

Heterogeneidad clínica de la demencia tipo Alzheimer. Apraxia y alteraciones conductuales

Wanda Rubinstein y Daniel Politis

CONICET

Laboratorio de Deterioro Cognitivo HIGA Eva Perón

Resumen

La heterogeneidad clínica de la Demencia tipo Alzheimer (DTA) estaría avalada por la variabilidad interindividual en la forma y el momento de aparición de los fenómenos cognitivos, conductuales y funcionales. Mayeux et al. (1985) reportan la existencia de 4 diferentes subtipos clínicos de DTA, con diferentes grados de severidad cognitiva, conductual y funcional. La diversidad clínica no ha sido exhaustivamente investigada. Mangone et al. (1999) hallaron que los pacientes con trastornos conductuales presentaban peores puntajes en las escalas de evaluación cognitiva que otros pacientes sin esos síntomas, a pesar de presentar una duración semejante de la enfermedad. Este trabajo tiene como objetivo estudiar la relación entre los subtipos clínicos descritos por Mayeux en relación con la severidad de la demencia, la severidad de la apraxia y las alteraciones conductuales en pacientes con DTA.

Se evaluaron 49 pacientes con diagnóstico de DTA probable. Se utilizó la Batería de Politis y Margulis (1997; 2003) para la evaluación de praxias, el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) para los trastornos conductuales y, para el estudio de la severidad del cuadro, se utilizó el Clinical Dementia Rating, Global Deterioration Scale y Examen del Estado Mental Mínimo.

Se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre la clasificación de Mayeux con la severidad de la demencia, la severidad de la apraxia y las alteraciones conductuales. En este sentido, la evaluación y detección de estos parámetros podrían contribuir a la clasificación clínica y pronóstico de la DTA.

Palabras clave: Heterogeneidad clínica- Demencia tipo Alzheimer-Apraxia-Trastornos Conductuales.

Abstract

Clinical heterogeneity of dementia of the Alzheimer type (DAT) would be supported by the variability in the manner and time of onset of cognitive, psychiatric and functional symptoms. It had been described different clinical subtypes; Mayeux et al. (1985) reported the existence of 4 subtypes, which have different levels of severity and cognitive function. Mangone et al. (1999) found that patients with psychiatric disorders had worse scores on

Correspondencia con el autor: wrubinstein@psi.uba.ar

cognitive assessment scales than other patients without these symptoms, although both groups presented a similar duration of disease. The objective of this work is to study the relation between Mayeux clinical subtypes and dementia severity, limb apraxia and psychiatric symptoms in DTA patients.

We tested 49 DTA patients. We administered the Praxis Battery (Politis y Margulis, 1997; 2003) to evaluate limb apraxia, the Neuropsychiatric Inventory to evaluate psychiatric symptoms and Clinical Dementia Rating, Global Deterioration Scale and Mini-Mental State Examination to assess dementia's severity.

We found strong relationship between Mayeux classification and dementia severity, apraxia severity and psychiatric symptoms. In this sense, the detection and evaluation of these parameters could contribute to the AD clinical classification and prognosis.

Key words: Heterogeneity Clinic- Alzheimer's Disease - Limb Apraxia- Psychiatric symptoms.

1. Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la etiología más frecuente de los síndromes demenciales (Koo y Price, 1993). El DSMIV-TR la define como un síndrome con múltiples déficits cognitivos, incluyendo trastornos de memoria y, al menos, uno de los siguientes disturbios cognitivos: afasia, apraxia, agnosia y síntomas disejecutivos (American Psychiatric Association, 2000). Además, las alteraciones descritas deberán ser lo suficientemente severas como para generar trastornos en el funcionamiento social y laboral, que representen una caída con respecto al nivel de rendimiento anterior conocido.

La triple sintomatología de la EA referida como los síntomas cognitivos, los síntomas conductuales y psicológicos, y los trastornos funcionales constituyen las principales características de las demencias (Bertrán Manubens, 2002). A ellos también se les suman signos neurológicos clásicos de la EA. La certeza clínica en el diagnóstico de la EA no supera el 80-85%, a pesar de contar con criterios diagnósticos rígidos. La evolución clínica presenta gran heterogeneidad desde lo cognitivo, conductual, focal y funcional. Poder contar con el conocimiento de las diferentes características clínicas nos permitirá implementar distintas estrategias terapéuticas (Mangone, 1999).

Manifestaciones clínicas

A pesar de que el resultado diagnóstico de EA es estrictamente neuropatológico, la alta correlación –del 90%, según estudios de Rasmusson et al. 1996– entre este y el diagnóstico clínico confirman la importancia de la evaluación clínica (Mangone, 2005).

Síntomas cognitivos

La sintomatología cognoscitiva es fundamental para el diagnóstico y las sucesivas manifestaciones reflejan la secuencia de las lesiones cerebrales que causan la enfermedad durante su progresión (Delacourte et al., 1999). La alteración de la memoria suele ser el síntoma inicial, en estadios leves y moderados; el compromiso de la memoria a largo plazo, en su forma semántica y episódica, se hace más pronunciado y comienza a interferir significativamente en las actividades de la vida diaria. El segundo dato llamativo es la alteración de lenguaje. Se observa una reducción de la fluencia verbal, fallas del tipo anómico, una dificultad para encontrar la palabra adecuada, circunloquios y perseveraciones. La desorientación temporal es el tercer dato llamativo. Esta desorientación temporal se manifiesta tempranamente, mientras que la desorientación espacial aparece más tarde. La disfunción ejecutiva se debe a la afectación frontal y, cuando es intensa, desorganiza las actividades cotidianas, altera hábitos de trabajo y dificulta la capacidad funcional de la persona. Estos trastornos se pueden presentar, incluso, en fases iniciales. También la alteración en la comprensión, producción e imitación de gestos son una de las manifestaciones clínicas frecuentes en EA. Estos pacientes tienen dificultades para producir gestos que ejecutaban normalmente antes de la alteración (Mozaz et al., 2006; Derousné, 2000; Dumont, Ska y Joannette, 2000; Foundas et al., 1999; Luchelli et al., 1993; Ochipa et al., 1992).

Existen además otros síntomas que pueden estar presentes desde los comienzos de la enfermedad como trastornos visuales (Levine, Lee y Fisher, 1993), acalculia (Martin et al., 2003) y anosognosia (Wagner et al., 1997).

Síntomas no cognitivos o conductuales

No existe acuerdo en la nomenclatura de la sintomatología no cognitiva y, por ello, la literatura médica se refiere a estas características de diversas formas: síntomas psiquiátricos, trastornos conductuales, etc. Últimamente la denominación propuesta por Internacional Psychogeriatric Association (IPA) (1998) de Síntomas Psicológicos y Conductuales de las demencias (SPCD) es la que tiene más aceptación. Ellos son:

-Síntomas Psicológicos: alucinaciones, delirios, depresión, apatía y ansiedad.

-Síntomas Conductuales: agresividad, vagabundeo, trastornos del sueño y trastornos de alimentación.

