

# Demencia: el tiempo pasa, la medicina evoluciona

## *Dementia: time passes, medicine evolves*

Alfredo Robles

Unidad de Neurología cognitiva. Hospital Policlínico La Rosaleda. Santiago de Compostela

### Resumen

Esta revisión comienza recordando los primeros pasos de la Medicina en relación con las demencias. Se muestra un punto de inflexión en la transición de los siglos XIX al XX, debido al afán descriptivo de muchos neurólogos y psiquiatras que fueron a la vez histopatólogos. En el último cuarto del siglo XX se produjo un nuevo cambio, al introducirse en la práctica clínica el uso de la TAC y la resonancia magnética, y debido igualmente al desarrollo y aplicación habitual de la exploración neuropsicológica a estos pacientes. Se describieron criterios para el diagnóstico de las demencias degenerativas no Alzheimer y, en 2007, se publicaron los actuales de la enfermedad de Alzheimer. La evolución parece conducir a situar a cada enfermo en un punto de un amplio espectro fenotípico que engloba todas las demencias. Previsiblemente se descubrirán marcadores biológicos que permitirán el diagnóstico preclínico y se realizarán técnicas combinadas de neuroimagen estructural y funcional para facilitar la obtención del diagnóstico etiológico en cuanto aparezcan los síntomas. Los avances en farmacogenómica permitirán prescribir tratamientos más individualizados y eficaces, y la futura disposición de fármacos moduladores del curso de las enfermedades degenerativas servirá, por fin, para invertir el actual incremento progresivo de la prevalencia de estas demencias.

**Palabras clave:** Criterios de diagnóstico. Demencia. Enfermedad de Alzheimer.

### Abstract

This review starts remembering the first steps of the Medicine in relation to dementia. There was a turning point at the transition from 19th to 20th century, due to the descriptions from many neurologists and psychiatrists that were pathologists simultaneously. In the last quarter of the 20th century a new change took place, when the CT scan and MRI were introduced in the clinical practice and neuropsychological assessment was developed and applied routinely to these patients. Diagnostic criteria for non Alzheimer degenerative dementias were described and current criteria for Alzheimer dementia were published in 2007. The evolution of clinical knowledge leads the clinician to place each patient at a point into a broad phenotypic spectrum that encompasses all types of dementia. Probably, new biomarkers will be discovered that will allow preclinical diagnosis, and combined structural and functional neuroimage techniques will be applied to obtain an early etiologic diagnosis, when the symptoms appear. The advances in pharmacogenomics will allow to prescribe individualized and effective treatments and new modulating drugs capable to modify the course of degenerative diseases will finally invert the current increasing of the prevalence of these dementias.

**Key words:** Diagnostic criteria, dementia, Alzheimer's disease

Si una persona experimenta un declive prolongado de dos o más funciones cognitivas, en un grado tal que por ese motivo requiere supervisión o ayuda en actividades instrumentales o básicas para las que previamente era autónomo, tiene demencia. Se trata de un concepto sindrómico, con varias decenas de posibles causas. Cualquier proceso que altere intensamente el funcionamiento de los circuitos cerebrales responsables de las funciones cognitivas, puede ser causa de demencia. Podemos incluir trastornos degenerativos (los más frecuentes), vasculares, infecciosos, inflamatorios, tóxicos, metabólicos, nutricionales, traumáticos, tumorales, psiquiátricos.

### El pasado

La prevalencia de la demencia está muy ligada a la edad, de tal manera que se duplica cada 5 años a partir de los 35. Se calcula que en el grupo de población de 30 a 64 años tiene demencia una de cada 1850 personas<sup>1</sup>, mientras que en los mayores de 64 años la sufren una de cada 15<sup>2</sup>. Estos datos permiten intuir que en tiempos pasados las

demencias que hoy consultamos con mayor frecuencia eran situaciones clínicas raras, ya que la esperanza de vida era baja (20-25 años en tiempos del antiguo imperio romano, 33-55 años en Europa en 1900<sup>3</sup>). A pesar de eso, a finales del siglo XIX y principios del XX se dio la circunstancia de que muchos médicos clínicos del ámbito neurológico y psiquiátrico eran a la vez histopatólogos, y esa combinación despertó en ellos mucho interés por realizar una descripción clínico-patológica de las enfermedades que observaban en sus pacientes, aprovechando su acceso posterior al estudio necropsico. Cabe destacar, como ejemplos, la descripción por Arnold Pick y Alois Alzheimer de las características clínicas y anatomopatológicas de las demencias degenerativas a las que se atribuyó su nombre.

Aunque las primeras referencias a la demencia datan de hace más de dos milenios, la primera definición médica del concepto apareció en la Enciclopedia de Diderot y d'Alembert en 1754, y el término fue afianzado en una clasificación que realizó Philippe Pinel en su *Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale*, de 1801. En 1740,

Gaspar Casal describió por primera vez casos del *mal de la rosa*, que Francesco Frapolli llamaría en 1771 *pelagra*, y expresó las alteraciones mentales que produce. En 1925, Joseph Goldberger reconoció la pelagra como una carencia vitamínica, y en 1937 se identificó a la niacina como el agente deficitario. Fue la primera demencia potencialmente reversible de la historia de la Medicina.

Entre las demencias de origen transmisible destacan la asociada a neurolúes o a S.I.D.A. y las encefalopatías espongiiformes por proteína priónica. La sífilis llegó a Europa en el siglo XV a través de los descubridores de América, explicando el psiquiatra francés Antoine-Laurent-Jessé Bayle en 1822 que las manifestaciones de la *parálisis general progresiva* se debían a una aracnoiditis crónica. Constituía la primera demostración de una lesión estructural adquirida causante de demencia. Como demencia de origen infeccioso, resulta importante destacar la asociada al VIH. En 1986 Navia et al describieron la encefalopatía por VIH-1 o complejo demencia-SIDA; actualmente se manejan criterios para el diagnóstico de *alteración neurocognitiva asintomática asociada al VIH* (criterios revisados de la Academia Americana de Neurología<sup>4</sup>), *trastorno neurocognitivo ligero asociado al VIH-1* (criterios de Grant y Atkinson<sup>5</sup> y criterios revisados de la Academia Americana de Neurología<sup>4</sup>), *demencia en la enfermedad por VIH* (criterios de la CIE-10<sup>6</sup>) y *demencia asociada al VIH-1* (criterios de Grant y Atkinson<sup>5</sup> y criterios revisados de la Academia Americana de Neurología<sup>4</sup>).

