cognitivos progresivos. El comienzo y el curso son insidiosos y graduales. Estudios que han

seguido a los pacientes hasta la autopsia han comprobado la sensibilidad de los criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de la DTA. Combinando las cifras de pacientes con enfermedad posible y probable, estos criterios combinados alcanzan una sensibilidad superior al 90%. Pero como son muchos los pacientes dementes con otras etiologías que cumplen los mismos criterios NINCDS-ADRDA, la especificidad es mucho menor que la sensibilidad. Los índices de especificidad son aproximadamente de 60%, lo cual da como resultado que los índices de precisión diagnóstica global se sitúen entre el 75 y el 85%.

En suma, la enfermedad de Alzheimer no es un síndrome homogéneo. Si bien **el tipo** de las variaciones neuropatológicas es en ella relativamente constante, la **presentación clínica** puede ser muy variable, y hasta imitar síndromes neurológicos focales.

Rol de las neuroimágenes en el diagnóstico

Las neuroimágenes estructurales fueron utilizadas en un principio para descartar otras causas de demencia, como la enfermedad cerebrovascular y la presencia de tumores o hematomas; en la actualidad, en cambio, contribuyen al diagnóstico de la DTA. En las imágenes de resonancia magnética, los pacientes con DTA presentan atroñas en las estructuras temporales mediales, el lóbulo parietal y la región insular, mucho más significativas que las observables en ancianos normales. Los índices más efectivos de atrofia están en las estructuras temporales mediales, entre las que se incluyen la corteza entorrinal, la corteza parahipocampal, la formación hipocampal y la amígdala. Además, en los pacientes con DTA la distribución de la atrofia concuerda con el lugar de la neuropatología primaria, y con los pronunciados déficits de la memoria anterógrada que constituyen las características neuropsicológicas básicas de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, la utilidad diagnóstica de la resonancia magnética aún no ha sido bien determinada, debido a que existen superposiciones entre pacientes y controles en lo que respecta a los índices temporales mediales.

La distinción entre pacientes con DTA y ancianos normales puede ser realizada, de manera más efectiva que por el análisis de los hallazgos de neuroimágenes, mediante el empleo de datos clínicos y de desempeño de los pacientes en pruebas neuropsicológicas de memoria. Un desafío a veces complicado es discriminar entre DTA y demencia vascular subcortical isquémica, ya que en muchos casos ambas patologías se superponen. La atrofia temporal medial es más frecuente en la DTA que en la demencia por cuerpos de Lewy pero, debido a que muchos pacientes con esta afección también tienen patología de Alzheimer, es posible que la resonancia magnética no discrimine de manera confiable entre ambos trastornos. Recientemente se ha empleado espectrometría de resonancia magnética para investigar los cambios cerebrales estructurales que se producen en la DTA. Se encuentra reducción del aminoácido N-acetil-aspartato (NAA), el cual, debido a que se ubica específicamente en las neuronas y está ausente de la glía, constituye un indicador de pérdida neuronal. Los estudios de tomografía PET han sido coincidentes en encontrar que la corteza de asociación se encuentra severamente afectada en la DTA, principalmente en las regiones posteriores; en cambio, la corteza primaria sensoriomotora, los ganglios basales, el tálamo y el cerebelo están relativamente conservados. El lóbulo parietal es el que presenta reducción metabólica más acentuada. Los pacientes con DTA leve a moderada presentan reducciones del índice metabólico que oscilan entre el 23 y el 39% para la corteza de asociación parietal, entre el 15 y el 30% para la corteza de asociación temporal y entre 15 y 21% para la de asociación frontal. El índice metabólico muestra mayores reducciones a medida que progresa la demencia. La tomografía SPECT es menos precisa, pero resulta clínicamente útil en distintas situaciones; por ejemplo, para diferenciar entre demencia de Alzheimer y demencia frontotemporal. En esta última se observa hipoflujo temporofrontal.

Tratamiento farmacológico

Actualmente, el tratamiento estándar de la enfermedad de Alzheimer consiste en

administrar un inhibidor de colinesterasa, con la adición de memantina en los estados moderados de la enfermedad. Es comúnmente recomendada la terapia antioxidante, por lo general con altas dosis de vitamina E. Aunque ningún tratamiento farmacológico ha probado ser capaz de detener el progreso de la DTA, la terapia con inhibidores de acetilcolinesterasa (tabla 2) ofrece mejoras sintomáticas, o retraso en la progresión de los déficits de tipo cognitivo, funcionales y de comportamiento.

