

## LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

Archibaldo Donoso Sepúlveda. En: Tratado de Neurología Clínica, J Nogales, A Donoso y R Verdugo editores. Editorial Universitaria, Santiago, 2005

Reimpreso en Neuropsicología y demencias, Archibaldo Donoso S, 2a, ed. Ediciones de la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía, Serie Azul, Santiago, 2008.

## INTRODUCCIÓN.

Hace casi un siglo, en 1906, el psiquiatra y neuropatólogo Alois Alzheimer reportó en Tübingen el caso de su paciente Auguste D., cuya enfermedad se había iniciado a los 51 años con trastornos conductuales y una demencia progresiva, y cuya autopsia demostró la presencia de abundantes "placas miliares" (placas seniles) en la corteza. Inicialmente se reservó el término "enfermedad de Alzheimer" (EA) para cuadros iniciados antes de los 65 años, considerándola una demencial presenil; los cuadros similares pero tardíos fueron considerados demencias seniles. Actualmente se sabe que ambas formas son parte del espectro de la EA, y que en vez de ser una rareza es la principal causa de demencia entre los adultos mayores<sup>1</sup>. Es una enfermedad de patogenia compleja, a veces hereditaria, que se caracteriza desde el punto de vista anatómico por pérdida de neuronas y sinapsis y la presencia de placas seniles y de degeneración neurofibrilar (1). Clínicamente se expresa como una demencia de comienzo insidioso y lentamente progresiva, que habitualmente se inicia con fallas de la memoria reciente y termina con un paciente postrado en cama, totalmente dependiente (2).

En este capítulo nos referiremos a algunos aspectos básicos de la EA, a las etapas clínicas, los trastornos conductuales, las variantes (incluyendo el Deterioro Cognitivo Leve, DCL), su diagnóstico diferencial y finalmente al tratamiento.

La incidencia de la EA aumenta con la edad; excepcional antes de los 50 años, se puede presentar en 1 o 2% de los sujetos de 60 años, en 3 a 5% de los sujetos de 70, en el 15-20% de los sujetos de 80 años y en un tercio o la mitad de los mayores de 85 (3,4). En una muestra de personas de 90 años o más, Boeve encontró que un tercio tenía un daño cerebral específico (vascular o extrapiramidal), un tercio presentaba una demencia o DCL, y sólo un tercio era cognitivamente normal (5). En nuestro país su prevalencia en mayores de 65 años en Concepción es de 6%, y la incidencia en el seguimiento de sujetos no dementes fue 1,48% (Pilar Quiroga, comunicación personal). Es más frecuente en la mujer que en el hombre; esto se debería a que entre los adultos mayores sobreviven más mujeres que hombres, y se discute el rol de la carencia de estrógenos en la mujer postmenopáusica. Los epidemiólogos han observado que en los pacientes con EA son frecuentes antecedentes como TEC, patología tiroidea, enfermedades cardiovasculares (nos referiremos en forma especial a la relación entre el daño vascular y la EA), baja escolaridad<sup>2</sup>, presencia de la apolipoproteína E4 (4,6). También es frecuente la presencia de síndrome de Down

---

<sup>1</sup> Salvo en los japoneses, donde predomina la demencia vascular.

<sup>2</sup> Los sujetos con mayor escolaridad se demencian menos. Esto podría deberse a que el mayor uso de las neuronas favorece los procesos de neurogénesis y sinaptogénesis, y/o a que contaban con una mayor dotación de neuronas desde la partida, lo que les facilita compensar su pérdida. Además, la mayor escolaridad puede facilitar la respuesta a las pruebas psicológicas.

en la familia<sup>3</sup>. Cuando es hereditaria, lo que sucede en menos del 5% de los casos, es autosómica dominante. Hasta la fecha se ha descrito EA familiar por mutaciones en los cromosomas 22, 14 y 1.

La duración de la EA es muy variable; hemos visto pacientes que fallecen postrados antes de 4 años del inicio de la enfermedad, y otros que sobreviven más de 12 o 15 años (7). La sobrevivida promedio es alrededor de 8 años.

La patogenia es muy compleja y es revisada en el capítulo "Fisiopatología de las demencias". Parecen importantes el mal procesamiento de la proteína precursora del amiloide, la fosforilación anormal de la proteína tau, fenómenos inflamatorios con presencia de radicales libres, alteraciones de membranas neuronales, el exceso de Ca<sup>++</sup> intraneuronal, y otros factores. La complejidad y la velocidad del avance científico en estos aspectos nos obliga a referir al lector interesado a la página web [www.alzforum.org](http://www.alzforum.org), donde encontrará referencias recientes. Las principales lesiones patológicas son las placas seniles y la degeneración neurofibrilar (1). Las placas seniles son estructuras extracelulares, formadas por un núcleo de beta amiloide insoluble rodeado por microglia, astrocitos activados y neuritis distróficas. La degeneración neurofibrilar es una red intraneuronal, compuesta por filamentos del citoesqueleto, especialmente proteína tau, cuya agregación depende de una fosforilación anormal de esta última. Se ha discutido cual de estas dos lesiones es más importante en el curso de la demencia, pero hallazgos recientes permiten suponer que sus efectos son complementarios (8).

Para hacer el diagnóstico de demencia (y luego de EA) el DSM IV (9) exige:

1. Pérdida de memoria y de una o más funciones cognitivas tales como el lenguaje, capacidad ejecutiva, praxias, percepción visual, etc).
2. Esta pérdida debe ser de cuantía suficiente como para interferir con las actividades laborales o sociales habituales del paciente.
3. La causa, demostrada o presunta, debe ser una afección orgánica cerebral.
4. Debe excluirse el compromiso de conciencia.

Para formular el diagnóstico de EA, los requisitos son:

1. Que exista una demencia<sup>4</sup>.
2. Comienzo gradual y curso lentamente progresivo.
3. Descartar que la demencia se deba a otras afecciones del SNC (por ejemplo enfermedad cerebrovascular, Parkinson, hematoma subdural, hipotiroidismo, carencia de B12, etc.), a un compromiso de conciencia o a una psicosis (por ejemplo, esquizofrenia, depresión).