Los trastornos no cognitivos son disfunciones de carácter puramente individual y no necesariamente están presentes en todos los pacientes. Los síntomas más característicos de la EA incluyen: ideación paranoide, delirios, alucinaciones, trastornos afectivos, agresividad, trastornos de actividad psicomotriz, alteraciones del sueño, ansiedad y fobias (Mangone, 2005). La progresión e incidencia de estos trastornos pueden correlacionarse con la severidad de EA, según los estadios del GDS (Reisberg et al., 1982).

Aunque los síntomas no cognitivos acompañan inevitablemente la enfermedad en cualquier momento de su evolución, no siempre han recibido la atención que merecían por los investigadores (Martínez Almazán, 2008).

Trastornos funcionales

Respetando las definiciones de los criterios clínicos del DSM o ICD, el trastorno funcional es uno de los aspectos claves que separa lo que es demencia de lo que no lo es. Las actividades de la vida diaria (AVD) son un conjunto de conductas que una persona ejecuta todos los días o con frecuencia casi cotidiana para vivir de forma autónoma e integrada en su medio ambiente y cumplir con su papel social (Baztán, González y Del Ser, 1994).

Signos neurológicos

A pesar de que se cree que la exploración neurológica inicialmente es normal e incluso que la aparición precoz de signos neurológicos convencionales se considera un dato contrario a ese diagnóstico, los enfermos pueden presentar precozmente algunos signos extrapiramidales y, durante el curso del proceso, alteraciones de la marcha, reflejos de liberación, paratonía y otras alteraciones (Alberca y López-Pousa, 2006).

Heterogeneidad clínica y severidad de la EA

La enfermedad de Alzheimer (EA) se define clínicamente por la existencia de demencia y morfopatológicamente por la aparición de placas seniles y degeneraciones neurofibrilares. La enfermedad se debe a factores etiopatogénicos diversos: a veces es hereditaria, causada por mutaciones en cromosomas 1, 21 y 14 (presenil, hereditaria) y 19 (senil, esporádica); mucho más frecuente su aparición se relaciona con diferentes factores de riesgo. Por lo tanto la EA no es una enfermedad en sentido estricto, sino un síndrome anatomoclínico, muy heterogéneo desde el punto de vista etiopatogénico. En consecuencia, no es extraño que exista una gran variabilidad en su evolución y en su expresión clinicopatológica.

Desde el punto de vista etiológico existen formas de comienzo temprano -generalmente de origen genético autosómico dominante- y formas de comienzo tardío -en general esporádicas. Acreditan la existencia de esta heterogeneidad en la evolución de EA, la variabilidad interindividual en la forma y el momento de aparición de los fenómenos cognitivos, conductuales y funcionales.

A pesar de que un gran número de investigaciones (Mangone, 2004; Mangone et al., 1999; Mitrushina, Uchiyama y Satz, 1995; Ritchie y Touchon, 1992; Yesavage et al., 1993; Folstein, 1989; Mayeux, Stern y Spanton, 1985) exploraron los patrones de deterioro cognitivo, la literatura sobre el tema muestra la falta de consenso para definir los perfiles clínicos de la EA. Por este motivo, existen varias hipótesis para explicar dicha heterogeneidad, entre ellas se encuentran el modelo de fases, el modelo de compensación y el modelo de subtipos (Ritchie y Touchon, 1992). El modelo de fase o estadios postula una desintegración continua y las diferencias en las características de presentación clínica serían fenómenos de la EA en distintos momentos evolutivos. En el modelo de compensación la degeneración celular es un factor patogénico común pero a éste se oponen los procesos neurobiológicos

compensatorios dando la heterogeneidad de esta enfermedad (Ritchie y Touchon, 1992; Kosik y Selkoe, 1989; Buell y Coleman, 1981).

Existe un “fenómeno umbral”, es decir, la reserva cerebral -crecimiento de dendritas y densidad sináptica en la corteza de asociación a partir de la estimulación recibida (Hall et al., 2000). Este fenómeno umbral se opone o defiende al individuo de la agresión dada por la patología. Personas con igual duración de la enfermedad pueden mostrar diferentes patrones de pérdida y conservación de las habilidades cognitivas.

El Modelo de los subtipos descrito por los “clusters” de deterioro cognitivo que, sumado a las alteraciones focales, conductuales y funcionales, avalan la hipótesis de diferentes subtipos. La existencia de síntomas en común y algunos diferentes -inicio tardío vs precoz, compromiso unilateral vs bilateral- respalda la hipótesis que son subtipos de una misma enfermedad y no, enfermedades diferentes. Este modelo propone subtipos separados caracterizados por conjuntos de déficits cognitivos focales correspondientes a lesiones específicas subyacentes. La EA no afecta por igual a todas las funciones corticales, ya que existen áreas corticales y subcorticales más afectadas que otras (Mangone, 2004). Una de las clasificaciones más difundidas de este modelo es la Mayeux et al. (1985), reporta la existencia de 4 subtipos, que presentan diferentes niveles de severidad cognitiva y funcional. Ellos son el subtipo benigno, típico, extrapiramidal y mioclónico (Mangone et al., 1999). Esta clasificación es la que se utilizará en este trabajo para evaluar la heterogeneidad clínica.

Heterogeneidad clínica y funciones cognitivas

Algunos autores proponen una lista parcial de los subtipos que incluiría pacientes con o sin inicio temprano de agrafia, afasia y apraxia (Folstein, 1989), con o sin alteraciones visuoespaciales o de lenguaje (Brandt et al., 1989; Martin et al., 1986) y, por último, con o sin signos motores (Mayeux, Stern y Spanton, 1985). Crystal et al. (1982) y Green et al. (1995) sostienen que la “apraxia” puede ser la manifestación de una DTA verificada que se debería denominar “variedad apráxica (o parietal) de la DTA”. En un estudio comparativo entre modelo de estadios y subtipos de progresión de EA, Yesavage, Brooks, Taylor y Tinklenberg (1993) hallaron que los pacientes que desarrollan afasia o apraxia declinaban más rápido que los pacientes que no desarrollan dichos signos. En base a estos resultados los autores sugirieron que el deterioro acelerado de los diferentes subtipos de EA esta asociado a la aparición temprana de ciertos signos neurológicos.

A pesar de que algunos estudios con pacientes con EA (Neilson, Cummings y Cotman, 1996; Benke, 1993; Edwards, Deuel, Baum y Morris, 1991) hallaron que la apraxia es una función tempranamente alterada, su relación con la diversidad clínica no ha sido claramente investigada. Derouesné et al. (2000) sostienen que las diferencias halladas en la frecuencia de alteraciones práxicas en los reportes de pacientes con demencia pueden deberse a heterogeneidad neuropsicológica de la EA.

Heterogeneidad clínica y funciones conductuales

En relación con las alteraciones conductuales y la heterogeneidad clínica de la EA Mangone et al. (1999) hallaron que los pacientes con trastornos conductuales presentaban peores puntajes en las escalas de evaluación cognitiva que otros pacientes sin dichos síntomas, a pesar de presentar ambos grupos una duración semejante de la enfermedad. Pocos trabajos han estudiado la relación entre apraxia y alteraciones conductuales en relación a los modelos de subtipos en DTA (Yesavage et al., 1993).