Algunos parámetros metabólicos pueden afectar la seguridad y la tolerancia, y volverse importantes cuando se contempla un eventual cambio de medicación, sobre todo al constatar que un determinado inhibidor ya no muestra resultados beneficiosos, por lo cual se decide cambiar a otro inhibidor. La rivastigmina (6-12 mg diarios) es un inhibidor dual, que bloquea tanto la acetilcolinesterasa como la butirilcolinesterasa; ya es posible administrarla en forma de parches de liberación prolongada, con el objeto de disminuir los efectos adversos. El donepecilo (5-10 mg diarios) es un inhibidor puro de la acetilcolinesterasa, mientras que la galantamina (12-24 mg por día) ejerce actividad moduladora y alostérica sobre los receptores nicotínicos, además de inhibir la acetilcolinesterasa. También la galantamina está disponible en presentaciones de liberación prolongada. Los efectos adversos más frecuentes son la intolerancia gastrointestinal (que puede limitarse si se administra el fármaco durante las comidas, o con el uso de antieméticos), los síntomas extrapiramidales, los episodios cardiovasculares, la bradicardia y las alteraciones del ECG, la incontinencia urinaria, los calambres y la debilidad [3]. Diversos estudios muestran que la memantina proporciona beneficios sintomáticos en el tratamiento de la enfermedad moderada y severa, tanto en carácter de monoterapia como si se la suministra junto con un inhibidor de la colinesterasa [23]. En el futuro habrá seguramente nuevos enfoques terapéuticos, dirigidos a interferir con las vías enzimáticas que causan la producción de proteína amiloidea-b, o a incrementar su eliminación.

Tabla 2. Características farmacológicas de los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE)

Características	Rivastigmina	Donepecilo	Galantamina
Enzimas inhibidas	AchE y BuChE	AchE	AchE
Inhibición sostenida de la AChE en el largo plazo	Sí	No	No
Vida media plasmática (horas)	1-2	-70	-6
Reversibilidad	Lentamente reversible	Reversible	Reversible
Dosis diaria recomendada (mg/día)	6,9-12	5-10	16-24

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) solían utilizarse sólo para los aspectos cognitivos, pero hoy en día también se los usa para los conductuales, que son un fenómeno central en las enfermedades demenciales. Es posible emplearlos como tratamiento adyuvante de la administración de neurolépticos, antidepresivos y ansiolíticos. De ser necesario, se debe continuar utilizando psicofármacos, además de inhibidores, para el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos asociados con la enferme-

dad; el agregado de los inhibidores permite reducir las dosis de psicofármacos. El uso de inhibidores contra los síntomas conductuales y cognitivos no se limita a los casos de Alzheimer, ya que actualmente son utilizados también en la demencia vascular, la demencia mixta y la enfermedad de Parkinson. La tabla (3) que aquí se incluye ejemplifica la graduación terapéutica de las posologías de los tres tipos de inhibidores considerados.

Tabla 3. Incremento de las dosis diarias a niveles terapéuticos

	Dosis diaria		Incrementos opcionales (*)
	Inicial	Terapéutica	
Donepecilo	5 mg	10 mg	—
Galantamina	8 mg	16 mg	24 mg
Rivastigmina	3 mg	6 mg	9 mg → 12 mg

(*) En caso de requerir mayor eficacia

Cabe destacar que, más allá del tratamiento farmacológico, no deben ser descuidadas las intervenciones no farmacológicas, consistentes en estimulación cognitiva y terapia ocupacional. También es preciso abordar el aspecto humano de la relación con el paciente. Para concluir, proponemos como máximas 1) procurar el consenso; 2) no racionalizar en exceso; 3) en lugar de dar órdenes, formular pedidos claros y sencillos; 4) no forzar al paciente, sino convencerlo; 5) no avergonzarlo; 6) no pedirle que **recuerde**, sino que **imagine**; 7) darle seguridad, motivarlo e incentivarlo.

Demencia frontotemporal

Es una entidad heterogénea, que afecta —aunque no en igual proporción en todos los casos— las regiones prefrontales y la región anterior de los lóbulos temporales. Existe una variante conductual de la enfermedad, y otra en forma de afasia progresiva. Algunos autores, basados en la genética y en la patología molecular, proponen agrupar todas las demencias frontotemporales, junto con otras entidades, en un llamado complejo Pick [35]. Dos de esas entidades, la degeneración corticobasal y la parálisis supranuclear progresiva, serían el brazo motor del complejo Pick. Lo cierto es que la demencia frontotemporal es una enfermedad que implica grandes dificultades para los cuidadores, provoca alta dependencia y genera altos costos.