Estos criterios no diferencian entre la enfermedad de Alzheimer y las demencias fronto-temporales (ver capítulo sobre Demencias no Alzheimer). Para ello debe agregarse la evaluación de la capacidad ejecutiva (o programación de la conducta, en términos de Luria) (10). Recientemente un grupo de trabajo ha corregido esta deficiencia señalando los criterios de diagnóstico de las demencias frontotemporales (11). La aplicación de estos criterios implica una anamnesis cuidadosa, una evaluación médica general y neurológica, con pruebas neuropsicológicas de complejidad variable (ver capítulo Neuropsicometría). En este momento usamos el Minimental test de Folstein, Matrices Progresivas Coloreadas, pruebas de aprendizaje verbal, el test de Stroop, y una evaluación clínica para detectar la actitud del paciente, la existencia de afasias, defectos de lectoescritura o cálculo, apraxias y elementos del síndrome de Gerstmann. Hace poco hemos agregado la prueba FAB (12). Los exámenes complementarios son la tomografía computada cerebral, generalmente sin

---

<sup>3</sup> En el síndrome de Down se produciría un exceso de beta-amiloide y es muy frecuente que en estos pacientes aparezca antes de los 50 años la neuropatología de una EA. Curiosamente, esto no siempre se acompaña de un deterioro cognitivo apreciable.

<sup>4</sup> Cuando revisemos el DCL veremos que este criterio podría ser modificado.

contraste<sup>5</sup>, hemograma y VHS, perfil bioquímico y tiroideo, VDRL, nivel de vitamina B12 y ácido fólico<sup>6</sup> y orina completa; ocasionalmente hemos pedido homocisteína, que sería un factor de riesgo vascular y de EA. Según el estado general solicitamos otras evaluaciones médicas. El EEG lo reservamos para casos subagudos, que sugieren la posibilidad de una enfermedad de Jacob-Creutzfeldt; sólo en un caso (no publicado) nos fue útil para diagnosticar un status parcial complejo de varios meses de evolución. Años atrás hicimos punciones lumbares en muchos pacientes con probable EA, pero actualmente el estudio citoquímico de LCR se justifica sólo en casos subagudos, para descartar una neurosífilis u otra meningitis crónica.

## ETAPAS CLÍNICAS.

La EA es una enfermedad lentamente progresiva, y en su evolución pueden reconocerse 3 etapas. La primera se caracteriza por las fallas de la memoria; en la segunda se agregan trastornos del lenguaje, apraxias y un síndrome de Gertsman; y en la tercera el paciente queda incapacitado, postrado en cama (7,15). Por supuesto, los límites de estas etapas son artificiales e imprecisos, pero este esquema nos parece útil para describir su evolución.

En la primera etapa de la EA destacan las fallas de la memoria y los conflictos. La amnesia más evidente es la falla de memoria episódica, especialmente reciente, que se pone de manifiesto al interrogar sobre sucesos de actualidad o en pruebas de aprendizaje. Sin embargo un examen sistemático demuestra que también existen fallas de otras funciones; si sólo existieran fallas de memoria deberíamos hablar de un síndrome amnésico y no de una demencia. Pueden mencionarse las fallas de la atención-concentración (inversión de series, retención de cifras, atención dividida), que se detectan incluso en el DCL (16); fallas de otros aspectos de la memoria (episódica remota, semántica, procedural). También se han detectado en etapas previas o en demencias muy incipientes defectos de la capacidad ejecutiva (17); nosotros evaluamos la capacidad intelectual con las Matrices Progresivas Coloreadas de Raven. A pesar de la disfunción ejecutiva, y a diferencia de lo que se observa en las demencias fronto-temporales, la actitud de los pacientes con EA es generalmente adecuada al contexto (conservan la "fachada social").

También pueden existir trastornos del discurso: imprecisión o perseveraciones en el contenido, faltas de coherencia, dificultades en la comprensión de discursos de cierta complejidad, discreta anomia que se confunde con la amnesia (18).

El otro aspecto que destaca en la primera etapa son los conflictos. Antes de formularse el diagnóstico el paciente comienza a cometer errores y es criticado por sus familiares o compañeros de trabajo. Frente a esas críticas algunos pacientes con conciencia de enfermedad se angustian o deprimen; los anosognósicos las rechazan con vivacidad. Algunos de esos errores pueden ser importantes, pueden significar pérdidas patrimoniales o perjuicio de terceros. Cuando se plantea el diagnóstico y es aceptado (sobre todo si está basado en una evaluación neuropsicológica convincente), los familiares se angustian. En otras oportunidades rechazan el diagnóstico, o encuentran que el tratamiento es insuficiente, y prefieren cambiar de médico.

---

<sup>5</sup> En el estudio del deterioro cognitivo leve y la enfermedad de Alzheimer inicial se está usando el cálculo del volumen del hipocampo con resonancia nuclear magnética (13), pero falta mucho para que se transforme en un examen de rutina, al menos en nuestro medio. Por eso en los casos habituales solicitamos sólo TCC sin contraste para descartar otras lesiones cerebrales.

<sup>6</sup> No siempre, tenemos dudas sobre su valor. Sólo una vez hemos encontrado una demencia por carencia de B12 (14). En varios pacientes con niveles bajos hemos administrado B12 sin ningún efecto claro. Otros colegas han tenido experiencias similares.

En la segunda etapa se agregan afasias, apraxias y elementos del síndrome de Gerstmann. Para hablar de afasia nos guiamos por los defectos de la expresión, una anomia evidente<sup>7</sup> y especialmente parafasias (las semánticas aparecen antes que las fonémicas); la comprensión de frases complejas o discursos extensos puede fallar desde la primera etapa por defectos de atención o memoria. La progresión de los trastornos del lenguaje, en el curso de varios años, suele ir de afasia amnésica a sensorial transcortical, luego afasia de Wernicke y finalmente global; es excepcional encontrar una afasia motora. Los trastornos de la escritura suelen preceder a los del lenguaje oral (19).

Las primeras apraxias al inicio de la segunda etapa son la ideatoria y la constructiva; posteriormente se agregan las apraxias ideomotora y del vestir. Los primeros elementos del síndrome de Gerstmann suelen ser la acalculia (especialmente en la solución de problemas) y los trastornos de la escritura (a veces pobreza o incoherencia del discurso, otras veces una agrafia lingüística). Luego se agregan desorientación derecha-izquierda y agnosia digital visual.