Se pueden considerar aparte las *encefalopatías espongiiformes transmisibles humanas* (EETH). Aunque son enfermedades degenerativas, en 1966-1968 se demostró su potencial transmisibilidad (Gajdusek, Gibbs et al). Los psiquiatras alemanes Hans Gerhard Creutzfeldt (1920) y Alfons María Jakob (1921) describieron la enfermedad que lleva su nombre, con demencia rápidamente progresiva, relacionada con encefalopatías espongiiformes de algunos animales. En los humanos se han identificado el kuru (Gajdusek y Zigas, 1957), que se transmitía por canibalismo en nativos de Papúa-Nueva Guinea, el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (1936), el insomnio familiar fatal (Lugaresi et al, 1986), las enfermedades de Creutzfeldt-Jakob esporádica, familiar, yatrógena y “variante” (Will et al, 1996). Durante varios años se pensó en la posibilidad de que un “virus lento” no identificado fuera el responsable de este grupo de enfermedades, hasta que el neurólogo Stanley B. Prusiner descubrió la proteína priónica resistente a proteasas y su relación causal con las EETH, motivo que le hizo merecedor del premio Nobel en 1997.

En 1872, George Huntington describió la primera demencia subcortical en la enfermedad que lleva su nombre y, en 1894, Binswanger describió la “encefalitis subcortical crónica progresiva”, a la que Alzheimer llamaría posteriormente

*enfermedad de Binswanger*. El concepto de demencia subcortical, no obstante, no sería analizado hasta 1970 (Constantinidis et al) y 1974 (Albert y Feldman), refiriéndose a la *parálisis supranuclear progresiva*. Esta última enfermedad neurodegenerativa fue descrita en 1963 por John C Steele, John Clifford Richardson y Jerzy Olszewski. Otra enfermedad subcortical degenerativa que cursa con demencia es la *neurodegeneración asociada a pantotenatoquinasa*, inicialmente conocida como enfermedad de Hallervorden-Spatz, descrita por esos autores en 1922.

En su “*Traité des maladies mentales*” (1838), Jean Étienne Dominique Esquirol realizó una descripción de la *demencia senil*. En 1892 Arnold Pick introdujo en la literatura médica los primeros casos de *demencia frontotemporal*, señalando que había una atrofia cerebral circunscrita a regiones frontales y temporales. En realidad, los primeros enfermos presentados por Pick tenían afasia progresiva y atrofia del lóbulo temporal. Alzheimer en 1911, y Altman y Pick posteriormente, añadieron la presencia de *células de Pick* (abalonadas, acromáticas) y/o de *cuerpos de Pick* intraneuronales (argirófilos). Los primeros criterios para su diagnóstico clínico y neuropatológico no se publicaron hasta 1994 (criterios de Lund y Manchester<sup>7</sup>). Por otra parte, en 1892 Blocq y Marinesco observaron las placas de amiloide cerebrales, en 1898 Redlich las asoció a la demencia senil y, el 4 de noviembre de 1906, el médico alemán Alois Alzheimer describió en el 37º Congreso de Psiquiatras del sudoeste, en Tübingen, el caso de Auguste Deter, una mujer de 51 años con demencia progresiva que mostró en el estudio necrópsico atrofia cerebral, acúmulos intraneuronales de degeneración neurofibrilar (ovillos neurofibrilares) y unos “focos miliares” extracelulares de una sustancia peculiar (placas seniles de beta-amiloide). Emil Kraepelin le atribuyó el epónimo “enfermedad de Alzheimer” en 1910, en la 8ª edición de su *Handbook of Psychiatry*, reconociendo que se había marcado un hito histórico al demostrar la etiología orgánica degenerativa de un grupo de demencias. En 1911 el Dr. Alzheimer publicó su segundo caso (Johan F.). En esa década, Gaetano Perusini, Solomon Carter Fuller y otros, publicaron varios casos más con la descripción histopatológica del cerebro.

En 1880 se perfiló el término “pseudodemencia”, por aquel entonces “demencia melancólica”, para identificar casos de demencia sin lesión orgánica subyacente, susceptibles de recuperarse.

Emil Kraepelin describió en 1893 la “*demencia precoz*” en la 4ª edición de su Tratado (*Lehrbuch de Psychiatrie*), para referirse a lo que Paul Eugen Bleuler, tras profundizar más en los aspectos psicológicos, denominaría en 1911 “esquizofrenia”, como concepto más psíquico y separable de las demencias, sin excluir la posibilidad de que hubiese una alteración neuropatológica subyacente.

Aunque Thomas Willis ya describió una demencia post-ictus en 1672, hasta el siglo XIX no comenzaron los avances en patología cerebrovascular. En 1842, Maxime Durand-Fardel describió la *leucoaraiosis* (término acuñado por Hachinski en 1987) y el *estado criboso*; en 1894 Binswanger constató la enfermedad que lleva su nombre, y en 1901 Pierre Marie definió el *estado lacunar*. Durante gran parte del siglo XX se creía que la mayor parte de las demencias era de origen arteriosclerótico cerebral, en relación con el envejecimiento. Tomlinson et al, en 1970, observaron en una serie clínico-patológica que la presencia de un total de 100 cm<sup>3</sup> de tejido cerebral infartado se asociaba invariablemente a demencia, y en 1974 Hachinski et al introdujeron el concepto de *demencia multiinfarto* y se reconoció la enfermedad de Alzheimer como un trastorno netamente independiente.

A lo largo del siglo XIX, en definitiva, se fueron bosquejando conceptos y dilemas que se elucidarían en la centuria siguiente:

- Origen orgánico de los trastornos mentales, teoría original de Wilhelm Griesinger (*Pathologie et traitement des maladies psychiques, 1843*) y, en concreto, de muchas demencias (demencias orgánicas, de Kraepelin).
- Heterogeneidad etiológica de la demencia, distinguiendo al menos entre la parálisis general progresiva, la enfermedad de Huntington y el deterioro debido al deterioro de las arterias cerebrales (demencia arteriosclerótica), aunque a floraba la sospecha de una demencia diferente degenerativa no arteriosclerótica.
- Demencia senil versus demencia presenil, concepto éste introducido por Otto Binswanger en 1894. Alzheimer pensó que el tipo de demencia que describió se producía en menores de 65 años y, después de esa edad, correspondía a demencia aterosclerótica. Posteriormente, Grunthal (1927), Gellerstedt (1933), Margolis (1959), Roth (1960, 1966), Hirano y Zimmerman (1962), Corsellis (1962) y Blessed (1968) observaron placas de

amiloide o/y ovillos neurofibrilares en la demencia senil. Corsellis y Evans, en 1965, diferenciaron la demencia senil de la arteriosclerosis cerebral. Finalmente, Tomlinson (1968, 1970) demostró que las demencias presenil y senil eran entidades muy similares o idénticas, y Hachinski sentenció en 1974 la diferencia entre demencia senil por enfermedad de Alzheimer y demencia multiinfarto<sup>8</sup>.