Variante conductual. Se caracteriza por comienzo insidioso y progresión gradual, con declinación precoz de la conducta social interpersonal y del manejo de la conducta personal. Los trastornos conductuales se caracterizan por declinación en las prácticas de higiene y cuidado personal, rigidez mental, impersistencia, hiperoralidad, cambios en la dieta y conductas estereotipadas y perseverativas [5]. Existe lenguaje estereotipado, con ecolalia, perseveraciones y, a veces, mutismo. Se puede observar un déficit en las pruebas neuropsicológicas frontales, sin amnesia, afasia o alteración perceptual severa. El EEG es normal, y las neuroimágenes muestran atrofia e hipometabolismo

frontal o temporal anterior, o ambos a la vez. Los síntomas neuropsiquiátricos consisten en desinhibición, pérdida de la conciencia social, apatía, conductas perseverativas, temprana pérdida de la conciencia de enfermedad, compulsiones, conducta antisocial y euforia. Se ha cuestionado la sensibilidad de las neuroimágenes estándar y de las mediciones neuropsicológicas para evaluar estadios incipientes de la demencia frontotemporal [36]. En la actualidad, el tratamiento es sintomático.

Variante con afectación del lenguaje. Se han descrito dos subtipos diferentes. La afasia primaria progresiva fluente, llamada “demencia semántica” por Hodges [12], se caracteriza por una producción fluida, con relativa conservación de las propiedades sintácticas del lenguaje. La repetición también está bastante conservada. Los pacientes tienen serias dificultades para “encontrar la palabra”; su discurso incluye muchas parafasias semánticas, y parece haber déficits en la comprensión. Los pacientes en general pueden leer correctamente las palabras (las capacidades fonológicas están intactas) pero tienen dificultad para comprender lo que están leyendo, debido a los déficits semánticos [13]. Opuestamente, en los pacientes con afasia primaria progresiva no fluente la producción lingüística se caracteriza por su ausencia de fluidez, con capacidad de repetición empobrecida y presencia de parafasias fonéticas. La comprensión está relativamente conservada, excepto cuando la estructura sintáctica del lenguaje es atípica o compleja. Mesulam fue el primero en llamar la atención sobre el síndrome conocido como “afasia primaria progresiva”, al describir seis pacientes con afasia progresiva de curso lento, que conservaban las demás capacidades cognitivas [21]. Si bien también existen déficits en la comprensión, el síntoma más frecuente es la dificultad para “encontrar la palabra”, es decir, el déficit de denominación. La edad promedio de comienzo de la enfermedad es de alrededor de 55 a 60 años. En las neuroimágenes se observa atrofia predominantemente alrededor de la cisura de Silvio y en el lóbulo temporal izquierdo [20]. Sin embargo, en un

gran porcentaje de pacientes los cambios son bilaterales. Los estudios de imágenes funcionales también muestran anomalías en el hemisferio izquierdo, ubicadas predominantemente en los lóbulos temporales y frontales.

Actualmente se reserva el término “enfermedad de Pick” para aquellos casos de atrofia frontotemporal en los que los cuerpos de inclusión son demostrables en el hipocampo y la corteza cerebral. Esos casos comprenden una minoría de las demencias frontotemporales, entre el 10 y el 20%; la mayoría de los casos carecen de una patología distintiva. También en la esclerosis lateral amiotrófica, o ELA, se observa un patrón de atrofia frontotemporal que produce déficits ejecutivos. Investigaciones recientes sobre algunas familias con demencia frontotemporal han demostrado mutaciones en el gen tau del cromosoma 17. Este tipo de mutación causa un síndrome de demencia frontotemporal asociado con parkinsonismo y trastornos ejecutivos [32].

Enfermedad de Parkinson y demencia

La enfermedad de Parkinson es un trastorno común, que afecta aproximadamente a uno de cada 100 individuos mayores de 70 años. Su descripción originaria –muy precisa– fue hecha por James Parkinson, un médico del siglo XIX. Es importante distinguir la enfermedad de Parkinson del parkinsonismo. Aquella, clásicamente, es una afección que produce temblor, lentitud y rigidez; es causada por la muerte de ciertas neuronas que contienen un neurotransmisor denominado dopamina. En cambio, el **parkinsonismo** es la presencia de condiciones diferentes de la enfermedad de Parkinson pero que producen síntomas similares. Muchas son las causas de parkinsonismo; lo más común es que sea secundario al suministro de un tipo específico de medicación, los neurolépticos.