En esta etapa el problema de la familia es cuidar al paciente. Existe una demencia severa, pero el sujeto se desplaza con facilidad y existe gran riesgo de accidentes. Si intenta cocinar, puede dejar el gas encendido; si sale a la calle, puede extraviarse. Puede desorientarse y levantarse a media noche, desconocer su propia casa, sufrir caídas por descuido y torpeza motora. A esto se agregan los trastornos conductuales, a los cuales nos referiremos posteriormente. Por ello el paciente requiere un cuidado permanente, que resulta agotador.

La pérdida de la marcha en la tercera etapa se instala en forma insidiosa. Las alteraciones del tono muscular pueden ser precoces, en el sentido de una paramimesis o dificultad para relajar; pero en la segunda etapa se agregan paratonía y luego rigidez. Junto a esto se pierde la agilidad, les cuesta entrar y salir de un vehículo, la marcha se hace insegura, a pasos cortos, con giros descompuestos, con escaso braceo; paulatinamente se constituye un parkinsonismo. El paciente requiere ayuda para caminar, corre riesgo de caer, y finalmente queda postrado en cama o en un sillón, con rigidez de predominio flexor de las cuatro extremidades. Junto a esto ha ido perdiendo el control de esfínteres, aparece disfagia ilógica, el lenguaje se reduce, y termina en un estado de dependencia total.

En la última etapa la familia enfrenta dos graves problemas: el cuidado permanente que requiere un paciente totalmente dependiente, y saber qué hacer si se presentan complicaciones con riesgo vital. Si el enfermo sufre una complicación banal –una diarrea, una bronquitis- se trata y mejora; pero si la complicación es grave –una neumopatía con insuficiencia respiratoria, una embolia pulmonar, un accidente cerebrovascular ¿qué hacer? Algunas familias querrían que el paciente se hospitalizara y recibiera todas las terapias necesarias para sobrevivir. Otras familias solicitan sólo un cuidado paliativo en casa, planteando que la muerte les parece la única salida posible ante una vida de mala calidad, que nadie querría para sí.

## **TRASTORNOS CONDUCTUALES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.**

En la EA es muy frecuente que existan trastornos conductuales además de las pérdidas cognitivas (20,21,22). Entre ellos podemos mencionar depresión, delirios lúcidos, estados confusionales, trastornos del sueño, acatisia, y ansiedad. Esta última es frecuente; a veces depende del temor del paciente ante un medio que percibe como lleno de problemas difíciles de resolver y crítico ante sus errores; otros veces se presenta cómo un estado de ansiedad primaria, orgánica. La acatisia, una ansiedad por caminar que les impide permanecer en un lugar, los obliga a ir de una

---

<sup>7</sup> Al comienzo difícil de diferenciar de la falla de memoria verbal; además, conceptualmente la afasia amnésica podría ser considerada una amnesia procedural.

pieza a otra, a sentarse y levantarse en forma incesante, y caminar sin descanso. La hemos visto incluso en pacientes que ya no podían caminar, y sus cuidadoras se veían obligadas a mantenerlos en un desplazamiento constante; al sentarlos o acostarlos reclamaban a gritos.

El sueño en la EA suele ser superficial y breve. Muchas veces se interrumpe por algún dolor o la necesidad de orinar, pero con frecuencia lo hace sin estímulos evidentes. Se sabe que en estos pacientes el ciclo sueño-vigilia se modifica, pasan las noches en un estado de inquietud recurrente y los días con somnolencia. Cuando despierta a medianoche puede desorientarse, vaga por la casa, intenta salir a trabajar, se resiste a ser acostado de nuevo. Al día siguiente desayuna y después dormita hasta tarde; si intentan mantenerlo despierto reacciona con agitación. Las etapas de ondas lentas y MOR disminuyen y aumenta el número de despertares (23). En esto pueden influir la inactividad y cambios en el reloj biológico. El paciente con EA debiera permanecer pocas horas en cama y acostarse tarde, ya que si duerme 6 horas es preferible que sea desde las 24 hasta las 6 de la mañana; sin embargo, no es raro que pida acostarse o que lo acuesten apenas oscurece. También podrían ayudar una terapia cronobiológica con luz brillante, administración de melatonina y la actividad diurna (23).

La depresión es frecuente en la EA (17 a 31% de los casos) (24), especialmente en la primera o segunda etapas. A veces precede a la demencia, y se sabe que la depresión del adulto mayor puede ser el preámbulo de una EA. Puede presentarse como un trastorno del ánimo asociado a defectos cognitivos; el tratamiento antidepresivo mejora el ánimo, pero se hacen más evidentes los defectos de la memoria. Habitualmente se presenta con anhedonia, pérdida de iniciativa, tendencia al llanto; pero también es posible un estado de inquietud y ansiedad. El diagnóstico de los estados depresivos es de gran importancia, porque causan un sufrimiento que puede evitarse con la terapia farmacológica. También tiene influencia en el estado de ánimo del paciente la noción de sus defectos, que puede exagerarse cuando sus cuidadores lo tratan con dureza.

Los delirios lúcidos no son excepcionales y son más evidentes en la 1ª y 2ª etapas; en la 3ª es difícil detectar su presencia. Los más frecuentes son las celotipias y los delirios de perjuicio; el paciente cree que su mujer lo engaña con un pariente, que intentan envenenarlo, que lo retienen secuestrado; a veces se acompañan de alucinaciones (21,22). Los intentos de la familia de argumentar con el paciente suelen irritarlo. Hace algunos años se dijo que las psicosis eran más frecuentes en pacientes con parkinsonismo (25), pero es probable que muchos de esos casos correspondieran a una demencia por cuerpos de Lewy.

Los estados confusionales se desencadenan con facilidad en un cerebro dañado. Por eso son frecuentes en la EA, especialmente en las etapas avanzadas. Cuando aparece el compromiso de conciencia, con mayor desorientación, a veces alucinaciones y agresividad, temblor, desequilibrio, etc. es necesaria una evaluación muy cuidadosa de su causa. En efecto, pueden ser desencadenados por una infección asintomática, una sobredosis de fármacos, una leve deshidratación, un accidente cerebrovascular que no llega a dar síntomas focales, un hematoma subdural. Una vez tratada la causa el enfermo a veces vuelve al estado anterior, otras veces queda con más deterioro.