Frederich Heinrich Lewy identificó en 1912 los “cuerpos de Lewy”, Haruo Okazaki describió en 1961 los primeros casos de *demencia con cuerpos de Lewy* y Kenji Kosaka definió la enfermedad en 1984, aunque los primeros criterios para el diagnóstico no se publicaron hasta 1990 (criterios de California)<sup>9</sup>, 1991 (criterios de Nottingham)<sup>10</sup> y 1992 (criterios de Newcastle)<sup>11</sup>, y éstos fueron actualizados por consenso en 1996<sup>12</sup> y 2005<sup>13</sup>. Otra enfermedad neurodegenerativa con demencia es la *degeneración corticobasal*, descrita inicialmente por Jean J Rebeiz, Edwin H Kolokny y Edward P Richardson en 1967 y mejor definida posteriormente por otros autores (tabla 1).

## El presente

En las últimas décadas del siglo XX se incrementaron de una manera exponencial los conocimientos sobre las demencias, descubriéndose que la enfermedad de Alzheimer origina más de la mitad de las demencias y que otras demencias degenerativas no Alzheimer son más frecuentes de lo que se sospechaba (tabla 2).

La época presente podría comenzar en 1975, cuando Vladimir Hachinski publica su escala<sup>21</sup> para diagnosticar la demencia multiinfarto, una vez que la tomografía computarizada (TAC) había comenzado a utilizarse en la práctica clínica y las lesiones vasculares cerebrales podían objetivarse de un modo incruento. Para ser justos, fueron Carlo Loeb y Carlo Gandolfo quienes modificaron la escala de Hachinski para introducir en ella el resultado de la neuroimagen<sup>22</sup>. En el

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico clínico de demencias degenerativas no Alzheimer

	Criterios actuales (año de publicación)	Criterios previos
Demencia asociada a enfermedad de Parkinson	2007 <sup>14</sup>	
Demencia con cuerpos de Lewy	2005 <sup>13</sup>	1990 <sup>9</sup> ; 1991 <sup>10</sup> , 1992 <sup>11</sup> , 1995 <sup>20</sup> , 1996 <sup>12</sup> , 1999 <sup>20</sup>
Demencia frontotemporal	2001 <sup>15</sup> - 2007 <sup>16</sup>	1994 <sup>7</sup> , 1998 <sup>17</sup>
Síndrome corticobasal	2003 <sup>18</sup>	1990 <sup>20</sup> , 1994 <sup>20</sup> , 1997 <sup>20</sup> , 1998 <sup>20</sup> , 2000 <sup>20</sup>
Parálisis supranuclear progresiva	1996 <sup>19</sup>	1987 <sup>20</sup> , 1990 <sup>20</sup> , 1992 <sup>20</sup> , 1993 <sup>20</sup> , 1994 <sup>20</sup> , 1995 <sup>20</sup>

decenio siguiente se publicaron los criterios de demencia (criterios CIE-10 y DSM-IV) y de enfermedad de Alzheimer (criterios DSM-IV y NINCDS-ADRDA) que rigieron del diagnóstico clínico hasta un tiempo reciente.

Los criterios mencionados entienden la demencia como un deterioro adquirido de la memoria y otras funciones cognitivas, y los CIE-10, además, exigen más de 6 meses de evolución. Esta última condición dificulta el diagnóstico temprano de demencias de evolución subaguda, por lo que los criterios CIE-10 quedaron casi relegados a determinados estudios epidemiológicos, en los que se deseaba asegurar que los casos considerados tuvieran realmente demencia. Por otra parte, al profundizarse en el conocimiento de las demencias degenerativas no Alzheimer, se observó que en algunas de éstas (como la demencia frontotemporal, la de-

mencia con cuerpos de Lewy y la demencia asociada a enfermedad de Parkinson) la amnesia puede no ser evidente en fases iniciales en que el enfermo ya tiene alteración cognitiva múltiple con pérdida de capacidad funcional. Por tal motivo, los criterios de diagnóstico de la Sociedad Española de Neurología (de 2002)<sup>23</sup> y los DSM-V que se anticipan<sup>24</sup>, ya no contemplan la presencia de amnesia como obligatoria para el diagnóstico de demencia. Además, se reconoce que determinadas alteraciones de la conducta y la percepción (por ejemplo, conducta desinhibida o alucinaciones) pueden formar parte de las manifestaciones primarias del proceso demenciante, y deben ser incluidos en los criterios de diagnóstico<sup>24-25</sup>.

Desde la década de los 60, Tomlinson, Roth y Blessed comenzaron a desarrollar la exploración neuropsicológica del enfermo con demencia, marcando así el nacimiento de una era moderna de la neurología cognitiva, en la que el patrón de alteración cognitiva aporta una gran sensibilidad y especificidad para identificar fenotipos asociados a diagnósticos etiológicos específicos. Además, en los años 80 comenzó a utilizarse en la práctica clínica habitual la resonancia magnética encefálica, que permite apreciar matices morfológicos del cerebro no observables con la TAC, por lo que la neuroimagen dejó de servir únicamente para descartar lesiones potencialmente reversibles o quirúrgicas (proceso expansivo tumoral, granulomatoso o infeccioso, hematoma subdural, hidrocefalia, infartos). Con estas dos armas diagnósticas a nuestro alcance y, en menor grado, con la ayuda de la SPECT y la PET (neuroimagen funcional), se produjo un cambio desde el manejo de unas pocas alternativas diagnósticas [demencia degenerativa, multiinfarto y secundaria (enfermedad de Huntington, neurolúes, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia hipotiroidea y unas pocas más causas muy raramente diagnosticadas)] hacia un abanico de procesos mucho más amplio. Empezó a describirse la progresión cronológica de la alteración neuropsicológica y de la neuroimagen en las demencias degenerativas no Alzheimer más frecuentes, y se publicaron criterios para su diagnóstico (tabla 1). Conocidos éstos, quedó claro que los criterios vigentes hasta entonces para diagnosticar enfermedad de Alzheimer eran obsoletos, y en 2007 se publicaron otros actualizados<sup>26</sup>. Estos criterios, por cierto, marcan un nuevo hito en la historia de las demencias, ya que reconocen la posibilidad de que el médico diagnostique la enfermedad degenerativa demenciante antes de que se cumplan criterios de demencia, sin necesidad de realizar biopsia o autopsia. Se puede atribuir a enfermedad de Alzheimer un trastorno aislado y persistente de la memoria episódica, si se detecta algún marcador de esa enfermedad en las pruebas complementarias [atrofia hipocámpica en resonancia magnética, hipoactividad cortical ttemporo-parietal posterior bilateral