Aunque James Parkinson describió en detalle todos los síntomas motores (temblor, lentitud y rigidez), no reconoció apropiadamente los trastornos cognitivos asociados; por muchos años se pensó que en la enfermedad que hoy

lleva su nombre eran raros los problemas de memoria. En cambio, actualmente se acepta que la mayoría de los pacientes con Parkinson presentan leves problemas de memoria en una evaluación cognitiva detallada [4]. Usualmente, esos problemas leves no preocupan a los pacientes, pero algunos de ellos, desafortunadamente, llegarán a desarrollar demencia. En algunos pacientes, los problemas cognitivos preceden al desarrollo de los problemas motores (temblor, lentitud y rigidez), típicos de la enfermedad de Parkinson [34].

En las últimas décadas ha habido una explosión de interés por estos pacientes que combinan parkinsonismo y trastornos de memoria [37]. Muchos de ellos tienen cuerpos de Lewy en ciertas regiones del cerebro; en algunos, el cerebro presenta similitudes con el de quienes padecen enfermedad de Alzheimer. Para describir tales pacientes se han utilizado muchos términos, pero un consenso ha decidido llamarlos pacientes con “demencia por cuerpos de Lewy”. Ciertos sujetos que durante años sólo han venido presentando los tres tipos de trastornos motores ya enunciados comienzan a desarrollar luego problemas de memoria, marcada lentitud de pensamiento y apatía. A estos debería considerárselos pacientes con enfermedad de Parkinson. En cambio, los sujetos con demencia rápidamente progresiva, con fluctuación cognitiva, alucinaciones y leve parkinsonismo, probablemente presenten demencia por cuerpos de Lewy. Sin embargo, son muchos los pacientes que se sitúan entre esos dos extremos.

Demencia por cuerpos de Lewy

La característica neuropatológica principal de la enfermedad de Parkinson es la presencia de cuerpos de Lewy en la sustancia nigra. En la enfermedad por cuerpos de Lewy, en cambio, estos se encuentran distribuidos en forma difusa en la corteza cerebral. Los pacientes con esta forma de demencia suelen ser mayores, y muestran fluctuaciones cognitivas, trastornos de atención, trastornos visuoespaciales, alucinaciones (generalmente visuales), caídas, depresión y

parkinsonismo, con gran sensibilidad a los neurolépticos [1] y a las benzodiazepinas. El parkinsonismo puede ser tan leve que no requiera tratamiento con levodopa. También se observan alteraciones de la marcha y del equilibrio. Los trastornos de memoria no necesariamente están presentes en las etapas iniciales de la enfermedad. La respuesta inicial a los inhibidores de la acetilcolinesterasa puede ser evidente.

Tratamiento de los síntomas cognitivos y conductuales

Tanto en la demencia por cuerpos de Lewy como en la demencia asociada con enfermedad de Parkinson hay pérdida de acetilcolina. Por ello, ambas enfermedades deberían responder bien al tratamiento de los síntomas cognitivos con inhibidores de la colinesterasa [10, 7, 8]. En un reciente estudio se ha comprobado significativa disminución de las alucinaciones en pacientes con Parkinson y demencia que eran tratados con inhibidores de la colinesterasa [22]. Las personas con estas dos formas de demencia presentan muchos otros síntomas neuropsiquiátricos: delirios, alucinaciones, depresión, ansiedad, apatía, irritabilidad, psicosis y agitación, entre otros. Es muy importante tratar tales síntomas con medicación específica, y evaluar además a los familiares a cargo del cuidado de los enfermos, quienes podrían padecer lo que se denomina “estrés del cuidador”, debido a la convivencia con personas que padecen trastornos neuropsiquiátricos. Por último, resulta necesario destacar que, más allá del tratamiento farmacológico, no hay que descuidar las intervenciones no farmacológicas, ni tampoco el aspecto humano de la relación con el paciente.