Todos estos trastornos pueden llevar a estados de agitación y agresividad; por eso, antes de intentar un tratamiento sintomático, es importante hacer un diagnóstico diferencial muy cuidadoso. En la práctica clínica muchas veces el malestar del paciente se debe a actitudes inadecuadas de sus cuidadores, que se empeñan en corregir sus errores o contradicen sus ideas delirantes. Por ese motivo hemos dicho más de una vez que cuando el paciente se torna agresivo, la primera medida es dar tranquilizantes a quienes lo cuidan.

## **VARIANTES DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.**

La EA es una enfermedad heterogénea, incluso desde el punto de vista genético. Entre las variantes se han descrito formas familiares y esporádicas, casos de comienzo tardío o precoz, de comienzo asimétrico o focal, mioclónicas, formas con compromiso extrapiramidal precoz(25). También es necesario mencionar las demencias mixtas (EA con daño vascular) y el DCL.

La EA es hereditaria en menos del 5% de los casos. En ellos la herencia depende de mutaciones en los cromosomas 1 (presenilina 2), 14 (presenilina 1), y 21 (proteína precursora del amiloide) (26). Se agrega como factor de riesgo una mutación en el cromosoma 19, que codifica la apolipoproteína E; cuando existe el alelo E4 aumenta el riesgo de EA. Las formas familiares pueden ser de inicio precoz; se ha discutido si en ellas existe o no mayor compromiso del lenguaje, pero en general su curso y cuadro clínico son similares al de las formas esporádicas (7,15).

En los pacientes más jóvenes sería más frecuente el compromiso del lenguaje y de la escritura, y su curso podría ser más rápido (15); pero en la clínica habitual las principales diferencias están dadas por la situación biológica y social del sujeto afectado. En efecto, la demencia en un anciano, ya inactivo desde el punto de vista laboral, se acepta con relativa naturalidad, y habitualmente su familia puede organizarse para cuidarlo. En cambio en una persona joven, que trabaja, con hijos todavía adolescentes, con un cónyuge que no esperaba esta situación, la EA significa una catástrofe afectiva y económica.

Habitualmente las primeras lesiones son bilaterales y se encuentran en la corteza hipocámpica, lo que es concordante con el precoz compromiso de la memoria episódica. Sin embargo no siempre es así, y existen formas de inicio focal o asimétrico. Entre las primeras destacan los casos de atrofia cortical posterior, que se inician en la corteza occípito-parietal y occípito-temporal, y se caracterizan por la existencia de agnosias visuales, síndrome de Balint y defectos similares (27). También se han descrito apraxias progresivas; en algunos sujetos destaca el gran compromiso del lenguaje, en otros de funciones visoespaciales, reflejando el mayor compromiso de uno u otro hemisferio (15), e incluso se han descrito casos en que destacaba el daño frontal, cuyo diagnóstico preciso sólo se estableció con la autopsia (28).

Hace 10 o 15 años se habló de casos de EA con compromiso extrapiramidal precoz, con parkinsonismo, en los cuales eran muy frecuentes los trastornos conductuales (25). En realidad estos cuadros son más propios de la demencia por cuerpos de Lewy difusos o de EA asociada a enfermedad de Parkinson (29) (ver capítulo Otras Demencias no Alzheimer).

Las mioclonías se presentan en un porcentaje pequeño de los pacientes (25). A veces son tan severas que pueden ocasionar caídas y requieren tratamiento con clonazepam o ácido valproico. En raras oportunidades se acompañan de crisis convulsivas generalizadas, que también pueden aparecer sin mioclonías.

Muchas veces la EA se asocia a daño vascular, cuya expresión más frecuente es la hipodensidad periventricular que traduce una microangiopatía; otras veces se detectan infartos lacunares o más extensos. Por eso, es frecuente que clasifiquemos a estos pacientes como "demencias mixtas". Nos referiremos a ellos en el diagnóstico diferencial. La angiopatía amiloide plantea una situación distinta. Esta patología, que habitualmente acompaña a la EA, puede expresarse como pequeños infartos y especialmente como hemorragias córtico-subcorticales, a veces múltiples (30). Hemos seguido algunos de estos pacientes; a veces existía una demencia previa, en otros la demencia fue más tardía o nunca se detectó. El diagnóstico de esta angiopatía debiera ser histológico, pero rara vez logra comprobarse, cuando el hematoma es intervenido; habitualmente nos quedamos con la presunción clínica después de descartar una malformación vascular u otra etiología para el sangramiento.

El deterioro cognitivo leve (DCL) se ha transformado en los últimos años en una entidad muy importante y discutida (31,32,33). En la demencia existe una pérdida de capacidades cognitivas de

tal cuantía que impide el desempeño de las actividades habituales o esperadas. En el DCL existe una pérdida cognitiva significativa, ya sea que lo comparemos con sus pares o con sus rendimientos previos, pero no llega a incapacitar para las actividades habituales. Esta pérdida se refiere especialmente a la memoria episódica; algunos autores piensan que el DCL es un cuadro heterogéneo que puede incluir un deterioro debido a trastornos emocionales (34), otros excluyen estos casos (32); se ha planteado la posibilidad de DCL en que el mayor compromiso sea de la función ejecutiva. La etiología del DCL no es unívoca. DeCarli plantea que el antecedente de hipertensión arterial y la existencia de hiperintensidades de la sustancia blanca aumenta el riesgo de DCL, lo que implicaría la existencia de un componente vascular (35). El grupo de Morris hace hincapié en que las escasas autopsias de sujetos con DCL muestran la neuropatología característica de la EA (36). Los sujetos con DCL tienen alto riesgo de transformarse en EA; Peterson ha observado que la conversión es de 15% anual, mientras que la incidencia de demencia en adultos mayores sin DCL es sólo 1 o 2% (32). En nuestra experiencia, de 36 pacientes diagnosticados inicialmente como DCL (incluyendo trastornos emocionales), 20 llegaron a la demencia en un plazo de 5 años. La mayoría de estas demencias era EA, algunas fueron mixtas y un caso evolucionó hacia una probable parálisis supranuclear progresiva (37).