Los estudios clínicos sobre EAIP (EA de inicio precoz) indican que hay una mayor frecuencia de hombres, menor deterioro cognitivo y funcional, y mayor frecuencia y gravedad de los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia. Vilalta-Franch et al. (2007) corroboraron parcialmente estos hallazgos: la comparación de la puntuación basal del NPI y de sus subescalas entre los dos grupos muestra solamente mayor sintomatología depresiva. Sin embargo, la observación de una mayor frecuencia de tratamientos psicofarmacológicos (antidepresivos, ansiolíticos no benzodiacepínicos y eutimizantes) en los pacientes con EAIP podría estar señalando una mayor comorbilidad psiquiátrica en este grupo de pacientes.

Reportes previos han establecido que los síntomas psiquiátricos en AE aumentan con la severidad de la demencia (Scarmeas et al., 2005; Holtzer et al., 2003; Devanand et al., 1997). En este sentido, en un estudio longitudinal Stavitsk et al. (2006) hallaron que los pacientes con EA incrementaron con el tiempo de evolución los síntomas conductuales e ilusiones visuales en comparación con pacientes con Demencia por Cuerpos de Lewy.

Por otro lado, se ha considerado que las manifestaciones psicóticas tienen valor predictivo respecto de la gravedad y evolución de la demencia, ya que la afectación cognoscitiva de los pacientes es mayor si tienen estos síntomas. Asimismo, el declive cognoscitivo es más rápido y la supervivencia es menor en los pacientes con demencia leve si tienen síntomas psicóticos (Stern y Jacobs, 1995; Chui et al., 1985). De igual manera, el comportamiento agresivo y las alteraciones del sueño aparecidos en el primer año predicen una progresión más rápida de la afectación cognoscitiva; mientras que el comportamiento paranoide, las alucinaciones y las alteraciones de la actividad predicen un declinar funcional más rápido (Mortimer et al., 1992).

El objetivo de este trabajo es estudiar la relación entre los subtipos clínicos descriptos por Mayeux en relación con la severidad de la demencia, la severidad de la apraxia y las alteraciones conductuales en pacientes con DTA.

2. Método

Sujetos

Se evaluaron 49 pacientes del Laboratorio de deterioro cognitivo del Servicio de Neurología del HIGA “Eva Perón” con diagnóstico de demencia tipo Alzheimer probable (DTA) -Criterios diagnósticos del NINCDS-ADRDA-.

Tabla 1. Datos demográficos y rendimiento en cada prueba

N°	Mayeux	Edad	Escol	Sexo	Errores Praxias	MMSE	CDR	GDS	NPI
1	Típico	70	5	F	62	18	1	3	35
2	Extrapiramidal	79	8	F	46	17	1	3	3
3	Típico	67	2	F	12	26	0.5	2	18
4	Benigno	79	6	F	18	19	0.5	2	10
5	Mioclónico	72	12	M	74	26	1	4	12
6	Típico	62	13	M	14	25	0,5	2	40
7	Extrapiramidal	70	7	F	148	12	2	5	34
8	Típico	53	7	F	32	19	1	4	20
9	Típico	70	7	F	18	16	2	5	6
10	Típico	64	2	F	59	16	1	3	0
11	Extrapiramidal	80	12	F	36	19	0.5	2	30
12	Típico	67	7	M	18	21	1	3	18
13	Típico	65	12	M	10	19	1	3	10
14	Típico	55	1	F	8	26	0,5	2	2
15	Típico	81	7	F	42	23	1	3	32
16	Típico	72	7	F	31	22	1	3	0
17	Típico	69	3	F	32	26	0.5	2	9
18	Benigno	50	3	F	11	21	0.5	2	4
19	Extrapiramidal	68	7	M	44	23	0.5	2	72
20	Extrapiramidal	83	1	F	114	14	1	4	34
21	Extrapiramidal	72	10	F	47	21	1	3	22
22	Típico	73	6	F	48	22	0,5	2	0
23	Típico	70	7	F	9	19	1	4	77
24	Extrapiramidal	57	3	F	5	28	0.5	2	20
25	Típico	78	7	F	43	19	1	3	2
26	Típico	67	7	M	8	22	0.5	2	0
27	Típico	73	7	F	14	26	0.5	2	9
28	Benigno	60	7	F	11	26	0.5	2	12
29	Benigno	79	3	F	39	25	0.5	2	17
30	Benigno	59	7	F	8	28	0.5	2	0
31	Benigno	65	7	F	25	29	0.5	2	11
32	Típico	60	4	F	26	26	0.5	2	5
33	Típico	69	7	F	25	26	0.5	2	4
34	Típico	74	3	F	52	24	1	3	12
35	Benigno	71	12	F	25	26	0.5	2	0
36	Típico	52	6	F	23	29	0.5	2	0

37	Típico	87	7	F	98	12	2	5	34
38	Típico	62	7	M	2	20	0.5	2	14
39	Extrapiramidal	78	7	M	48	24	1	3	0
40	Típico	80	7	F	81	21	1	4	32
41	Típico	65	4	F	116	25	1	4	35
42	Típico	83	10	M	83	20	0.5	2	16
43	Mioclónico	88	3	F	119	11	1	4	28
44	Típico	51	7	F	36	27	0.5	2	24
45	Extrapiramidal	78	7	M	94	20	1	3	38
46	Benigno	87	12	F	32	27	0.5	2	0
47	Benigno	66	0	F	20	25	0.5	2	0
48	Benigno	65	3	F	20	25	0.5	3	0
49	Típico	86	7	F	51	12	2	4	54

La edad promedio de estos pacientes fue de 70.02 años (DS 9.8); la escolaridad 6.39 (DS 3.12); 39 fueron de sexo femenino y 10 de sexo masculino. A todos se les realizó TAC o RMN de cerebro, examen neurológico, y estudios de laboratorio.

A cada paciente se le realizó una evaluación neuropsicológica completa, la batería administrada incluyó las siguientes pruebas: Memoria Lógica, Californian Verbal Learning Test, Dígitos Directos e Inversos y Fluencia Verbal Fonológica- PMR- de la Batería Neuropsicológica Española (Artiola, Hermosillo Romo, Heaton y Pardee, 1999); Figura Compleja de Rey (Meyers y Meyers, 1995); Test de denominación por confrontación visual de Boston. (Goodglass y Kaplan, 1986; Versión española Serrano et al., 2001), Fluencia verbal semántica (animales) (Parkin A., 1999); Trail Making Test A y B (Reitan, Wolfson y Tucson, 1985); Analogía, Matrices, Vocabulario y Cubos de la Escala de Inteligencia para Adultos. Tercera edición. WAIS III. (Wechsler, 2002); Adas Cognitivo (Rosen, Mohs y Davis, 1984)

Se les informó a todos los pacientes o familiares acerca de las características de la investigación y presentaron su consentimiento por escrito de acuerdo al modelo aprobado por el Comité de Ética del Hospital Interzonal General de Agudos Eva Perón.