Tabla 2. Distribución porcentual aproximada de las demencias, en función de la causa

<p><b>Demencias degenerativas (≥ 80%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de Alzheimer (pura: 35-40%; con enfermedad vascular cerebral: 20 25%)</li> <li>• Demencia con cuerpos de Lewy / Demencia asociada a enfermedad de Parkinson (12%)</li> <li>• Demencia frontotemporal (10%)</li> <li>• Otras demencias degenerativas</li> </ul> <p><b>Demencias vasculares (puras: 6-15%)</b></p> <p><b>Demencias secundarias no vasculares (5-15%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematoma subdural</li> <li>• Intoxicación crónica</li> <li>• Trastorno dismetabólico</li> <li>• Estado carencial</li> <li>• Infección crónica del sistema nervioso central (SNC)</li> <li>• Enfermedad inflamatoria crónica con afectación del SNC</li> <li>• Enfermedad desmielinizante</li> <li>• Trastorno paraneoplásico</li> <li>• Tumor</li> <li>• Enfermedades de depósito</li> <li>• Demencia por traumatismo craneoencefálico</li> <li>• Hidrocefalia crónica del adulto</li> <li>• Demencia por hipotensión intracraneal</li> <li>• Depresión y otras alteraciones psiquiátricas</li> </ul> <p><b>Demencia combinada* (40 %)</b></p>
--

\* En los pacientes con *demencia combinada* se encuentra más de una alteración que puede contribuir al deterioro cognitivo, aunque en la mayoría de los casos sólo una de ellas es la causa principal.

en PET o SPECT, incremento de fosfo-tau + reducción de  $\beta$ -amiloide<sub>42</sub> en el líquido cefalorraquídeo, o hallazgo de una de las múltiples mutaciones ya conocidas (en los genes *APP*, *PSEN1* y *PSEN2*) que producen enfermedad de Alzheimer familiar]. En realidad el paso se dio previamente, puesto que los criterios de la demencia frontotemporal de 2001<sup>15</sup> ya permiten diagnosticar esta entidad en pacientes con trastorno progresivo de la conducta social o afasia progresiva (es decir, en un estadio en el que quizá no tienen demencia), si la neuroimagen (estructural o funcional) es compatible con una enfermedad degenerativa restringida a regiones cerebrales prefrontales y/o temporales.

Una vez disponibles los criterios para el diagnóstico clínico de las demencias degenerativas no Alzheimer (tabla 1) comenzaron a identificarse fenotipos diversos de cada entidad, dejando en evidencia la heterogeneidad de todas ellas. Las demencias degenerativas son entidades con unas alteraciones genéticas determinadas y unas proteinopatías concretas. Las formas familiares dependen de una alteración en un gen determinado (formas monogénicas), mientras que en las formas esporádicas interviene la conjunción de múltiples genotipos (unos aumentan y otros reducen la susceptibilidad a la enfermedad). En cualquier caso, siempre hay una o más proteinopatías subyacentes y, como distintas partes del cerebro tienen diferente vulnerabilidad a cada proteinopatía, las diversas entidades cursan con una degeneración que sigue una progresión topográfica (y en consecuencia clínica) que las caracteriza.

En la forma típica de la enfermedad de Alzheimer se observan ovillos neurofibrilares intraneuronales (con filamentos de proteína tau hiperfosforilada) y depósitos de  $\beta$ -amiloide<sub>42</sub> en el espacio intersticial de las zonas cerebrales enfermas. Comienza en neuronas de la corteza entorrinal e hipocampo que se proyectan hacia la región parietal medial (cíngulo posterior, precuña). La consecuencia clínica es una gran dificultad para registrar nueva información en la memoria. La progresión es más rápida en las regiones tampo-rietales posteriores (alteración semántica y visuospatial), y más lenta en todas las demás áreas asociativas del cerebro. Aparte de esa situación clásica, existe una *variante de predominio fronta*<sup>27</sup> (generalmente con más taupatía de la habitual y difícilmente distinguible de una demencia frontotemporal) y una variante de comienzo en la corteza asociativa tampo-rieto-occipital (*síndrome de atrofia cortical posterior*)<sup>28</sup>. También hay casos en los que predomina la afectación del hemisferio izquierdo (con afasia destacada) o del derecho. La proporción de abundancia entre placas de amiloide y ovillos neurofibrilares varía mucho de unos enfermos a otros, y existe una forma con cuerpos de Lewy corticales asociados, que genera una forma de transición con la *demencia con cuerpos de Lewy*. Se conocen ya más de 200 mutaciones

(en los genes *APP*, *PSEN1* y *PSEN2* -cromosomas 21, 14 y 1 respectivamente-) que pueden provocar una forma familiar autosómica dominante, generalmente de inicio temprano (entre los 20 y 60 años). Además, ya se han identificado multitud de genotipos de susceptibilidad, aunque solamente el alelo  $\epsilon 4$  del gen *APOE* genera un riesgo superior al doble frente al de la población con el alelo mayoritario ( $\epsilon 3$ , en este caso)<sup>29</sup>. En definitiva, cada persona con enfermedad de Alzheimer desarrolla un fenotipo concreto dentro de un espectro que podemos llamar *complejo Alzheimer*<sup>30</sup>.