Estos hallazgos permitirían plantear el diagnóstico de EA antes de que exista una demencia; por otra parte, tal vez obliguen a ser más estrictos al evaluar la "capacidad para desempeñar actividades habituales". Según Morris para calificar a un anciano como normal debería exigirse que fuera capaz de rendir tal como lo ha hecho durante su vida adulta, y no limitarse a desempeñar las actividades restringidas de muchos adultos mayores (36).

### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.**

Tanto en el DCL como en la EA inicial los intentos por confirmar el diagnóstico precoz están comenzando a proporcionar resultados prometedores. Entre estos podemos mencionar los estudios del volumen o perfusión del hipocampo, que está disminuido en la EA y que constituye un predictor de demencia en el DCL (13). Otros estudios de mucha importancia son la cuantificación en líquido cefalorraquídeo de beta amiloide (que disminuye) y de la proteína tau (que aumenta) en la EA (32). Muy recientemente se ha planteado la posibilidad de poner en evidencia el amiloide depositado en la corteza (38). Por otra parte parece importante emplear criterios e instrumentos neuropsicológicos conocidos y validados. Sin embargo pueden plantearse varias circunstancias en las cuales el diagnóstico diferencial de la EA inicial no es fácil: el envejecimiento normal, especialmente en el caso de pacientes con retardo mental o trastornos emocionales, los estados confusionales, pseudodemencias y demencias de otras etiologías, especialmente la demencia vascular y las frontotemporales.

Los límites entre el envejecimiento normal, el DCL y la EA no son precisos. Nuestra impresión es que forman un continuo, y por eso parece adecuado citar el reciente comentario de Kaye "el punto a discutir no es si vamos a sufrir las enfermedades cerebrales del envejecimiento, sino cuándo" (39). En la práctica suele ser difícil diferenciarlos y a veces hemos creído que un paciente con emocionalmente alterado que se quejaba de mala memoria era un demente; hemos diagnosticado demencia en un anciano que tenía un retraso mental o CI limítrofe; otras veces la pregnancia del trastorno emocional nos ha impedido ver la demencia. Para evitar o corregir estos errores es necesario contar con una buena anamnesis, en base a datos proporcionados por informantes confiables; además es necesario objetivar los defectos cognitivos con pruebas neuropsicológicas (especialmente de memoria episódica). Finalmente lo decisivo para corregir o refrendar el diagnóstico inicial es un seguimiento prolongado (37); ojalá pudiéramos llegar hasta la

autopsia, el "gold standard" en el diagnóstico de la EA. Para objetivar el grado de trastorno emocional pueden usarse escalas de depresión y ansiedad; pero su existencia no excluye la EA.

Los estados confusionales pueden hacernos creer que existe una demencia severa, pero la anamnesis, el compromiso de la vigilia y las fluctuaciones del cuadro clínico nos permitirán orientarnos (ver capítulo Trastornos de conciencia).

Las pseudodemencias son cuadros en que existe un deterioro cognitivo sin sustrato anatómico y cuyo origen es un trastorno emocional o del ánimo (40). Pueden sospecharse cuando el paciente presenta actitudes anormales: abatimiento con inhibición psicomotora y vivencias de tristeza en las depresivas, histrionismo o indiferencia hacia su situación junto a respuestas absurdas en las disociativas. Además la evaluación neurológica y neuropsicológica muestra discordancias en los rendimientos, existen antecedentes de trastornos psiquiátricos y factores biográficos desencadenantes (41). Las pseudodemencias depresivas son de manejo relativamente simple, y en caso de duda puede hacerse un ensayo terapéutico. Las pseudodemencias disociativas suelen ser difíciles de tratar, y deben diferenciarse especialmente de las demencias frontotemporales, ya que la calidad de sus respuestas y los desconcertante de sus actitudes puede ser similar. Más de una vez hemos cometido errores de diagnóstico y sólo el seguimiento nos ha permitido llegar a una conclusión segura (42).

Durante años se ha intentado precisar las diferencias entre la EA y las demencias vasculares; la escala de Hachinski es uno de los intentos más conocidos de diferenciarlas (43). Habitualmente las demencias multi-infarto evolucionan con episodios repetidos de isquemia cerebral focal: hemiparesias, trastornos del lenguaje, confusión, desequilibrio, y otros. Las manifestaciones más comunes son los defectos ejecutivos, alteraciones de la marcha, apatía y depresión (43,44). Una comparación reciente de los defectos neuropsicológicos en EA y en demencias vasculares subcorticales bien definidas muestra que en las primeras destaca el defecto de la memoria episódica y en la segunda los defectos en la memoria semántica y la capacidad ejecutiva (45).

Sin embargo los infartos cerebrales no siempre tienen un correlato clínico evidente. En pacientes que clínicamente tienen una EA o un DCL no es extraño –y parece importante- encontrar alteraciones radiológicas de tipo isquémico, ya sea microangiopatía o pequeños infartos (35,46). En estos casos podríamos hablar de demencias mixtas. Trabajos recientes señalan que los factores de riesgo vascular aumentan el riesgo de sufrir una EA (47); y se ha llegado a plantear que la EA podría ser mirada como una demencia vascular (46). Hay trabajos experimentales que muestran que la isquemia aumenta la susceptibilidad al efecto deletéreo del beta amiloide (48). Por otra parte, algunas lesiones isquémicas pequeñas o aisladas podrían no tener ninguna importancia clínica.

Las demencias fronto-temporales se caracterizan por la pregnancia de los trastornos conductuales (ver capítulo Demencias no Alzheimer). La EA generalmente comienza con fallas de la memoria episódica pero se conserva el respeto por las convenciones sociales ("fachada social"). Las demencias fronto-temporales, en cambio, suelen iniciarse con trastornos de la iniciativa y desajuste social. En algunos casos destaca la pérdida de iniciativa, en otros las iniciativas desajustadas; en muchos coexisten apatía frente a la enfermedad y la situación biográfica, con pérdida del control de los impulsos del momento (11,49). La afasia progresiva y la demencia semántica, variantes de las demencias fronto-temporales, también son de diagnóstico difícil si no se tiene presente su existencia. Ambas traducen una atrofia perisilviana izquierda; en la primera la atrofia es anterior y los trastornos del lenguaje son similares a una afasia de Broca, en la segunda es posterior y asemeja una afasia de Wernicke, asociada o no a una agnosia visual (49).