Instrumentos

Instrumento 1- Clasificación de Mayeux.

Dicha clasificación comprende 4 subtipos, que presentan diferentes niveles de severidad cognitiva y funcional. Ellos son:

Benigno: leve deterioro intelectual y funcional, sin síntomas focales ni conductuales precoces. Curso prolongado.

Típico: deterioro cognitivo, conductual y funcional gradual y progresivo.

Extrapiramidal: precoz aparición de signos akineto rígidos, con precoz presentación de severo deterioro cognitivo-conductual y síntomas psiquiátricos.

Mioclónico: severo deterioro intelectual, frecuente mutismo, mioclonías de aparición precoz. Comienzo presenil predominante. Precoz declinación funcional -en las actividades de la vida diaria o AVD- y alteración conductual.

Instrumento 2-Batería de Evaluación de Praxias

Se evaluó a los pacientes con la batería para la evaluación cognitiva de las praxias (Politis, 2003; Politis y Margulis, 1997), basada en el modelo cognitivo de praxias de Rothi et al. (1991; 1997).

Consta de las siguientes pruebas:

1. Ingreso auditivo verbal de la información: en esta prueba se le solicita al paciente que realice una serie de gestos a la orden verbal.
2. Ingreso visual de objetos - Pantomimas: se le solicita al paciente que a partir de ver un objeto realice el gesto de utilización -no se le permite nombrarlo ni tocarlo-.
3. Utilización de herramientas: Se le solicita al paciente que utilice una serie de objetos que se le presentan, sin nombrarlos.
4. Discriminación gestual: Mientras se le muestran diferentes gestos al paciente, se le solicita que señale entre cuatro distractores cuál es el dibujo que corresponde al gesto realizado por el examinador.
5. Decisión gestual: Se le solicita al paciente que diga si conoce o no el gesto que esta realizando el examinador, de los cuales la mitad tienen sentido -gestos conocidos- y la otra mitad no -ordenados por azar-.
6. Imitación de gestos familiares: se le pide al paciente que imite una serie de gestos realizados por el examinador.
7. Imitación de gestos no familiares: es igual que la anterior con la diferencia que los gestos son no familiares -obtenidos de la lengua de señas Argentina-.
8. Apareamiento objeto herramienta: se le presentan al paciente las figuras correspondientes a los objetos y las herramientas, se le solicita que indique qué herramientas se utilizan con cuál objeto.
9. Denominación por función: se le muestran al paciente una serie de objetos y se le solicita que diga cuál es la función de cada objeto
10. Conocimiento de una función (si/no): se le van mostrando al paciente una serie de objetos, mientras se le dice una función a cada uno -la mitad son correctos y la mitad no-, y se le solicita que responda si sirve o no para la función que el evaluador le dice.

Cada una de las pruebas descritas consta de 40 estímulos. Para la Prueba de Ingreso Auditivo Verbal y en la imitación de gestos familiares se utilizaron 20 gestos transitivos y 20 intransitivos.

En esta batería se puntuaron los errores y se consideraron apráxicos a los pacientes que tuvieran alteración en una o más pruebas de la batería.

Esta batería fue administrada a 30 sujetos normales, sin antecedentes de lesión cerebral y se establecieron los puntajes de corte (tomando la media más un desvío estándar) (Politis, 2003).

Instrumento 3-Neuropsychiatric Inventory

El Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings, 1994) es un inventario cuyo objetivo es obtener información sobre la presencia de psicopatologías en pacientes con alteraciones cerebrales; fue desarrollado para aplicarlo en pacientes con enfermedad de Alzheimer y otras demencias, pero puede ser útil para evaluar los cambios de comportamiento en otras condiciones.

Se valoran 10 aspectos: delirios, alucinaciones, depresión, ansiedad, exaltación, agresividad, apatía, irritabilidad, desinhibición y conducta motriz anómala. Con posterioridad se añadieron dos aspectos más: trastornos del sueño y de la alimentación.

La puntuación de cada subescala se obtiene multiplicando el valor de la frecuencia (0-1-2-3-4) por el de la gravedad del síntoma (1-2-3). Por lo tanto, la puntuación máxima de cada subescala es de 12 puntos y la del test completo de 144 puntos.

Instrumento 4- Clinical Dementia Rating

El Clinical Dementia Rating (CDR) de Hughes, Berg, Danziger, Coben y Martin (1982), Morris (1993) es una escala clínica que otorga un valor de acuerdo al grado de afección funcional. En general se intenta objetivar la valoración a fin de poder clasificar la demencia según los criterios clínicos clásicos: demencia leve, moderada, severa. Su escala establece cinco estadios posibles: 0= normal; 0.5= cuestionable; 1= demencia leve; 2 =demencia moderada; 3= demencia severa. La estimación se realiza en base al rendimiento del sujeto en seis modalidades de tipo cognitivo y funcional. Estas modalidades son: memoria, orientación, razonamiento, actividades sociolaborales, actividades recreativas y cuidado personal.

Instrumento 5- Global Deterioration Scale

La Global Deterioration Scale (GDS) de Reisberg, Ferris, De Leon y Crook (1982) es un sistema de clasificación ideado para establecer el nivel de capacidad cognitivo y funcional en pacientes con demencia tipo Alzheimer. Se clasifica a los pacientes en 7 estadios diferentes según el grado de deterioro cognitivo y funcional observado, desde el estadio 1 -ausencia de déficit cognoscitivo- hasta el estadio 7 -déficit cognoscitivo muy grave-.

Instrumento 6- Examen del Estado Mental Mínimo

El Examen del Estado Mental Mínimo (MMSE) de Folstein, Folstein y Mc Hugh (1975) -adaptación Allegri et al., 1999- es uno de los tests más ampliamente usado para el rastreo inicial de alteraciones cognitivas. También favorece la posibilidad de contar con un parámetro adecuado de comparación entre distintos grupos de trabajo, al ser un instrumento que posee normas para nuestra población de estudio (Butman et al., 2001; Allegri et al. 1999).