Existen dos grupos de enfermos con alteración de la  $\alpha$ -sinucleína como proteinopatía esencial. En uno de ellos se forman *cuerpos de Lewy* intracitoplasmáticos en las neuronas y en el otro *inclusiones citoplasmáticas gliales*. En las enfermedades con cuerpos de Lewy se muestran vulnerables extensas áreas de la corteza asociativa cerebral y ciertas zonas del estriado, diencéfalo y tronco encefálico. Sin embargo, existen fenotipos diversos en los que cada una de esas partes muestra diferente vulnerabilidad. Así, en la enfermedad de Parkinson pura el proceso se concentra mayoritariamente en los circuitos mesencéfalo-estriatales, mientras que en las formas con demencia se afecta intensamente el córtex cerebral. Existe una variante que cursa inicialmente como enfermedad de Parkinson y la extensión cortical (demencia, alucinaciones) no se hace aparente hasta más de un año después de comenzar los síntomas motores (*demencia asociada a enfermedad de Parkinson*)<sup>14</sup>, y otra en la que el trastorno cognitivo precede o evoluciona de forma simultánea al motor (*demencia con cuerpos de Lewy*)<sup>13</sup>. Aunque son demencias mayoritariamente esporádicas, ya se conocen mutaciones productoras de formas familiares (gen *SNCA* de la  $\alpha$ -sinucleína, en el cromosoma 4). La *atrofia multisistémica* (AMS) es un proceso neurodegenerativo esporádico del adulto que afecta, en combinaciones diversas e intensidad variable, al núcleo caudado, putamen, pálido, sustancia negra, *locus coeruleus*, núcleos pontinos, olivas inferiores, pedúnculos cerebelosos medios, cerebelo, columnas intermediolaterales de la médula espinal (células simpáticas preganglionares), núcleo de Onuf sacro y, en ocasiones, a neuronas simpáticas posganglionares. En la AMS resultan patognomónicas las inclusiones citoplasmáticas gliales (con  $\alpha$ -sinucleína). Las manifestaciones clínicas consisten en combinaciones de síntomas del sistema nervioso autónomo, síntomas cerebelosos y parkinsonismo. En unos pacientes predominan la degeneración estriadonigrica y los síntomas rigidoacinéuticos (AMS-P), mientras que en otros predominan la degeneración de circuitos olivopontocerebelosos y la ataxia cerebelosa (AMS-C). En general, se observa la combinación de ambas formas en diverso grado cada una (degeneración estriadonigrica 0-I-II-III + atrofia olivopontocerebelosa 0-I-II-III), de manera que aproximada-

mente la mitad de los enfermos muestra fenotipos intermedios (o combinados) entre las AMS-P y AMS-C más puras. En los enfermos con AMS-C, como en los que presentan lesiones cerebelosas no degenerativas o una degeneración cerebelosa aislada, se aprecian alteraciones cognitivas (síndrome cognitivo-conductual cerebeloso)<sup>31</sup>, especialmente manifestaciones de disfunción prefrontal (síntomas disejcutivos, reducción de la memoria verbal de trabajo y pérdida de fluidez verbal). Puede entenderse como un fenómeno de diasquisis, debido a la conexión del cerebelo con la corteza prefrontal. La alteración cognitiva en la AMS-P, similar a la observada en la AMS-C, puede estar relacionada con la degeneración de partes del estriado más intensamente conectadas con regiones corticocerebrales cognitivas, como el núcleo caudado. En definitiva, existe una heterogeneidad en la topografía y gradación de las lesiones neuropatológicas por la que algunos pacientes sólo tienen alteraciones cognitivas sutiles o deterioro cognitivo leve sin demencia a lo largo de toda su evolución, mientras que unos pocos desarrollan demencia, generalmente en estadios avanzados.

En 1990 comenzaron a describirse variantes fenotípicas diferentes de la *demencia frontotemporal* (DFT) clásica, en las que predomina desde el inicio la afectación frontal (destacando alteraciones de la conducta social) o temporal (con trastorno semántico, que produce afasia fluente progresiva y agnosia visual asociativa), e incluso la de una región circunscrita de un hemisferio (tabla 3). Por otra parte, algunos pacientes desarrollan síntomas de demencia frontotemporal y de la enfermedad de la neurona motora. En estos enfer-

mos la degeneración involucra también al núcleo hipogloso y a motoneuronas de astas anteriores espinales. Existen formas familiares, en las que se han encontrado mutaciones en genes variados (gen *MAPT* de tau –cromosoma 17-, gen *PGRN* de la progranulina –cromosoma 17-, gen *VCP* de la proteína con valosina –cromosoma 9-, gen *PSEN1* de la presenilina 1 –cromosoma 14-, gen *CHMP-2B* –cromosoma 3-). Algunos de estos enfermos muestran síndromes específicos, como la *demencia familiar y parkinsonismo relacionados con el cromosoma 17* (DFTP-17, asociada a mutaciones en *MAPT*) o la *miopatía con cuerpos de inclusión y enfermedad de Paget ósea*, asociada a mutaciones en el gen *VCP*. En el aspecto histopatológico, la DFT también es heterogénea. Hay casos con células o/y cuerpos de Pick, o con inclusiones de ubiquitina o/y TDP-43, o de ubiquitina y  $\alpha$ -interneurina (inclusiones neuronales de filamentos intermedios), o con sólo gliosis y espongiosis (sin inclusiones)<sup>16</sup>. Por otra parte, la experiencia ha delatado signos de solapamiento entre la DFT (cualquiera de sus variantes), la degeneración corticobasal y la parálisis supranuclear progresiva. No es infrecuente la situación en la que un paciente parece estar desarrollando una de esas entidades y, al progresar, nos obliga a cambiar el diagnóstico clínico a otra de ellas o bien acumula síntomas de más de una. Si a este fenómeno le añadimos el descubrimiento de que bajo cualquiera de estos síndromes puede subyacer la anatomía patológica de cualquiera de las entidades de este grupo, el solapamiento queda sentenciado<sup>39</sup>. Basados en esta evidencia, Andrew Kertesz y David Muñoz agruparon estas entidades bajo el

Tabla 3. Fenotipos clínicos de la demencia frontotemporal

	Topografía predominante
Demencia frontotemporal <sup>15-16</sup>	Regiones prefrontales y tercio o mitad anterior de lóbulos temporales (respetando la 1ª circunvolución temporal)
Afasia no fluente progresiva <sup>17</sup>	Región perisilviana anterior del hemisferio dominante
Demencia semántica <sup>a 17, 32</sup>	Lóbulos temporales, con mayor afectación del dominante
Prosopagnosia primaria progresiva <sup>b 33-34</sup>	Lóbulos temporales, con mayor afectación del no dominante
Amusia y aprosodia progresivas <sup>35-36</sup>	Lóbulo frontal derecho predominantemente
Trastorno afectivo-conductual <sup>37-38</sup>	Lóbulos frontal y temporal derechos
Síndromes de la degeneración frontotemporal con enfermedad de la neurona motora	
Síndromes familiares de la degeneración frontotemporal	

Actualmente, la demencia semántica engloba una forma verbal (a) y una forma visual (b)<sup>32</sup>

término «Complejo Pick»<sup>40-41</sup>. Dentro del complejo, la tauopatía (de tipo variado) es un denominador común y, desde el punto de vista clinicotopográfico, la afectación del lóbulo frontal resulta muy frecuente, produciendo síntomas como desinhibición de la conducta social, apatía, alteraciones de las conductas alimentaria o sexual, síntomas disejecutivos y trastorno del lenguaje.