## **TRATAMIENTO.**

El tratamiento de la EA incluye su tratamiento farmacológico, la actividad del paciente y la orientación familiar. El tratamiento farmacológico se refiere a medicamentos cuyo objetivo es mejorar los defectos cognitivos y a otros destinados a corregir los trastornos conductuales.

El tratamiento farmacológico de la EA tiene una larga historia, que se inició con los "vasodilatadores cerebrales"; hace 30 años se usaba ácido nicotínico, y cuando el paciente percibía la vasodilatación cutánea le decíamos que eso demostraba el aumento del flujo sanguíneo. Actualmente los medicamentos cuyo efecto está mejor comprobado son los inhibidores de la acetilcolinesterasa, pero se discute la posible eficacia de antioxidantes como la vitamina E (asociada o no a selegilina), del extracto del Gingko biloba, acetil-L-carnitina, anti-inflamatorios, bloqueadores de los canales de calcio, estrógenos, inmunoterapia y otros (50). Los inhibidores de la acetilcolinesterasa intentan prolongar la vida útil de la acetilcolina en la corteza cerebral. Este neurotransmisor es liberado por neuronas colinérgicas cuyo soma se encuentra en el núcleo basal de Meynert y cuyos axones estimulan células piramidales de las áreas de asociación cortical. En la EA se produce precozmente una pérdida de estas neuronas colinérgicas y existía un déficit de acetilcolina en la corteza; los inhibidores de la acetilcolinesterasa intentan compensar este defecto. Este concepto, ampliamente aceptado hasta ahora, podría tener que ser revisado, ya que hace poco De Kosky y cols. comprobaron que en la corteza cerebral de monjas fallecidas con DCL existía un aumento de la acetilcolinesterasa (51). En todo caso, la eficacia de estos medicamentos está ampliamente comprobada (52,53) Los primeros anticolinesterásicos usados fueron fisostigmina y tacrina (tetrahidroaminoacridina), pero la primera causa muchas molestias digestivas y en la segunda se agregaba hepatotoxicidad, y fueron dejadas de lado. Actualmente contamos con donepezilo, rivastigmina y galantamina, mejor tolerados y que permiten un uso clínico relativamente fácil. Sin embargo, su eficacia es moderada y la relación costo-utilidad debe ser cuidadosamente evaluada en cada caso. Es posible que se obtengan mejores resultados, por lo menos en algunos casos, si se usan en forma secuencial (54). Es interesante que su eficacia no se reduce a los defectos cognitivos, que tienen un efecto positivo sobre los trastornos conductuales (55). Además también serían eficaces en demencias vasculares y de cuerpos de Lewy.

Otra posibilidad terapéutica importante tiene relación con la excitotoxicidad por sobreestimulación de los receptores de NMDA en las enfermedades neurodegenerativas. Memantina es un antagonista no competitivo del glutamato en esos receptores, y su uso disminuye la progresión de la demencia (56). Además, como su mecanismo de acción es distinto al de los anticolinesterásicos, se plantea la posibilidad de usarlos simultáneamente.

Los antioxidantes y anti-inflamatorios, así como los estrógenos, serían más útiles para prevenir la EA, administrándolos a sujetos sanos, que como tratamiento una vez diagnosticada. Pero incluso ese efecto ha sido puesto en duda. Por ejemplo, parece discutible la eficacia del alfa tocoferol para prevenir la demencia, y podría ser más eficaz la mezcla de tocoferoles que contienen algunos alimentos (57)

En el futuro se espera contar con mejores herramientas terapéuticas. A fines de 2002 se presentó en alzforum.org un simposio en el cual se discutieron interesantes posibilidades, proyectando los avances en el conocimiento de la patogenia (58). Se hizo hincapié en la inmunoterapia sistémica o por vía nasal (administrando el péptido beta-amiloide u homólogos sintéticos). En un ensayo clínico esta terapia causó cuadros de tipo encefalítico, pero eso no impide que se siga estudiando esa vía terapéutica. Hock y colaboradores encontraron que 19 pacientes del ensayo en que aparecieron anticuerpos anti-beta amiloide tuvieron un deterioro cognitivo más lento que aquellos sin los anticuerpos (59). También se señalaron las posibilidades de usar quelantes (considerando al beta-amiloide como una metaloproteína tóxica por su efecto oxidante); la inhibición de las secretasas que liberan el beta-amiloide a partir de la proteína precursora; la posibilidad de

inhibir la enzima CDK5 que lleva a la fosforilación anormal de la proteína tau (8), de usar implantes celulares productores de factor de crecimiento neural, y muchas otras. En realidad la última década ha mostrado tal aumento en el conocimiento de la patogenia y de las posibilidades terapéuticas que cualquier texto resulta obsoleto; por eso volvemos a sugerir al lector que busque en [alzforum.org](http://alzforum.org) u otros sitios similares.

Los fármacos destinados a corregir los trastornos conductuales son los que usualmente se usan en psiquiatría: antidepresivos, tranquilizantes (especialmente los neurolépticos atípicos), inductores del sueño (21,22)<sup>8</sup>. Los antiepilépticos pueden ser usados para tratar la agresividad y la agitación. Ya dijimos que los anticolinesterásicos también son útiles en el tratamiento de los trastornos conductuales de los pacientes (55). En el caso de la acatisia se han usado tranquilizantes (¡que pueden inducirla!), betabloqueadores, anticonvulsivantes. Todos estos medicamentos deben ser administrados con prudencia, recordando que pueden producir efectos inesperados, que afortunadamente son reversibles (a diferencia de los efectos irreversible que los neurolépticos pueden causar en la demencia por cuerpos de Lewy difusos).