Análisis estadístico

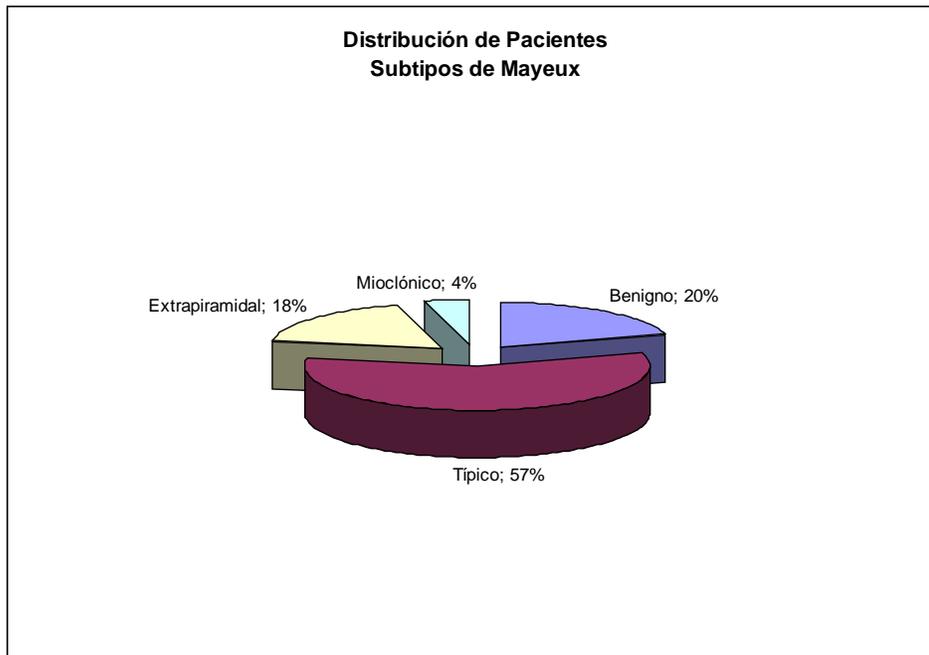
Se procesaron los datos con el procesador estadístico de SPSS. Se utilizó la r de Pearson para evaluar la presencia de correlaciones. Se consideró un grado de significación a un nivel de probabilidad menor a 0.05. Para el análisis estadístico la clasificación de Mayeux se recodificó de acuerdo a la severidad de los diferentes subtipos: B =1, T =2, E =3, M = 4.

3. Resultados

Subtipos Clínicos de Mayeux

De los 49 pacientes evaluados, 10 (20%) presentaron el subtipo benigno, 28 el subtipo Típico (57%), 9 pacientes (18%) el subtipo extrapiramidal y 2 pacientes (4%) el subtipo mioclónico (Grafico 1-Distribución de subtipos clínicos).

Grafico 1. Distribución de subtipos clínicos



Severidad de la demencia

De los 49 pacientes evaluados 25 (51%) presentó un CDR=0,5; 20 (41%) un CDR=1 y 4 pacientes (8 %) un CDR=2. Con respecto al GDS, de los 49 pacientes

25 (51%) presentaron GDS 2, 13 (27%) un GDS de 3, 8 (16%) pacientes un GDS de 4 y por último 3 (6%) presentaron un GDS de 5. (Tabla 1-Datos demográficos y rendimiento en cada prueba)

Subtipos Clínicos de Mayeux y Apraxia

Del total de 49 pacientes 46 (91%) presentaron alteraciones práxicas y 3 (9%) no presentaron ninguna alteración.

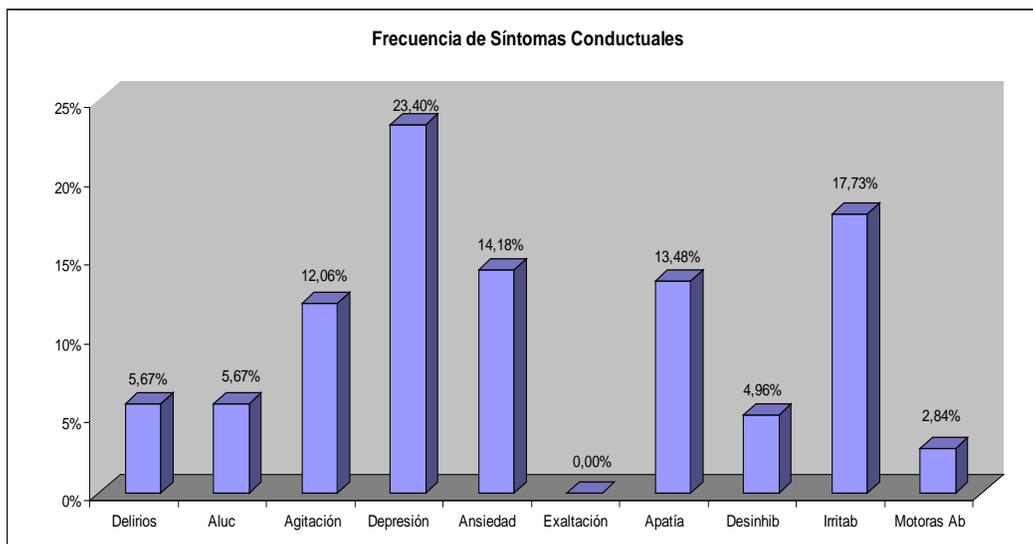
Del total de los 46 pacientes con Apraxia la media de errores en el rendimiento fue para el subtipo Benigno 22.33; para el Típico 40.4; para el Extrapiramidal 74 y para el Mioclónico 81.3.

Subtipos Clínicos de Mayeux y Alteraciones conductuales

De los 49 pacientes, 38 (75.55%) presentaron alteraciones conductuales y 11 (24.45%) no (NPI =0). 30 (79%) fueron de sexo femenino y 8 (21%) sexo masculino. Con una media de edad 70.45 (DS 10.01) y escolaridad 6.42 (DS 3).

Los síntomas de mayor frecuencia fueron Depresión e Irritabilidad (Gráfico 2-Frecuencia de los síntomas conductuales).

Gráfico 2.Frecuencia de síntomas conductuales.

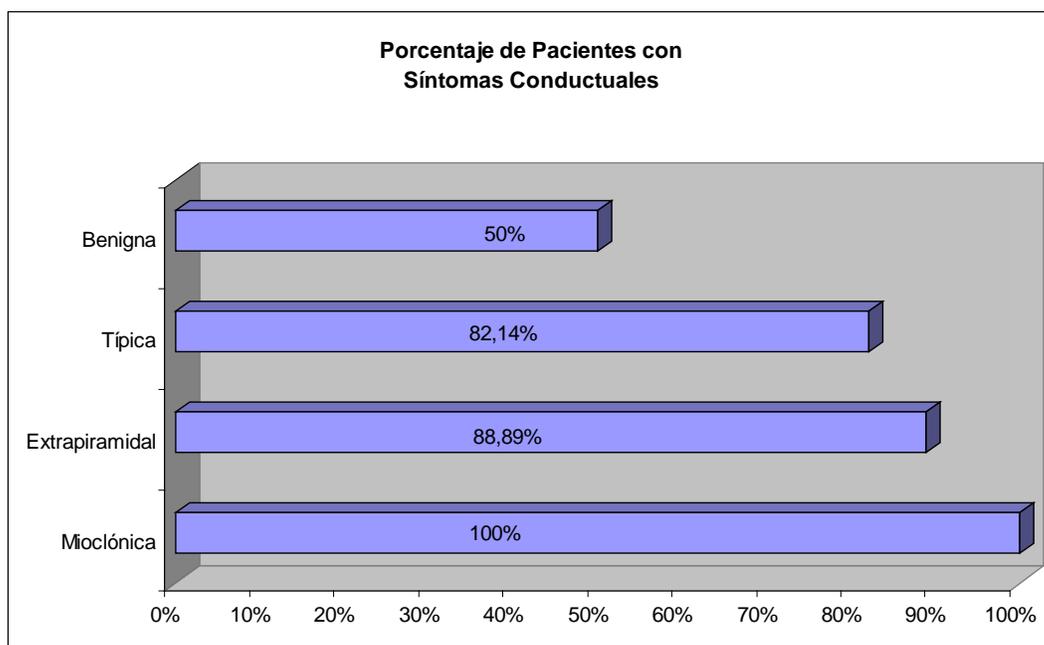


De los 38 pacientes que presentaron alteraciones conductuales 18(47%) pacientes tuvieron un CDR 0,5, 16 (42%) pacientes un CDR 1 y 4 (11%) pacientes un CDR 2.