Demencia vascular

La enfermedad cerebrovascular es muy común en los ancianos. La demencia vascular constituye la segunda causa de demencia, sólo superada en frecuencia por la enfermedad de Alzheimer [14]. También son numerosas las personas que presentan deterioro cognitivo secundario a enfermedad cerebrovascular que no llega a cumplir los

criterios de demencia vascular pero, de todos modos, constituye una causa frecuente de consulta [26]. En esta forma de demencia existe una amplia variedad de combinaciones de déficits cognitivos, cuya presencia depende de la localización anatómica de la lesión; es por esa razón que el perfil cognitivo de la demencia vascular en sí misma es heterogéneo, y puede adoptar formas diferentes.

Las hoy llamadas “demencias vasculares” fueron conocidas hasta hace algún tiempo como “demencias multi-infarto”; en un nivel más profundo, Hachinski sugiere el término “deterioro cognitivo vascular”. Una guía importante para el diagnóstico de esta demencia vascular es la existencia de estrecha vinculación temporal entre un ACV confirmado y el comienzo del deterioro cognitivo. Cuanto más breve sea el lapso transcurrido entre ambos hechos, mayor será la posibilidad de que la causa de la demencia sea vascular. Es frecuente encontrar pacientes que, a la vez que presentan algunos síntomas vasculares, también manifiestan otros compatibles con un diagnóstico probable de enfermedad de Alzheimer [15].

Enfermedad de Huntington y demencia

Es una afección transmitida por un único gen dominante, en la que los síntomas surgen, por lo general, hacia la tercera o la cuarta década de vida, con incidencia probablemente similar para ambos sexos. En algunos casos, los primeros síntomas pueden ser la depresión, la ansiedad o una sintomatología claramente paranoide, acompañados por cambios en la personalidad [27]. La evolución es lentamente progresiva; normalmente, la muerte llega al cabo de 10 a 15 años.

La asociación de movimientos anormales denominados “coreiformes” con demencia y antecedentes familiares de enfermedad de Huntington es altamente sugerente del diagnóstico, aunque también hay casos esporádicos en los que ello no se cumple. Las manifestaciones más tempranas suelen ser los movimientos coreiformes involuntarios, sobre todo de cara, manos y hombros, o de la

marcha [11]. Tales movimientos suelen preceder a la demencia; son raros los casos en los que están ausentes hasta que la demencia está ya muy avanzada.

Esclerosis múltiple

Los problemas cognitivos son poco habituales al comienzo de esta enfermedad, pero empiezan a hacerse evidentes en la fase progresiva [2]. A medida que los trastornos motores son mayores, aumentan los trastornos cognitivos, y algunos pacientes desarrollan demencia [24, 25, 16]. No hay en la actualidad un tratamiento específico de los trastornos cognitivos que se asocian con la esclerosis múltiple. La prioridad es evaluar y tratar la depresión.

Parálisis supranuclear progresiva

Es una afección progresiva en la que, además de los síntomas parkinsonianos, aparece asociada una alteración de movimientos oculares, sobre todo los movimientos conjugados rápidos verticales, unida a dificultad para hablar, risa y llanto espasmódicos, dificultad para tragar y demencia [9]. Son muy llamativas la postura, con hiperextensión de cuello, y la inestabilidad postural, que son la causa de frecuentes caídas; de hecho, el motivo habitual de consulta son precisamente las caídas. Puede mejorar mediante el tratamiento con fármacos, aunque los resultados suelen ser muy modestos. Cabe presumir la presencia de esta enfermedad cuando un enfermo mayor se cae con gran facilidad. El lenguaje, la postura del cuello y los movimientos de los ojos hacia arriba y abajo se encuentran alterados.

Degeneración corticobasal

Es una posible causa de parkinsonismo, cuyo dato más llamativo es la asimetría, con una mano que el enfermo no puede manejar adecuadamente. En ella coincide la presencia de síntomas parkinsonianos con la de rigidez, temblor y dificultades para realizar movimientos previamente aprendidos [33]. En ocasiones existen trastornos del lenguaje y de la marcha. El tratamiento es ineficaz, y el pronóstico es malo.

Encefalopatías espongiiformes transmisibles

También conocidas como “enfermedades por priones en seres humanos”, y como “enfermedad de Jakob-Creutzfeldt”. Presentan una forma **esporádica** y otra **familiar**, más una tercera variante identificada hace poco. El período de incubación de estas formas es siempre prolongado. La enfermedad de Jakob-Creutzfeldt esporádica es la más común en los seres humanos; representa alrededor del 85% de todos los casos. No se conoce con exactitud la naturaleza precisa del agente responsable de la enfermedad; la teoría que aparece como más probable es que se trata de una anomalía en una proteína, la cual normalmente está presente expresada en el cerebro.

