

# ¿Demencias reversibles o demencias tratables? La importancia del diagnóstico precoz

## **Reversible dementia or treatable dementia? The importance of early diagnosis**

Nilton Custodio,<sup>1,3</sup> Juan Altamirano,<sup>4</sup> Liliana Bendezú,<sup>1,3</sup> Rosa Montesinos,<sup>1,5</sup> Juan Escobar,<sup>1,2</sup>  
David Lira<sup>1,3</sup>, Hernando Torres<sup>1,2</sup>

### RESUMEN

Con el incremento de la prevalencia de demencia en el mundo, y sobre todo en los países en desarrollo se debe dar mayor atención a la evaluación diagnóstica temprana de pacientes con demencia, poniendo especial énfasis en la identificación de pacientes con síntomas cognitivos quienes puedan tener condiciones tratables. No obstante muchos de las alteraciones como “demencias reversibles” son condiciones que pueden estar asociadas con síntomas cognitivos o conductuales, estos síntomas no siempre son los suficientemente severos para completar los criterios clínicos de demencia, y por otro lado, el tratamiento etiológico de la demencia no asegura la remisión parcial o total de la demencia. Las condiciones potencialmente reversibles más frecuentes identificadas en pacientes con deterioro cognitivo o demencia son: depresión, efectos adversos de drogas, abuso de drogas o alcohol, lesiones que ocupan espacio, hidrocefalia de presión normal, hipotiroidismo y deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>; es la depresión la causa más común de demencia potencialmente reversible.

**PALABRAS CLAVE:** Deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, demencia, demencia reversible, hidrocefalia de presión normal, neuroinfecciones.

### ABSTRACT

With the increase in the prevalence of dementia in the world, and particularly in developing countries increased attention should be given to evaluation diagnosed early patients with dementia, with particular emphasis on the identification of patients with cognitive symptoms who may be treatable conditions. However many of disorders reported, as “reversible dementia” are conditions may be associated with behavioral or cognitive symptoms, these symptoms are not always the sufficiently severe to complete clinical criteria of dementia, and on the other hand, the etiological treatment of dementia does not ensure the partial or complete remission of dementia. The most common potentially reversible conditions identified in patients with cognitive impairment or dementia are depression, adverse effects of drugs, drug or alcohol abuse, space-occupying lesions, normal pressure hydrocephalus, hypothyroidism, and vitamin B<sub>12</sub> deficiency. Depression is by far the most common of the potentially reversible conditions.

**KEY WORDS:** Dementia, neuroinfections, normal pressure hydrocephalus, reversible dementia, vitamin B<sub>12</sub> deficiency.

### INTRODUCCIÓN

La declinación cognitiva y la demencia tienen un elevado impacto individual y están estrechamente asociadas a la edad, por lo que la prevalencia y el impacto social se encuentran en incremento a nivel mundial.<sup>1</sup> Este incremento va a ser particularmente marcado en países en desarrollo<sup>2,3</sup>. La prevalencia de demencia en América Latina según estudios basados en comunidad de adultos

1. Unidad de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo y Prevención de Demencia. Clínica Internacional. Lima, Perú.
2. Unidad de Investigación. Clínica Internacional. Lima, Perú.
3. Servicio de Neurología. Clínica Internacional. Lima, Perú.
4. Servicio de Neurología. Clínica Angloamericana. Lima, Perú.
5. Servicio de Medicina Física y Rehabilitación. Clínica Internacional. Lima, Perú.

mayores de 65 años de edad es 7,1%, muy similar a la de los países desarrollados.<sup>4</sup> La prevalencia de demencia en Perú es 6.85%, y es la enfermedad de Alzheimer (EA) la demencia más frecuente<sup>5</sup>.