De los 38 pacientes que presentaron alteraciones conductuales la distribución según lo subtipos de Mayeux fue el siguiente: Benigno 5 (50%)

pacientes, Típico 23 (82.14%), Extrapiramidal 8 (88.89%) pacientes y Mioclónico 2 (100%) (Grafico 3- Porcentaje de pacientes con trastornos conductuales).

Grafico 3. Porcentaje de pacientes con trastornos conductuales



Se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre la clasificación de Mayeux con la severidad de la demencia (MMSE, CDR, GDS) y la severidad de la apraxia. También se hallaron correlaciones significativas entre la severidad de la apraxia con la clasificación de Mayeux y la severidad de la demencia (MMSE, CDR, GDS). Dichos resultados fueron descriptos en un trabajo previo (Politis y Rubinstein, 2008).

Conducta (NPI)

Se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre los puntajes del NPI y la clasificación de Mayeux, el rendimiento en el MMSE el estadio en el CDR y GDS, y la severidad de la apraxia.

Tabla 2. Correlaciones entre NPI y clasificación de Mayeux, Apraxia y Severidad de la demencia.

NPI		
MAYEUX	r	0.33
	p	0.02
APRAXIA	r	0.31
	p	0.03
MMSE	r	-0.35
	p	0.01
GDR	r	0.30
	p	0.04
GDS	r	0.35
	p	0.01

Dominios del NPI

Con respecto a los dominios del NPI encontramos las siguientes correlaciones estadísticamente significativas:

Los puntajes en Delirios, Alucinaciones, Ansiedad, Apatía y Estrés del cuidador con el nivel de deterioro en el MMSE, CDR y GDS. El resto de los dominios no correlacionaron.

Tabla 3. Correlaciones entre los Dominios del NPI y severidad de la demencia

		DELIRIOS	ALUCINACIONES	ANSIEDAD	APATÍA	Est. Cuidador
CDR	r	0.35	0.34	0.43	0.29	0.51
	p	0.01	0.02	0.00	0.05	0.00
GDS	r	0.39	0.39	0.46	0.33	0.51
	p	0.01	0.01	0.00	0.02	0.00
MMSE	r	-0.37	-0.35	-0.39	-0.31	-0.48
	p	0.01	0.02	0.01	0.03	0.00

Se correlacionó la clasificación de Mayeux con los síntomas de NPI. Se halló una correlación altamente significativa ente los puntajes en Apatía, Irritabilidad con la clasificación de Mayeux. El resto de los dominios no correlacionaron.

Tabla 4. Correlaciones entre los Dominios del NPI y los Subtipos de Mayeux.

ANSIEDAD	APATÍA	IRRITABILIDAD
----------	--------	---------------

MAYEUX	r	0.23	0.36	0.38
	p	0.12	0.01	0.01

Se correlacionó la clasificación los síntomas de NPI con la severidad de la apraxia. Se halló una correlación altamente significativa ente los puntajes de Delirios, Apatía, Desinhibición y Estrés del cuidador con la severidad de la apraxia. El resto de los dominios no correlacionaron.

Tabla 5. Correlaciones entre los Dominios del NPI y Apraxia

		APRAXIA	
DELIRIOS	r	0.47	
	p	0.00	
APATÍA	r	0.34	
	p	0.02	
DESINHIBICIÓN	r	0.37	
	p	0.01	
Est. Cuidador	r	0.57	
	p	0.00	

4. Conclusiones

En relación con la heterogeneidad clínica de la EA, la distribución de nuestra muestra presenta, en primer lugar, una predominancia del subtipo Benigno, luego el Típico, le sigue el subtipo Extrapiramidal y, por último, el subtipo Mioclónico. Estos resultados no coinciden con lo hallado por Mangone et al. (1999), en el que el orden, de mayor a menor frecuencia, fue: la forma típica, la extrapiramidal, benigna y mioclónica. La diferencia puede deberse a que esa investigación fue realizada con una muestra significativamente mayor a la utilizada en este trabajo.

Un dato que debe destacarse es que los diferentes subtipos presentaron formas clínicas de severidad creciente - en el sucesivo orden: benigno, típico, extrapiramidal y mioclónico-, dato que coincide con lo planteado por Mayeux et al. (1985).

La relación entre los subtipos y severidad de demencia quedaría avalada por las correlaciones significativas entre dicha clasificación y las tres pruebas utilizadas para evaluar la severidad de la demencia -MMSE, CDR y GDS-. Estos resultados concuerdan con los hallazgos de Mangone (2004) quien encontró que las formas extrapiramidal y mioclónica presentan puntuaciones menores en el MMSE y en la escala de evaluación directa. Además Mayeux et al. (1985) encontraron mejores rendimientos en las formas benigna y típica.

Por otro lado, el aumento de la media de errores práxicos de acuerdo a la severidad de los diferentes subtipos clínicos, y la alta correlación hallada entre dicha clasificación y la severidad de la apraxia, estaría dando cuenta de la relación entre las formas clínicas de Mayeux y las alteraciones práxicas.

La presencia de apraxia y la correlación de su severidad con los distintos tipos clínicos podría indicar el valor de esta función como marcador de la severidad de la demencia. Sin embargo, en este punto, no hemos encontrado en la literatura datos que se correspondan con los resultados de este trabajo. El patrón específico de alteración práxica en los diferentes subtipos no ha sido suficientemente descrito hasta el momento.

Por otro lado, hallamos que un 75,55% de los pacientes presentaron síntomas conductuales. Dichos porcentajes se asemejan a los encontrados en un estudio con una población similar (Pollero et al., 2004) aunque nuestra muestra presentó mayor porcentaje de mujeres.

Un dato a tener en cuenta es que el mayor porcentaje de pacientes con alteraciones conductuales se presentó en estadios precoces de la enfermedad, esto es, que un 47% de pacientes tenía con CDR 0,5. Esto pondría en cuestionamiento el concepto de que en estadios iniciales de la EA los síntomas son puramente cognitivos, como se postulaba clásicamente (Scarmeas et al., 2005; Holtzer et al., 2003; Devanand et al., 1997).

El síntoma conductual de mayor frecuencia fue el de Depresión y en segundo lugar, Irritabilidad. Estos resultados coinciden parcialmente con Pollero et al. (2004) que también hallaron a la irritabilidad como uno de los síntomas más frecuentes junto con la apatía.

La presencia de delirios, alucinaciones, ansiedad y apatía / indiferencia son los síntomas conductuales que mostraron una mejor correlación con el grado de severidad de la demencia. Esto coincide con los autores (Chui et al., 1985; Stern y Jacobs, 1995) que plantean que la aparición de síntomas psicóticos se relaciona con la severidad de la demencia. También encontramos correlaciones entre severidad de la apraxia y alteraciones conductuales. Nuevamente, no existen estudios previos que hayan estudiado exhaustivamente dicha relación.