Enfermedad de Jakob-Creutzfeldt esporádica (encefalopatía esporádica)

Es una demencia progresiva con multitud de síntomas y signos neurológicos, debida a alteraciones neuropatológicas específicas cuya supuesta causa es un agente transmisible [18]. Ha sido transmitida del hombre a varias especies de primates, y a gatos y ratones. La aparición de casos familiares también indica una posible susceptibilidad a la enfermedad heredada. Está perfectamente documentada la transmisión de un ser humano a otro a través de material quirúrgico, hormona de crecimiento, trasplantes de córnea. Es una enfermedad poco frecuente; habitualmente comienza entre la sexta y la séptima décadas de vida, sin bien se han descrito casos de pacientes más jóvenes (incluso de 20 años) y otros de mayor edad; su prevalencia es similar en hombres y en mujeres.

La enfermedad de Jakob-Creutzfeldt es rápidamente progresiva: el 50% de los pacientes muere dentro de los 6 meses, y el 75% al año del comienzo. El inicio tiene lugar normalmente hacia los 50 años, pero puede presentarse en cualquier momento de la edad adulta. Su curso es subagudo, y lleva a la muerte en uno a dos años. Es habitual que se inicie con un período breve durante el cual el paciente presenta un cuadro de malestar

general, con fatiga, incapacidad de concentración, olvidos y depresión. Transcurridas varias semanas se establece un cuadro de desintegración intelectual pronunciada, con trastornos motores y psiquiátricos. En las etapas avanzadas, el paciente se encuentra en estado vegetativo o en coma. La muerte se produce en la mayoría de los casos por complicaciones infecciosas. La enfermedad carece de tratamiento específico. Suele considerarse altamente sugerente de la enfermedad la presencia de una tríada compuesta por demencia intensa y devastadora de curso rápido, enfermedad motora y electroencefalograma anormal característico.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Es producida por un virus (papovavirus) que compromete el sistema nervioso central de individuos inmunológicamente suprimidos. La enfermedad se desarrolla sobre todo en pacientes con trastornos en la inmunidad celularmente mediada, tal como ocurre en la leucemia crónica, los linfomas, la policitemia vera, el mieloma múltiple y, en particular, el sida [17]. También ha sido hallada en asociación con otras carcinomatosis, con tuberculosis, sarcoidosis, enfermedad de Whipple, lupus eritomatoso sistémico y esprue no tropical, y en pacientes sometidos a terapia inmunosupresiva crónica, en etapa de postrasplante renal, con artritis reumatoidea, hiperesplenismo, diabetes, etcétera. A veces no se encuentra causa aparente que predisponga a la enfermedad. Los hombres se ven afectados con mayor frecuencia que las mujeres.

Los pacientes se presentan con trastornos mentales: confusión, demencia progresiva y alteraciones de la conciencia. Los problemas motores son frecuentes. Los trastornos visuales suelen ser tempranos, y se deben al compromiso de los nervios ópticos o de las radiaciones ópticas. El curso de la enfermedad es gradualmente progresivo; la muerte ocurre entre uno y 18 meses después del inicio, aunque algunos pacientes han sobrevivido años. Por lo común, el curso de la enfermedad no se modifica con ningún tipo de tratamiento. Otras enfermedades que se

asocian con demencia pero cuya explicación excede los objetivos de este trabajo son la leucodistrofia, la enfermedad mitocondrial y la enfermedad de neurona motora.

Demencias tratables

Existe una considerable variedad de condiciones tratables que pueden causar demencia. La depresión es, por lejos, la causa más común de trastornos cognitivos tratables [6]. Los cuadros depresivos generan un impacto en el rendimiento cognitivo, y pueden representar tanto un pródromo como un factor de riesgo para la aparición de procesos neurodegenerativos.