No obstante, debe ser de mucho interés identificar otras causas alternativas a las demencias de origen neurodegenerativo y/o vascular, la utilidad de extensas evaluaciones de laboratorio e imágenes cerebrales deben ser manejadas con mucho criterio, dado sus elevados costos. La importancia de investigar la etiología de la demencia radica en la posibilidad de tratar demencias potencialmente reversibles,<sup>6</sup> pero el primer problema que encontramos cuando intentamos identificar su prevalencia, es la ausencia de una definición consistente de causas potencialmente reversibles de demencia.<sup>6,7</sup> Ciertas condiciones potencialmente reversibles incluyen demencia inducida por alcohol y drogas, estados confusionales agudos, condiciones metabólicas (como deficiencia de vitamina B12 e hipotiroidismo), y el término cada vez menos usado, 'pseudodemencia' debido a depresión. Raramente, lesiones cerebrales estructurales, como hematoma subdural, hidrocefalia de presión normal, y algunos tumores cerebrales son otras causas potencialmente reversibles de demencia. Con la finalidad de llegar a un consenso orientado a establecer una guía clínica para detectar demencias reversibles, primero definiremos los confusos términos relacionados a demencias potencialmente reversibles e intentaremos desarrollar detalladamente la epidemiología, el cuadro clínico, tratamiento y reversibilidad.<sup>8,9</sup>

## DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

### Demencia

Se requiere documentar deterioro de memoria, además de compromiso de por lo menos un dominio cognitivo, los cuales interfieren con el funcionamiento ocupacional o social y tiene que existir la evidencia de trastorno sistémico o cerebral que pueda explicar la causa primaria del deterioro cognitivo.

Basados en los criterios de Maletta,<sup>10</sup> el concepto de demencia reversible comprendía tres grupos de distintas condiciones. El primer grupo consistía de depresión con compromiso cognitivo asociado, el cual frecuentemente era referido como 'pseudodemencia'. El segundo grupo incluyó condiciones que frecuentemente causan estados confusionales agudos o delirio, como disturbios metabólicos o tóxicos. El tercer grupo era denominado

demencias secundarias (para diferenciarla de las demencias primarias como enfermedad de Alzheimer) e incluía hidrocefalia a presión normal o neurosífilis. Actualmente las recomendaciones de la Academia Americana de Neurología<sup>11</sup> incluyen la evaluación estructural del cerebro, que puede ser tomografía o imágenes por resonancia magnética, descarte de depresión, deficiencia de vitamina B12 e hipotiroidismo. Basados en estos criterios la evaluación serológica para sífilis sin factores de riesgo no es justificado.

### Pseudodemencia

Se refiere a aquellos trastornos neuropsiquiátricos que simulan un deterioro cognitivo. Es más frecuente que se aplique al trastorno cognitivo secundario a la depresión, pero también puede ocurrir en la enfermedad bipolar, la pseudodemencia histérica o síndrome de Ganser, la esquizofrenia de inicio tardío, los trastornos de ansiedad, el trastorno por stress postraumático, el trastorno por somatización, los trastornos de personalidad, la toxicidad por fármacos, la epilepsia de tipo parcial complejo y el delirio.<sup>12,13</sup> De hecho, depresión fue considerada una demencia tratable en los estudios iniciales,<sup>6,9</sup> y hoy tenemos claro que ella no reúne los criterios para demencia,<sup>8</sup> y lo mismo sucede con las otras entidades neuropsiquiátricas, motivo por el cual el término 'pseudodemencia' ya no debe de ser utilizado.

### Demencia tratable

También es un término confuso que incluye algunas de las causas secundarias de demencia y supone que el tratamiento de la causa podría resolver total o parcialmente el deterioro cognitivo.<sup>13</sup>

### Demencia reversible

Se refiere a la recuperación total o parcial del nivel cognitivo previo al descubrimiento de la causa, obtenida por el tratamiento de la deficiencia o el retiro del agente ofensivo.<sup>13</sup> De hecho, algunas de las entidades catalogadas como causas reversibles de demencia no lo son en realidad, debido a que el paciente no recupera el nivel cognitivo previo a la enfermedad;<sup>14</sup> sin embargo, ello no quiere decir que la enfermedad no sea tratable y que no se pueda obtener una mejoría parcial o prevenir o detener la progresión de la deficiencia cognitiva. Quizá lo más importante cuando se hace referencia a las demencias reversibles es que ello implica la búsqueda de una etiología que requiera tratamiento específico.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LAS DEMENCIAS REVERSIBLES