Se ha demostrado experimentalmente que la actividad cerebral puede inducir sinaptogénesis (e incluso neuronogénesis), y que la inactividad puede producir el efecto contrario (60). Las observaciones clínicas no son tan concluyentes, pero existen argumentos suficientes como para señalar que la actividad es de gran importancia para los pacientes. Esta actividad debe ser física y mental; puede incluir actividades tan variadas como gimnasia, baile, labores domésticas, caminatas, juegos de salón (simplificados), música, pintura, colaboración en trabajos rutinarios, y muchas otras. Sin embargo esta actividad debe complementarse con vigilancia, ya que todas ellas conllevan el riesgo de accidentes. Por otra parte, la pérdida de iniciativa puede hacer que el paciente no cumpla con las actividades sugeridas. Por estos motivos lo ideal es que se cuente con una persona entrenada, que lo motive, lo acompañe y guíe en la actividad y vigile la posibilidad de accidentes.

Finalmente, el tratamiento de la EA incluye como uno de los aspectos fundamentales la orientación familiar (2,26,61). Los trastornos conductuales de la EA son causa de desconcierto, angustia e irritación para sus familiares; a su vez, estas reacciones pueden alterar más aún a los pacientes. Es necesario que el médico destine bastante tiempo para conversar e incluso tratar a los familiares del enfermo. Debe alentarlos a informarse recurriendo a internet (en [www.alzforum.org](http://www.alzforum.org) y otras), a la Corporación Alzheimer Chile u otras instituciones similares.

## COMENTARIO FINAL.

¿Puede prevenirse la EA? Esta es una pregunta que con frecuencia nos hacen los hijos, y es difícil de responder, sobre todo si nos planteamos la posibilidad de que la EA sea parte de nuestro ciclo de vida. Se ha dicho que el uso de estrógenos en la mujer postmenopáusica, los antiinflamatorios, los antioxidantes, el Ginkgo biloba, podrían prevenir o retrasar la aparición de una demencia, pero las evidencias no son tan concluyentes como uno querría (4,62).

Ya hicimos referencia a la importancia de la actividad, lo que junto a la evidencia epidemiológica de que la educación disminuye el riesgo de demenciarse permite suponer que si nos mantenemos intelectualmente activos podríamos prevenir la EA en alguna medida. Hay trabajos muy recientes que apuntan en este sentido (63,64). La actividad física y el buen estado general también serían relevantes, sobre todo si recordamos que el componente vascular sería muy importante en esta enfermedad (62).

---

<sup>8</sup> Pero siempre debemos comenzar con la higiene del sueño, cuyos resultados son superiores a los de los hipnóticos (23).

Si no se puede prevenir, es importante hacer precozmente el diagnóstico de EA. Esto nos permite iniciar la terapia con mejores expectativas de rendimiento; y evita las complicaciones derivadas de los errores del paciente y de los conflictos con su familia. En el caso de las personas que asumen el diagnóstico, les permite ejercer su autonomía con respecto a las medidas a tomar en el futuro.

## REFERENCIAS.

1. Boller F y Duyckaerts Ch: Alzheimer disease: clinical and anatomical aspects. En: Behavioral neurology and neuropsychology, TE Feinberg y MJ Farah eds, 1997, McGraw-Hill, New York.
2. Donoso A: La enfermedad de Alzheimer y otras demencias, 3ª. ed. 2001, Ed. Universitaria, Santiago.
3. Fornazzari L: Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer. En: Alzheimer, L Fornazzari ed, 1997, Mediterránea, Santiago.
4. Kukull WA y Ganguli M: Epidemiology of dementia: concepts and overview. *Neurol Clin N Am* 2000; 18:923-949.
5. Boeve B, McCormick J, Smith G, Ferman T, Rummans T, Carpenter T y cols: Mild cognitive impairment in the oldest old. *Neurology* 2002; 60(3): 477-80.
6. Arizaga
7. Donoso A, Quiroz M y Yulis J: Demencia de tipo Alzheimer, experiencia clínica en 71 casos. *Rev Med Chile* 1990; 118:139-145
8. Maccioni C, Arzola ME, Mujica L y Maccioni R: Nuevos paradigmas en el estudio de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2003; 41 (supl 2) 33-46)
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Washington 1994.
10. Luria AR: Higher cortical functions in man. Basic Books, New York 1967.
11. McKhan GM, Albert MS, Grossman M et el: Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2001; 58: 1803-9
12. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I y Pillon B: The FAB, a frontal assessment battery at bedside, *Neurology* 2000; 55:1621-6.
13. Jack CR, Petersen RC, Xu YC, O'Brien PC, Smith GE, Ivnik RJ y cols: Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Neurology* 1999; 52:1397-403.
14. Behrens MI, Díaz V, Vásquez C y Donoso A: Demencia por carencia de vitamina B12. *Rev Med Chile* 2003; 131: 915-19.
15. Liebson E y Albert M: Cognitive changes in dementia of the Alzheimer type. En: Neurodegenerative diseases, DB Calne ed, 1994, WB Saunders, Philadelphia.
16. Reccius A: Funciones atencionales en pacientes con deterioro cognitivo leve. 2003. Tesis para optar al grado de Magister en Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
17. Guillon M: Caracterización de la disfunción ejecutiva en la demencia cuestionable. 2003. Tesis para optar al grado de Doctor en Psicología, Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Chile.
18. Bayles K, Kasniak A y Tamoeda CH: Communication and cognition in normal ageing and dementia. Boston, Little Brown & Co, 1987