La hidrocefalia es la segunda causa tratable de demencia. El término *hidrocefalia* significa acumulación o presencia de una excesiva cantidad de líquido cefalorraquídeo dentro de las cavidades ventriculares [31]. La demencia secundaria a hidrocefalia no es frecuente, pero tiene importancia clínica. Por lo general, la hidrocefalia puede ser tratada, y es posible controlarla quirúrgicamente. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con hidrocefalia dependen de si el desarrollo de esta es agudo, subagudo o crónico, y de si la hidrocefalia progresa o está detenida. La tríada clínica clásica del síndrome consiste en trastornos de la marcha, demencia e incontinencia. El trastorno de la marcha es, a menudo, la manifestación más destacada, aunque el grado de alteración es variable. A veces hay sólo cierta torpeza en la marcha, mientras que en otros casos el paciente se encuentra imposibilitado de caminar. Existen variadas anomalías del estado mental que se asocian con la demencia hidrocefálica. Las más características son la apatía, la desatención, los trastornos de la memoria, el juicio y la abstracción, la desorientación.

En rigor, el tratamiento de los aspectos estrictamente diagnósticos debe finalizar aquí. El desarrollo en profundidad de las demencias susceptibles de tratamiento requeriría por sí solo una revisión aparte. Las características esenciales de tal tratabilidad quedan sintetizadas en los siguientes cuadros finales.

Demencias tratables más comunes*Quirúrgicas*

- Hidrocefalia a presión normal.
- Tumores cerebrales.
- Infecciones cerebrales.
- Hematoma subdural.

Requieren tratamiento médico (no quirúrgico)

- Hipotiroidismo.
- Infecciones (VIH, sífilis).
- Abuso de alcohol (deficiencia de vitamina B₁₂).
- Hipoxia crónica (por ejemplo, debido a una apnea obstructiva crónica o enfermedad neuromuscular)
- Trastornos metabólicos o endocrinos, de los que virtualmente cualquier puede provocar demencia.
 - enfermedad de Wilson;
 - encefalopatía de Hashimoto;
 - enfermedad celíaca;
 - enfermedad de Whipple;
 - vasculitis cerebral.

Frecuencia de las causas tratables de demencia

- 1) depresión;
- 2) hidrocefalia;
- 3) abuso de alcohol;
- 4) tumores;
- 5) enfermedad de la glándula tiroideas;
- 6) deficiencia de vitamina B₁₂.

Referencias bibliográficas

1. BASKYS A. Lewy body dementia: the litmus test for neuroleptic sensitivity and extrapyramidal symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(11): 16-22.
2. BÉQUET D, TAILLIA H, CLERVOY P, RENARD JL, FLOCARD F. Psychological and neuropsychological problems in multiple sclerosis. *Bull Acad Natl Med*. 2003; 187(4): 683-94.
3. BIRKS J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25; (1): CD005593.
4. BODIS-WOLLNER I. Neuropsychological and perceptual defects in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003 Aug; 9 Suppl 2: S83-9.
5. CAIRNS NJ, BIGIO EH, MACKENZIE IR, NEUMANN M, LEE VM, HATANPAA KJ, WHITE CL, SCHNEIDER JA, GRINBERG LT, HALLIDAY G, DUYCKAERTS C, LOWE JS, HOLM IE, TOLNAY M, OKAMOTO K, YOKOO H, MURAYAMA S, WOULFE J, MUÑOZ DG, DICKINSON DW, INCE PG, TROJANOWSKI JQ, MANN DM. Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol*. 2007 Jul; 114(1): 5-22.
6. DOBIE DJ. Depression, dementia, and pseudodementia. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2002 Jul; 7(3): 170-86.
7. EMRE M. Dementia in Parkinson's disease: cause and treatment. *Curr Opin Neurol*. 2004 Aug; 17(4): 399-404.
8. EMRE M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2003 Apr; 2(4): 229-37.
9. ESPER CD, WEINER WJ, FACTOR SA. Progressive supranuclear palsy. *Rev Neurol Dis*. 2007 Fall; 4(4): 209-16.
10. FERNÁNDEZ HH, WU CK, OTT BR. Pharmacotherapy of dementia with Lewy bodies. *Expert Opin*