Existen enfermedades hereditarias ocasionadas por una mutación dinámica, en las que un triplete de nucleótidos aparece en una secuencia con más repeticiones de las que son habituales en condiciones normales en un gen determinado, dando lugar a la producción de una proteína anómala. Entre estas enfermedades destaca un grupo de nueve, en las que una repetición excesiva del triplete CAG (citosina-adenina-guanina) induce la producción de una proteína (diferente, según el gen afectado) que contiene una secuencia larga de glutamina (poliglutamina) (tabla 4). Se forman agregados proteicos anormales, especialmente inclusiones intranucleares neuronales. La proteína anómala condiciona un fenotipo clínico y el grado de expansión de la poliglutamina influye en la extensión y la intensidad de la afectación, y muchas veces en la edad de presentación (inversamente proporcional al número de repeticiones). El espectro clínico abarca desde formas con alteración motora bulboespinal (atrofia muscular bulboespinal o enfermedad de Kennedy) o cerebelosa bastante pura (sobre todo la ataxia espinocerebelosa 6 –AEC 6-) hasta formas con síndrome de Huntington bastante puro (discinesia coreica, síntomas psiquiátricos y demencia). Sin embargo, lo característico de estas enfermedades es pre-

sentar combinaciones variadas de determinados síntomas (cerebelosos, de primera o/y segunda neurona motora, extrapiramidales, de protuberancia, oculomotores, visuales, convulsivos, psiquiátricos y cognitivos). Algunos síntomas, como la degeneración macular y retinopatía pigmentaria, son selectivos (AEC-7), mientras que los síntomas cerebelosos son los más comunes. La alteración cognitiva es frecuente en este grupo de enfermedades<sup>42</sup>, y posible en todas ellas, aunque de grado variable incluso entre los individuos con una misma enfermedad. En la mayoría de los casos el trastorno es de tipo subcortical o frontosubcortical (alteraciones de la atención y tiempo de reacción, agilidad verbal y motora, evocación mnésica, funciones visuoespaciales, funciones ejecutivas y razonamiento abstracto) y posiblemente guarda relación con el síndrome cognitivo-conductual cerebeloso<sup>31</sup> mencionado previamente y con la afectación degenerativa de circuitos cerebrales corticosubcorticales involucrados en las funciones cognitivas. En la enfermedad de Huntington y en la AEC-17 la demencia puede constituir una manifestación destacada en estadios evolutivos no avanzados; en AEC-2 y AEC-7 se presenta sobre todo en quienes comienzan los síntomas de la enfermedad con menor edad; en la atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana y en la AEC-3 hay quizá más variabilidad interindividual que en las otras entidades, y en la AEC-1 y atrofia muscular bulboespinal la demencia es infrecuente. No obstante, incluso en esta última, con síntomas fundamentalmente motores, se han observado casos con demencia. Es probable que en muchos casos con síntomas motores o del equilibrio prominentes no

Tabla 4. Enfermedades con poliglutamina

	Cromosoma (locus)	Proteína	Repeticiones CAG normales	Repeticiones CAG en la enfermedad	Herencia
EH	4p16.3	huntingtina	6-34	36-121	AD
AEC-1	6p23	ataxina 1	6-39	41-81	AD
AEC-2	12q 24.1	ataxina 2	15-31	36-63	AD
AEC-3	14q 32.1	ataxina 3	13-36	68-79	AD
AEC-6	19p13	subunidad del canal de Ca <sup>++</sup> (*)	4-18	21-33	AD
AEC-7	3p14-p21.1	ataxina 7	4-35	37-306	AD
AEC-17	6q27	TBP	25-42	44-63	AD
ADRPL	12p13.31	atrofina 1	7-25	49-88	AD
AMBE	Xq11-12	receptor de andrógeno	9-36	38-62	ligada a X

AD: autosómica dominante. ADRPL: atrofia dentado-rubro-pálido-luisiana. AEC: ataxia espinocerebelosa. AMBE: atrofia muscular bulboespinal (enfermedad de Kennedy, neuropatía bulboespinal). EH: enfermedad de Huntington. TBP: proteína de unión a la secuencia TATA.

\*: subunidad  $\alpha 1A$  del canal del calcio voltaje-dependiente.

se preste al deterioro cognitivo, cuando es leve, la atención que debería merecer y, por tanto, resulte infradiagnosticado. Atendiendo a los elementos comunes de la etiopatogenia y al solapamiento clínico existente entre estas enfermedades, parece razonable englobarlas bajo el término de *complejo de poliglutamina*<sup>30</sup>.

Las demencias no degenerativas de mayor prevalencia son, sin duda, las demencias vasculares (DV). La DV puede deberse a un trastorno de la vascularización cerebral o de la extracerebral que se dirige al cerebro, a patología cardíaca, a alteraciones de la presión arterial e incluso a enfermedades hematológicas o inmunológicas con repercusión en la perfusión del cerebro. El mecanismo por el que se interrumpe o se reduce la perfusión puede ser trombótico, embólico, hemorrágico, hemodinámico o debido a angiopatía inflamatoria, genéticamente determinada o de otra naturaleza. Esto puede dar lugar a una perfusión insuficiente o una lesión necrótica, completa o incompleta, de cualquier tamaño, con distribución focal, multifocal o difusa. Existen subtipos en los que se afectan preferentemente las arterias cerebrales de gran calibre o el pequeño vaso del interior del cerebro, e incluso hay demencias relacionadas con patología venosa. Así pues, el término DV engloba un grupo muy heterogéneo de situaciones clínicas (tabla 5), de tal manera que los criterios elaborados hasta ahora para diagnosticar demencia vascular de una forma genérica (escala de Hachinski y criterios DSM-IV, NINDS-AIREN, ADDTC, CIE-10), adolecen de poca sensibilidad<sup>43</sup>. Por ese motivo, los expertos aconsejan elaborar criterios dirigidos al diagnóstico de subtipos concretos de DV. Por el momento existen criterios (clínicos<sup>44</sup> y de neuroimagen<sup>45</sup>) para el diagnóstico de la *demencia vascular subcortical isquémica*, que es la más frecuente de este grupo de demencias.