A partir de estos resultados creemos en la necesidad de seguir ampliando las investigaciones en esta área para profundizar el estudio de la relación de la Apraxia y las alteraciones conductuales con la heterogeneidad clínica de la EA, hallando marcadores más precisos que promuevan mayor certeza diagnóstica.

Bibliografía

Alberca, R. y López-Pousa, S. (2006). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. (3° Ed). Madrid: Panamericana.

Allegri, R., Ollari, J., Mangone, C., Butman, J., Arizaga, R.L., De Pascale, A., Pellegrini, M., Baumann, D., Burin, D., Burutarán, K., Candal, A., Delembert, W., Drake, M., Elorza, P.,

Feldman, M., Fernández, P., Harris, P., Kremer, J., Stein, G. y Taragano, F. (1999). "Minimal State Examination" en la Argentina: Instrucciones para su Administración. *Revista Neurológica Argentina*, 24 (1), 31-35.

Alzheimer, A. (1977). A unique illness involving the cerebral cortex. En D.A. Rottemberg & F.H. Hochenberg (Eds.). *Neurological classics in modern translation* (pp. 41-43) New York: Haffner Press.

American Psychiatric Association.(2000). *Diagnostic and statistical Manual of Medical Disorders, Text Revision* (4°ed.) Washington: DC.

Artiola, L., Hermosillo Romo, D., Heaton, R. y Roy, E. (1999). *Batería Neuropsicológica en Español; III*. Tucson, Arizona: m Press.

Baztán, J., González, J. y Del Ser, T. (1994). Escalas de actividades de la vida diaria. En: Del Ser, T. y Peña-Casanova, J. (Eds.). *Evaluación neuropsicológica y funcional de la demencia*. (pp. 137-164). Barcelona: J. R. Prous Editores.

Benke, T. (1993). Two forms of apraxia in Alzheimer's disease. *Cortex*, 29,715-725.

Bertrán Manubens, J. (2002) Los trastornos funcionales en lo cotidiano. Alberca, R. & López-Pousa, S. (Eds). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. (2° Ed) (pp.115-120). Madrid: Panamericana.

Brandt, J., Mellits, E., Rovner, B., Gordon, B., Selnes, O. y Folstein, M. (1989). Relation of age at onset and duration of illness to cognitive functioning in Alzheimer disease. *Neuropsychiatric, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 2, 93-101.

Buell, S. y Coleman, P. (1981). Quantitative evidence for selective dendritic growth in normal human aging but not in senile dementia. *Brain Research*, 214, 23-24.

Butman, J., Arizaga, R. L., Harris, P., Drake, M., Baumann, D., Pascale, A., Allegri, R. F. y Mangone, C. A. (2001). El "Mini-Mental State Examination" en Español. Normas para Buenos Aires. *Revista Neurológica Argentina*, 26 (1), 11-15.

Chui, H. C., Teng, E., Hendersin, V.W. y Moy, A. (1985). Clinical subtypes of demencia of the Alzheimer type. *Neurology*, 35, 149-153.

Consortium Argentino para el Estudio de la Demencia (C.A.E.D). (1995) Normativas para el diagnóstico de demencia en general y demencias corticales tipo Alzheimer. *Revista Neurológica Argentina*, 20, 103-105.

Cristal, H., Horoupian, D., Katzman, R y Jotkowitz, S. (1982). Biopsy-proved Alzheimer disuade presenting as a right parietal lobe syndrome. *Annals of Neurology*, 12, 186-188

Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson S., Carusi, D. y Gornbeig, J. (1994) The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 1 (44), 2308-2314.

Delacourte, A., David, J., Sergeant, N., Buée, L., Watzet, A., Vermersch, P., Ghazali, F., Fallet-Bianco, C., Pasquier, F., Lebert, F., Petit, H. y Di Menza, C. (1999). The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer s disease. *Neurology*, 52, 1158-1165.

Derousné, C., Lagha Pierucci, S., Thilbault, S., Bandouin-Madec, V. y Lacomblez, S. (2000) Apraxic disturbances in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 38, 1760-1769.

Devanand, D.P., Jacobs, D.M. y Tang, M .X. (1997). The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer disease. *Archive General Psychiatry*, 54, 257-263.

De Renzi, E. (1990). Apraxia. En: Boller, F. y Grafman, J. (Eds). *Handbook of Neuropsychology*. Vol. 2. Elseviere, Amsterdam.

Dumont, C., Ska, B. y Joannette, Y. (2000). Conceptual Apraxia and semantic memory deficit in Alzheimer Disease: Two sides of the same coin?. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6, 693-703.

Edwards, D., Deuel, R., Baum, C. y Morris, J. (1991). A quantitative analysis of apraxia in senile dementia of Alzheimer type: Stage-related differences in prevalence and type. *Dementia*, 2, 142-149.

Folstein, M. F. (1989). Heterogeneity in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 10, 434-435.

Folstein, M., Folstein, S. y Mc Hugh, P. (1975) Minimal State, A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*. 19, 189-198.

Foundas, A., Maccauley, B., Raymer, A., Maher, L., Rothi, L. y Heilman, K. (1999). Ideomotor apraxia in Alzheimer's disease and left hemisphere stroke: Limb transitive and intransitive movements. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 12, 161-166

Gonzalez Rothi, L., Ochipa, C. y Heilman, K. (1991). A cognitive neuropsychological model of limb praxis. *Cognitive Neurosychology*, 8 (6), 443-458.

Gonzalez Rothi, L., Ochipa, C. y Heilman, K. (1997). A Cognitive Neurosychological Model of Limb Praxis and Apraxia. En: Gonzalez Rothi, L. y Heilman, K. (Eds). *Apraxia, the neuropsychology of action* (pp. 29-49). Hove, U.K: Psychological Press.

Goodglass, H. y Kaplan, E. (1986). *Test de Vocabulario de Boston: La evaluación de la afasia y trastornos relacionados*. 2nd ed. Madrid: Editorial Medical Panamericana.

Green, R., Godstein, F., Mirra, S., Alazraki, N., Baxt, J. y Bakau, R. (1995). Slowly progressive apraxia in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 59, 312-315.

Hall, K., Gao, S., Unvergzat, F. y Hendrie, H. (2000). Low education and childhood rural residence. Risk for Alzheimer's disease in African Americans. *Neurology*, 54, 95-99.

Holtzer, R., Tang, M.X., Devanand, D.P., Steven, A., Wegesin, D., Marder, K., Bell, K., Albert, M., Brandt, J. y Stern, Y. (2003). Psychopathological features in Alzheimer's disease: course and relationship with cognitive status. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51, 953-960.

Hughes, C., Berg, L., Danziger, L., Coben, L. y Martin, R. (1982). A new rating scale for the staging of dementia. *The British Journal of Psychiatry*, 140, 566-572.