- Pharmacother*. 2003 Nov; 4(11): 2027-37.
11. HADDAD MS, CUMMINGS JL. Huntington's disease. *Psychiatr Clin North Am*. 1997 Dec; 20(4): 791-807.
 12. HODGES JR, PATTERSON K. Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol*. 2007 Nov; 6(11): 1004-14.
 13. HODGES JR, MILLER B. The neuropsychology of frontal variant frontotemporal dementia and semantic dementia. Introduction to the special topic papers: Part II. *Neurocase*. 2001; 7(2): 113-21.
 14. JELLINGER KA. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta Neuropathol*. 2007 Apr; 113(4): 349-88.
 15. JELLINGER KA. The pathology of "vascular dementia": a critical update. *J Alzheimer Dis*. 2008 May; 14(1): 107-23.
 16. KARLINSKA I, SELMAJ K. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*. 2005 Mar-Apr; 39(2): 125-33.
 17. KISHIDA S. Progressive multifocal leukoencephalopathy- epidemiology, clinical pictures, diagnosis and therapy. *Brain Nerve*. 2007 Feb; 59(2): 125-37.
 18. KRASNIANSKI A, MEISSNER B, HEINEMANN U, ZERR I. Clinical findings and diagnostic tests in Creutzfeldt-Jakob disease and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Folia Neuropathol*. 2004; 42 (B): 24-38.
 19. LEHÉRICY S, DELMAIRE C, GALANAUD D, DORMONT D. Neuroimaging in dementia. *Presse Med*. 2007 Oct; 36(10 Pt 2): 1453-63.
 20. MESULAM MM. Primary progressive aphasia: a 25-year retrospective. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007 Oct-Dec; 21(4): S8-S11.
 21. MESULAM MM. Primary progressive aphasia-differentiation from Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1987 Oct; 22(4): 533-4.
 22. POEWE W. When a Parkinson's disease patient starts to hallucinate. *Pract Neurol*. 2008 Aug; 8(4): 238-41.
 23. RAINA P, SANTAGUIDA P, ISMAILA A, PATTERSON C, COWAN D, LEVINE M, BOOKER L, OREMUS M. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2008 Mar 4; 148(5): 379-97.
 24. RAO SM. Neuropsychology of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 1995 Jun; 8(3): 216-20.
 25. ROCA M, TORRALVA T, MELI F, FIOL M, CALCAGNO M, CARPINTIERO S, DE PINO G, VENTRICE F, MARTÍN M, VITA L, MANES F, CORREALE J. Cognitive deficits in multiple sclerosis correlate with changes in fronto-subcortical tracts. *Mult Scler*. 2008 Apr; 14(3): 364-9.
 26. ROMÁN GC. Facts, myths, and controversies in vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004 Nov 15; 226(1-2): 49-52.
 27. ROSENBLATT A, LEROI I. Neuropsychiatry of Huntington's disease and other basal ganglia disorders. *Psychosomatics*. 2000 Jan-Feb; 41(1): 24-30.
 28. SARASOLA D, DE LUJÁN-CALCAGNO M, SABE L, CRIVELLI L, TORRALVA T, ROCA M, GARCÍA-CABALLERO A, MANES F. Validity of the Spanish version of the Addenbrooke's Cognitive Examination for the diagnosis of dementia and to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Rev Neurol*. 2005 Dec; 41(12): 717-21.
 29. SCHELTENS P, KORF ES. Contribution of neuroimaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and other dementias. *Curr Opin Neurol*. 2000 Aug; 13(4): 391-6.
 30. SENTÍES-MADRID H, ESTAÑOL-VIDAL B. Reversible dementias and treatable dementias. *Rev Neurol*. 2006 Jul; 43(2): 101-12.
 31. SHPRECHER D, SCWALB J, KURLAN R. Normal pressure hydrocephalus: diagnosis and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2008 Sep; 8(5): 371-6.
 32. SPILLANTINI MG, VAN SWIETEN JC, GOEDERT M. Tau gene mutations in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17). *Neurogenetics*. 2000 Mar; 2(4): 193-205.
 33. STOVER NP, WATTS RL. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol*. 2001; 21(1): 49-58.
 34. TAYLOR AE, SAINT-CYR JA. The neuropsychology of Parkinson's disease. *Brain Cogn*. 1995 Aug; 28(3): 281-96.
 35. TOLNAY M, FRANKS S. Pathology and genetics of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Clin Neuropathol*. 2007 Jul-Aug; 26(4): 143-56.
 36. TORRALVA T, KIPPS CM, HODGES JR, CLARK L, BEKINSCHTEIN T, ROCA M, CALCAGNO ML, MANES F. The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of fronto-temporal dementia. *Neuropsychologia*. 2007 Jan 28; 45(2): 342-9.
 37. WILLIAMS-GRAY CH, FOLTYNIE T, LEWIS SJ, BARKER RA. Cognitive deficits and psychosis in Parkinson's disease: a review of pathophysiology and therapeutic options. *CNS Drugs*. 2006; 20(6): 477-505.