Entre los pacientes con demencia es menos frecuente encontrar DV pura que enfermedad vascular cerebral asociada a enfermedad degenerativa productora de demencia. En esta asociación interviene la enfermedad de Alzheimer en mayor proporción que otras enfermedades neurodegenerativas. Entre las razones explicativas se puede mencionar que la enfermedad de Alzheimer facilita el deterioro vascular, por ejemplo a través de angiopatía amiloide, y que la conjunción de ambos tipos de lesión actúa con efecto multiplicador en la provocación del deterioro cognitivo. En un estudio epidemiológico amplio se apreció que la presencia de algún infarto lacunar en núcleos basales, tálamo o sustancia blanca profunda, dispara la posibilidad de desarrollar demencia en fases preclínicas de la enfermedad de Alzheimer<sup>46</sup>.

Debido a que en la patología vascular y en la degenerativa subyacen multitud de elementos genéticos de susceptibilidad, que pueden presentarse en un gran número de combinaciones, y a que intervienen factores exógenos variados, se

comprende que las demencias vascular, Alzheimer y mixta no se manifiesten únicamente con tres síndromes respectivos. En realidad existe todo un espectro desde la enfermedad de Alzheimer pura (con las variantes ya mencionadas anteriormente) a la demencia vascular pura (también con múltiples posibles variantes). En el intermedio podemos encontrar pacientes con enfermedad de Alzheimer y diverso grado de leucoaraiosis, o de esclerosis vascular de los hipocampos, o de angiopatía amiloide cerebral con múltiples microhemorragias o microinfartos superficiales o con macrohemorragias parenquimatosas cerebrales, por nombrar algunos ejemplos.

Tabla 5. Una clasificación de la demencia vascular

#### A. Demencia vascular isquémica

- A.1. Demencia multiinfarto
- A.2. Demencia por infarto estratégico
- A.3. Demencia vascular isquémica subcortical
  - A.3.a. Leucoencefalopatía microvascular crónica
  - A.3.b. Estado lacunar
  - A.3.c. Demencia por hipoxia o hipotensión

#### B. Demencia por hemorragia cerebral

- B.1. Hemorragias cerebrales intraparenquimatosas
- B.2. Complicaciones de hemorragia subaracnoidea
- B.3. Angiopatía amiloide cerebral (esporádica o hereditaria)

#### C. Demencia relacionada con patología venosa cerebral

### Perspectivas de futuro

Actualmente, las investigaciones relacionadas con la demencia se concentran mayoritariamente en buscar marcadores que permitan realizar el diagnóstico etiológico muy tempranamente, deseablemente en el estadio preclínico, y en encontrar tratamientos frenadores de la progresión de las demencias degenerativas.

Determinados parámetros del líquido cefalorraquídeo pueden señalar de manera muy específica el proceso patológico que sucede en el cerebro. Por ejemplo, ya sabemos que la asociación de un descenso de  $\beta A_{42}$  y un incremento simultáneo de fosfo-tau<sub>181</sub>, fosfo-tau<sub>199</sub> o fosfo-tau<sub>231</sub>, delata con alta precisión la presencia de enfermedad de Alzheimer. Si obtenemos PET cerebral usando como trazador el PIB (compuesto B de Pittsburgh, que se une a las placas de amiloide) o <sup>18</sup>F-FDDNP (que se liga a placas de amiloide

y ovillos neurofibrilares), podemos observar en vivo, de un modo incruento, una imagen del grado de concentración de estas lesiones en el cerebro. La resonancia magnética encefálica actual, que ofrece una buena imagen estructural del cerebro, podría ser complementada rutinariamente con la *tractografía* por resonancia, que permite ver tridimensionalmente y en una escala funcional de colores todos los haces nerviosos intracerebrales, y con *análisis espectroscópico*, que permite aproximarse a algunos aspectos de la composición química del tejido seleccionado por resonancia. También es probable que en poco tiempo sea habitual obtener imagen fusionada de neuroimagen estructural (TAC o resonancia magnética) y funcional (PET o SPECT).

Otro pilar esencial para el diagnóstico corresponde al análisis genético. Por una parte, cada año se descubren múltiples mutaciones productoras de alguna forma familiar de demencia. Además, se está acumulando progresivamente información sobre genotipos de susceptibilidad relacionados con las formas esporádicas<sup>29</sup>. Es probable que en el futuro, mediante un análisis genético exhaustivo, se pueda saber desde el nacimiento si una persona va a desarrollar una demencia monogénica, o qué grado de riesgo tiene de desarrollar una demencia degenerativa esporádica poligénica, e incluso qué fenotipo de la misma. Si para entonces se hubiera desarrollado lo suficiente la ingeniería genética, o dispusiéramos de tratamientos moduladores de los elementos patogénicos de esas enfermedades, podría prevenirse el desarrollo clínico de las demencias degenerativas, o de alguna de las existentes.

Mientras tanto, apoyados en exploraciones neurológicas y neuropsicológicas más eficaces y en pruebas complementarias más sofisticadas, pasaremos de diagnosticar una enfermedad concreta (enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, enfermedad de Huntington, demencia vascular, etc.) a situar a cada enfermo en un punto del espectro de las demencias comentado previamente<sup>30</sup> (dentro del *complejo Alzheimer, complejo de Lewy, complejo de la atrofia multisistémica, complejo Pick, complejo de poliglutamina, complejo de las EETH, complejo vascular*). Cuando conozcamos la correspondencia entre el fenotipo correspondiente a cada punto del espectro y su sustrato genético, proteinopático y neuroquímico, así como su localización topográfica en el cerebro, resultará posible el uso de tratamientos muy específicos. El progreso paralelo de la *farmacogenómica* ayudará a identificar, mediante análisis genético, pacientes más o menos respondedores a un determinado tratamiento, o más susceptibles a desarrollar efectos adversos. En definitiva, evolucionamos hacia tratamientos individualizados, "a la carta", cada vez más selectivos y más eficaces.

Los *tratamientos sintomáticos* progresarán hacia productos que logren un resultado bueno y rápido mediante fármacos bien tolerados y de cómoda administración (depot –semanal, quincenal, mensual-, intranasal, sublingual, transdérmico), seleccionados por parámetros de farmacogenómica. El uso en la práctica clínica de PET con trazadores que marcan el estado de los diferentes sistemas de receptores y neurotransmisores, y la síntesis de fármacos muy selectivos para activar o inhibir subtipos de receptor o de neurotransmisor, constituirían un avance ideal. Además, técnicas como la resonancia magnética funcional, aplicadas en la práctica asistencial, ayudarán a diseñar individualmente programas de rehabilitación cognitiva.