Internacional Psychogeriatric Association (IPA) Síntomas conductuales y psicológicos en la demencia. Traducción de "BPSD Educacional Pack" (1998). Northfield: Ed. Sanford I Finke.

Koo, E. y Price, D. (1993). The Neurobiology of Dementia. In *Dementia*, Whitehouse. P ED.

Kosik, K. y Selkoe, D. (1989). Intraneuronal and extraneuronal fibrous proteins in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Les Marqueurs biologiques de la maladie d'Alzheimer. *International Symposium of the Fondation Ipsen*, Toulouse.

Levine, D., Lee, J. y Fisher, C. (1993). The visual variant of Alzheimer's disease. A clinico pathological study. *Neurology*, 43, 305-313.

Luchelli, F., Lopez, O., Faglioni, P. y Boller, F. (1993). Ideomotor And Ideational Apraxia in Alzheimer Disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 8, 413-417.

Mangone, C. (2004). Heterogeneidad clínica de la enfermedad de Alzheimer. Diferentes perfiles clínicos pueden predecir el intervalo de progresión. *Revista de Neurología*, 38 (7), 675-681.

Mangone, C., Allegri, R., Baumann, D., de Pascale, A., Arizaga, R., Taragano, F. y Sica, R. (1999). Heterogeneidad clínica de la enfermedad de Alzheimer. Los diferentes patrones clínicos indicarían distinta afectación de áreas y evolución de la enfermedad. *Revista Neurológica Argentina*, 24 (3), 123-126.

Mangone, C., Allegri, R., Arizaga, R. y Ollari, J. (2005). *Demencia: Enfoque Multidisciplinario*. Buenos Aires: Editorial Polemos.

Martin, A., Brouwers, P., Lalonde, F., Cox, C., Teleska, P., Fedio, P., Foster, N. y Chase, T. (1986). Towards a behavioural typology of Alzheimer patients. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 8, 594-610.

Martinez Almazán, E. (2008). Manejo farmacológico de los síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia. *Alzheimer. Realidades Investigación en Demencia*, 38, 29-38.

Mayeux, R., Stern, Y. y Spanton, S. (1985). Heterogeneity in dementia of the Alzheimer type: Evidence of subgroups. *Neurology*, 35, 453-461.

McKahn, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. y Stadlan, E. (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer disease: Report of the NINCDS-ADRA Work Group under auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34, 939-944.

Meyers, J. y Meyers, K. (1995). Rey Complex Figure Test and Recognition Trial. Psychological Assessment Resources, Inc.

Mitrushina, M., Uchiyama, C. y Satz, P. (1995). Heterogeneity of cognitive profiles in Normal Aging: Implications for early Manifestations in Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17 (3), 374-382.

Morris, J. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*, 43 (11), 2412-2414.

Mortimer, J., Ebbitt, B., Jun, S. y Finch, M. (1992). Predictors of cognitive and functional progression in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology*, 42, 1689-1696

- Mozaz, M., Garaigordobil, M., Gonzalez Rothi, L., Anderson, J., Crucian, G. y Heilman, K. (2006). Posture recognition in Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 62, 241-245
- Neilson, K., Cummings, B. y Cotman, C. (1996). Constructional apraxia in Alzheimer's disease correlates with neuritic neuropathology in occipital cortex. *Brain Research*, 741, 284-293.
- Parkin A. (1999). *Exploraciones en neuropsicología cognitiva*. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Politis, D. (2003). Nuevas perspectivas en la evaluación de las apraxias, Tesis de Doctorado, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
- Politis, D. y Margulis, L. (1997). Evaluación de las praxias a partir de un modelo cognitivo. *Neuropsychologia Latina*; 3: pp. 92. Resumen presentado en *V Congreso latinoamericano de neuropsicología*, Guadalajara, Jalisco. México.
- Politis D. y Rubinstein, W. (2008). Heterogeneidad clínica de la demencia y severidad de la apraxia en pacientes con demencia tipo Alzheimer. *SUMMA Psicológica UST*, Vol 5, 2, 41-52.
- Pollero, A., Giménez, M., Allegri, R. y Taragano, F. (2004). Trastornos neuropsiquiátricos en pacientes con Enfermedad de Alzheimer. *Vertex. Revista Argentina de Psiquiatría XV*, 5-9.
- Rasmusson, D., Brandt, J., Steele, C., Hedreen, J., Troncoso, J. y Folstein, M. (1996). Accuracy of Clinical Diagnosis of Alzheimer disease and Clinical Features of Patients with non-Alzheimer disease Neuropathology. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 4, 180-188.
- Reisberg, B., Ferris, S., De Leon, M. y Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *American Journal Psychiatry*, 139 (9), 1136-1139.
- Reitan, R., Wolfson, D. y Tucson, A. (1985). The Healstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. *Neuropsychology Press*.
- Ritchie, K. y Touchon, J. (1992). Heterogeneity in senile dementia of Alzheimer type: Individual differences, progressive deterioration or clinical subtypes. *Journal of Clinical Epidemiology*, 45, 1391-1398.
- Rosen, W., Mohs, R. y Davis, K. (1984). A new rating scale for Alzheimer's disease. *A. Journal of Psychiatry*; 141 (11), 1356-1363
- Scarmeas, N., Brandt, J. y Albert, M. (2005). Delusions and hallucinations are associated with worse outcome in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 62, 1601-1608.
- Serrano, C., Allegri, R., Drake, M., Butman, J., Harris, P., Tagle, C. y Ranalli, C. (2001). Versión corta en español del test de denominación de Boston: su utilidad en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Alzheimer. *Revista Neurológica Argentina* 33 (7), 624-627
- SPSS11.0 Base para Windows. Chicago IL: SPSS Inc; 2001.
- Stavitsk, K., Brickman, A., Scarmeas, N., Torgan, R., Tang, M. X., Albert, M., Brand, J., Blacker, D. y Stern, Y. (2006). The progression of cognition, Psychiatric Symptoms, and

Functional Abilities in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer Disease. *Archive of Neurology*, 63,1450-1456

Stern, Y. y Jacobs, D. (1995). Preliminary findings from the predictors study: utility of clinical signs for predicting disease course. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 9, S14-S19.

Vilalta-Franch, V., López-Pousa, S., Garre-Olmo, J., Turon-Estrada, A. y Pericot-Nierga, I. (2007). Heterogeneidad clínica de la enfermedad de Alzheimer según la edad de inicio *Revista De Neurología*, 45 (2), 67-72

Wagner, M., Spangenberg, K., Bachman, D. y O'Connell, P. (1997). Unawareness of cognitive deficits in Alzheimer Disease and Related Dementias. *Alzheimer Disease Associated disorders*, 11 (3), 123-131.

Wechsler D. (2002) Escala de Inteligencia para Adultos. Tercera edición. WAIS III Ed. Paidós, Bs. As, Barcelona, México

Yesavage, J. A., Brooks, J. O., Taylor, J. y Tinklenberg, J. (1993). Development of aphasia, apraxia and agnosia and decline in Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry*, 150, 742-747.

Reconocimiento

Este trabajo fue realizado en el marco del subsidio UBACYT P002 y PIP 5464.CONICET.