19. Donoso A y González R: Lenguaje oral y escrito en la demencia de tipo Alzheimer. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 1995; 33:51-6
20. San Martín X: Psicopatología de la enfermedad de Alzheimer. En: *Alzheimer*. L Fornazzari 1997, Mediterránea, Santiago.
21. Deutsch LH y Rovner BW: Agitation and other noncognitive abnormalities in Alzheimer's disease. *Psychiatr Clin N Am* 1991; 13:341-351.
22. Chung JA y Cummings JL: Neurobehavioral and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: characteristics and treatment. *Neurol Clin N Am* 2000; 18: 829-46.
23. Onen F y Onen SH: Altérations des rythmes du sommeil dans la maladie d'Alzheimer. *Rev Med Interne* 2003; 24:165-71.
24. Alexopoulos GS y Abrams R: Depression in Alzheimer's disease. *Psychiat Clin N Am* 1991; 14:327-40.
25. Mayeux R, Stern Y y Spanton S: Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type: evidence of subgroups. *Neurology* 1985; 35:453-61
26. Selkoe DJ: The genetics and molecular pathology of Alzheimer's disease: roles of amyloid and the presenilins. *Neurol Clin N Am* 2000; 18:903-21.
27. Donoso A y Manterola JL: La atrofia cortical posterior, una variante de la enfermedad de Alzheimer. *Neurol Arg* 2001;26:176-180.
28. Jonson JK, Head E, Kim R, Starr A y Cotman CW: Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999; 56:1233-9
29. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K y cols: Consensus guidelines for the clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies: report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47:1113-24
30. M Hommel: Small artery occlusive disease. En: *Primer on cerebrovascular diseases*, KMA Walsh, LR Caplan, DL Reis, BK Siesjö y B Weir eds. 1997, Academic Press, San Diego.
31. Petersen RC, Doody R, Kurz A, Mohs RC, Morris JC, Rabins PV y cols: Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2001; 58:1985-1992.
32. Petersen RC: Aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurol Clin N Am* 2000; 18:789-805.
33. Donoso A, Bevilacqua J, Villarroel C y Vásquez C: Deterioro cognitivo leve y enfermedad de Alzheimer inicial. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2001; 39:231-8.
34. Dubois B: "Prodromal Alzheimer's disease": a more useful concept than mild cognitive impairment? *Curr Opin Neurol* 2000; 13:367-9.
35. DeCarli C, Miller BL, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Carmelli D: Cerebrovascular and brain morphologic correlates of mild cognitive impairment in the National Heart, Lung and Blood Institute Twin Study. *Arch Neurol* 2001; 58:643-7.
36. Goldman WP, Price JL, Storandt M, Grant EA, McKeel DW, Rubin BW y Morris JC: Absence of cognitive impairment or decline in preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 56:361-7.
37. Donoso A, Behrens MI y Venegas P: Deterioro cognitivo leve: seguimiento de 10 casos. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2003; 41: 117-22.
38. Sair HI, Doraiswamy PM y Petrella JR: In vivo amyloid imaging in Alzheimer's disease. *Neuroradiology* 2004; 46:93-104.
39. Kaye JA: Healthy brain aging. *Arch Neurol* 2002; 59:1721-23
40. Wells CE: Pseudodementia. *Am J Psychiat* 1979; 136: 895-900
41. Donoso A, Vitriol V, Fenieux CG y Quiroz M: Pseudodemencias, experiencia en un servicio de neurología. *Rev Psicol. (U Chile)* 1992; 3:9-17.

42. Donoso A, Rojas G y Bevilacqua J: Pseudo-pseudodemencia: presentación de 3 casos. Rev Chil Neuro-Psiquiat 2000; 38:292-6.
43. Meyer JS, Shirai T y Akiyama H: Vascular demencias. En: Primer on cerebrovascular diseases, KMA Walsh, LR Caplan, DL Reis, BK Siesjó y B Weir eds.1997 Academic Press, SanDiego.
44. Roman GC: Vascular dementia: changing the paradigms. Curr Opin Psychiatry 2003; 16:635-41.
45. Graham NL, Emery T y Hodges JR: Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. J Neurol, Neurosurg Psychiatry 2004; 75:61-71
46. de la Torre JC: Alzheimer's disease: how does it start? J Alz Dis 2002; 4:497-12.
47. Frishman WH: Are antihypertensive agents protective against dementia? A review of clinical and preclinical data. Heart Dis 2002; 4:380-6
48. Brito J, Alarcón J, Scharaffia M y Rojas E: En astrocitos humanos el estrés hipoglucémico facilita la inserción de amiloide beta que forma un canal de calcio no regulado. Rev Hosp Clin U Chile 2001; 12:172-8.
49. Snowden J, Neary D, Mann D: Fronto-temporal degeneration. 1996, Churchill Livingstone, New York.
50. Grundman M y Thal LJ: Treatment of Alzheimer's disease: rationale and strategies. Neurol Clin N Am 2000; 18:807-27.
51. DeKosky ST, Ikonomic MD, Styren SD, Beckett L, Wisniewski S, Bennett DA y cols: Up regulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment. Ann Neurol 2002; 51:45-55.
52. Birks J, Grimley J, Iakovidov U, Tsolaki M: Rivastigmine for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, issue 1, 2004. Chichester UK: John Wiley&Sons, Ltd.
53. Birks J y Harvey R: Donepezil for Alzheimer's disease (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, issue 1, 2004, Chichester UK: John Wiley&Sons, Ltd.
54. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K: Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease. A meta-analysis. JAMA 2003; 289:210-6.
55. Gauthier S, Emre M, Farlow R, Bullock R, Grossberg G y Potkin S: Strategies for continued successful treatment of Alzheimer's disease: switching cholinesterase inhibitors. Curr Med Res Opin 2003; 19:707-14.
56. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S y Möbius HJ: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2003; 348:1333-41.
57. Morris MC: Diet and Alzheimer's disease: what the evidence shows. Medscape Gen Med 2004; 6 (1).
58. Trojanowski JO, editor: Emerging Alzheimer's disease therapies: focusing on the future. Resumen del simposio del 7-11-01. [www.alzforum.org/members/research/news/emergingtherapies.html](http://www.alzforum.org/members/research/news/emergingtherapies.html)
59. Hock C, Konietzko U, Streffer JR y cols: Antibodies anti beta-amiloyd slow cognitive decline in Alzheimer's disease. Neuron 2003; 38:547-54.
60. Gould E, Reeves AJ, Graziano MS y Gross CG: Neurogenesis in the neocortex of adult primates. Science 1999; 286:548.52.
61. Gwyther LP: Family issues in dementia: finding a new normal. Neurol Clin N Am 2000; 18:993-1010.
62. Fillit HM, Butler NR, O'Connell AW, Albert MS, Birren JE, Cotman CW y cols: Achieving and maintaining cognitive vitality with aging. Mayo Clin Proc 2002; 77:681-96.

63. Scarmeas N, Levy G, Tang MX, Manly J y Stern Y: Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57:2236-42.
64. Wilson RS y cols: Participation on cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer's disease. *JAMA* 2002; 287:742-8.