Los *tratamientos moduladores de la evolución de la enfermedad* conseguirán invertir el incremento progresivo de las demencias degenerativas inherente al aumento de la esperanza de vida. Utilizando marcadores útiles para el diagnóstico muy precoz, podrán aplicarse a tiempo para que la persona afecta no llegue a desarrollar demencia. Actualmente hay cientos de moléculas en fase de investigación para interferir la progresión de la enfermedad de Alzheimer<sup>47</sup>. Desgraciadamente, su eficacia es por el momento escasa. Quizá deba investigarse la utilidad de administrar cócteles de esas sustancias, o quizás haya que esperar a que se descubran otros tratamientos más efectivos. Es posible que alguno de los que se investigan actualmente, como los relacionados con la medicina regenerativa, puedan aplicarse de un modo eficaz cuando se hayan solucionado problemas dependientes de otras fases de investigación preliminares. Además, sería deseable que en el siglo XXI se realizase un mayor esfuerzo investigador para avanzar en el tratamiento de las demencias degenerativas no Alzheimer que, por su menor prevalencia, no atraen el interés inversor de las entidades que promueven y financian la investigación.

## Referencias bibliográficas

1. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1206-9.
2. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. Neurology* 2000; 54 (11, Suppl 5): S4-9.
3. Kinsella KG. Changes in life expectancy 1900-1990. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 1196S-1202S.
4. Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007; 69: 1789-99.
5. Grant I, Atkinson JH. Psychiatric aspects of Acquired Immune Deficiency Syndrome. En: Kaplan HI, Sadock BJ; *Comprehensive Textbook of Psychiatry/VI*, vol. 2, sect 29/2, pp 1644-69; 1995.
6. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders. World Health Organization, Geneva, 1992. Versión online para 2007: <http://www.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>
7. The Lund and Manchester groups (Brun A, Englund B, Gustafson L, et al.): Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 416-8.
8. Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974; 304: 207-10.
9. Hansen L, Salmon D, Galasko D, et al. The Lewy body variant of Alzheimer's disease:

- a clinical and pathologic entity. *Neurology* 1990; 40: 1-8.
10. The Nottingham group for the study of neurodegenerative diseases. Byrne EJ, Lennox GG, Godwin-Austen RB, et al.: Dementia associated with cortical Lewy bodies: Proposed clinical diagnostic criteria. *Dementia* 1991; 2: 283-4.
  11. McKeith IG, Perry RH, Fairbairn AF, et al.: Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT). *Psychol Med* 1992; 22: 911-22.
  12. McKeith IG, Galasco D, Kosaka K, et al., for the Consortium on Dementia with Lewy bodies: 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: 1113-24.
  13. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al.; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-72.
  14. Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1689-707.
  15. McKhan 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: 1803-9.
  16. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, et al; 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; 114: 5-22.
  17. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-54.
  18. Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 2003; 54 (Suppl. 5): S15-S19.
  19. Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1-9.
  20. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, et al. SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003; 18: 467-86.
  21. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol* 1975; 32: 632-37.
  22. Loeb C, Gandolfo C. Diagnostic evaluation of degenerative and vascular dementia. *Stroke* 1983; 14: 399-401.
  23. Robles A, Del Ser T, Alom J, Peña-Casanova J y Grupo asesor del Grupo de Neurología de la conducta y demencias de la Sociedad Española de Neurología, con el refrendo del Comité científico de la Sociedad Española de Neurología. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 2002; 17: 17-32.
  24. Reisberg B. Diagnostic criteria in dementia: a comparison of current criteria, research challenges, and implications for DSM-V. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2006; 19: 137-46.
  25. Jeste DV, Meeks TW, Kim DS, et al. Research agenda for DSM-V: diagnostic categories and criteria for neuropsychiatric syndromes in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2006; 19: 160-71.
  26. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6: 734-46.
  27. Lerner AJ. Frontal variant Alzheimer's disease: a reappraisal. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108: 705-8.
  28. McMonagle P, Deering F, Berliner Y, et al. The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology* 2006; 66: 331-8.
  29. <http://www.alzgene.org/>
  30. Robles A, Los complejos de las demencias degenerativas: una evolución de la enfermedad al espectro. *Neurología* 2009; 24: 399-418.
  31. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998; 121: 561-79.
  32. Moreaud O, Belliard S, Snowden J, et al. Démence sémantique: réflexions d'un groupe de travail pour des critères de diagnostic en français et la constitution d'une cohorte de patients. *Rev Neurol (Paris)* 2008; 164: 343-53.
  33. Joubert S, Felician O, Barbeau E, Ranjeva JP, Christophe M, Didic M, et al. The right temporal lobe variant of frontotemporal dementia: Cognitive and neuroanatomical profile of three patients. *J Neurol* 2006; 253: 1447-58.
  34. Snowden JS, Thompson JC, Neary D. Knowledge of famous faces and names in semantic dementia. *Brain* 2004; 127: 860-72.
  35. Confavreux C, Croisile B, Garassus P, Aimard G, Trillet M. Progressive amusia and aprosody. *Arch Neurol* 1992; 49: 971-6.
  36. Ghacibeh GA, Heilman KM. Progressive affective aprosodia and prosoplegia. *Neurology* 2003; 60: 1192-4.
  37. Miller BL, Chang L, Mena I, et al. Progressive right frontotemporal degeneration: clinical, neuropsychological and SPECT characteristics. *Dementia* 1993; 4: 204-13.
  38. Mychack P, Kramer JH, Boone KB, et al. The influence of right frontotemporal dysfunction on social behavior in frontotemporal dementia. *Neurology* 2001; 56 (11 Suppl. 4): S11-5.
  39. Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Munoz DG. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain* 2005; 128: 1996-2005.
  40. Kertesz A, Hillis A, Muñoz DG. Frontotemporal degeneration, Pick's disease, Pick complex, and Ravel. *Ann Neurol* 2003; 54 (Suppl. 5): S1-S2.
  41. Kertesz A. Pick complex: an integrative approach to frontotemporal dementia: primary progressive aphasia, corticobasal degeneration, and progressive supranuclear palsy. *Neurologist* 2003; 9: 311-7.
  42. Leroi I, O'Hearn E, Marsh L, et al. Psychopathology in patients with degenerative cerebellar diseases: a comparison to Huntington's disease. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1306-14.
  43. Wiederkehr S, Simard M, Fortin C, et al. Validity of the clinical diagnostic criteria for vascular dementia: a critical review. Part II. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008; 20: 162-77.
  44. Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, et al. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol* 2002; 1: 426-36.
  45. Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Limitations of clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia in clinical trials. Is a focus on subcortical vascular dementia a solution? *Ann N Y Acad Sci* 2000; 903: 262-72.
  46. Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997; 277: 813-7.
  47. Robles A. Pharmacological treatment of Alzheimer's disease: Is it progressing adequately? *Open Neurol J* 2009; 3: 27-44.