La prevalencia de las demencias potencialmente reversibles fueron comunicados por diversos autores; no obstante, la mayoría de ellos, realizados de forma retrospectiva, y los resultados varían ampliamente entre los estudios de 0% a 37%, con un promedio de 15%.<sup>6,8,14,15</sup> Un amplio análisis de Clarfield<sup>14</sup> mostró que 13,2% de 2 899 pacientes tenían demencia potencialmente reversible. Los trastornos metabólicos fueron la causa de la demencia en 16% de estos pacientes; la depresión, en 26% y ciertos fármacos, en 28%. Barry y Moskowitz<sup>7</sup> encontraron que la prevalencia de demencias tratables fluctúan de 1,3% a 30% cuando revisaron 10 estudios realizados entre los años 1972 y 1986. Weytingh,<sup>8</sup> en una revisión cuantitativa de 16 estudios publicados entre 1972 y 1994, encontraron que 15,2% fue la prevalencia de causas potencialmente reversibles de demencia. Las causas más frecuentes fueron depresión e intoxicación por drogas. En Brasil, se han realizado cuatro estudios de prevalencia de demencia reversible; un estudio indicó una prevalencia de demencias potencialmente reversibles de 23,6%, en el cual la causa más frecuente fue los bajos niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub>.<sup>16</sup> Vale y Miranda encontraron en 186 pacientes evaluados, 32 casos de demencias reversibles (16 casos de alcoholismo, 10 de hidrocefalia de presión normal, 4 de neurosífilis, y 2 de depresión). En Sao Paulo, el grupo de investigadores de la Unidad de Neurología Conductual y Cognitiva ha realizado dos estudios; en el primero,<sup>18</sup> 8 de 100 pacientes evaluados en consulta externa presentaron causas potencialmente reversibles, los cuales fueron demencia asociada a hidrocefalia (6 casos, 4 de los cuales tuvieron hidrocefalia de presión normal) y neurosífilis (2 casos). En la segunda publicación<sup>19</sup>, entre 454 pacientes de consulta externa evaluados entre 1991 y 2001, se encontró 22 casos (8,0%) de demencia potencialmente reversible, y el diagnóstico más frecuente fue neurosífilis (9 casos) e hidrocefalia (6 casos).

Un estudio prospectivo realizado en India por Srikanth y col. en 129 pacientes consecutivos que acudieron en el curso de un año al servicio de neurología de un hospital de Singapur, encontró 24 pacientes (18,6%) con causas reversibles de demencia, de los cuales 11 tenían neuroinfecciones, 8 pacientes tenían hidrocefalia de presión normal, y 5 tenían deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.<sup>15</sup> sin embargo la proporción podría ser mayor (alrededor del 30%) si se incluyeran los 3 pacientes con demencia alcohólica, 8 pacientes con pseudodemencia depresiva, 3 pacientes con tumores intracraneales y 11 pacientes

con hematoma subdural crónico que fueron excluidos para el análisis de la muestra final. En un estudio puerta a puerta realizado en la población de Cercado de Lima<sup>20</sup>, la prevalencia calculada de demencia reversible fue 1,04% (16/1532), y las principales causas fueron depresión (9 casos, 56,25%), uso de biperideno (3 casos, 18,75%), deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> (2 casos, 12,5%), hipotiroidismo (1 caso, 6,25%) y neurocisticercosis racemosa (1 caso, 6,25%).

## CUADRO CLÍNICO DE LAS DEMENCIAS REVERSIBLES

Existen múltiples causas reversibles de demencia, las cuales pueden ser fácilmente recordadas por la palabra nemotécnica: Dementia, cuyas letras indican la letra inicial en inglés del grupo de entidades de demencia reversible. Así, *drug*, involucra cualquier droga con actividad anticolinérgica; *emotional* involucra depresión; *metabolic*, está relacionado con el hipotiroidismo; *eyes and ears declining*, relacionado con los defectos visuales y auditivos que dificultan la performance del individuo, no será motivo de análisis en esta revisión; *normal pressure hydrocephalus*, referida a la hidrocefalia normotensiva o no obstructiva; *tumor* o cualquier lesión que ocupa espacio; *infection*, involucra a sífilis e infección por VIH; y *anemia*, que obliga a la búsqueda de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico.

### Drogas

Los medicamentos son causa de delirio en 17% y de demencia de 1,5% a 10% de los casos, y en muchos de ellos el deterioro cognitivo es reversible.<sup>21-23</sup> Los fármacos que con mayor frecuencia se asocian a deterioro cognitivo son las benzodiazepinas, anticolinérgicos, antidepresivos tricíclicos, neurolepticos, antiepilépticos, antarrítmicos, antihistamínicos, esteroides y antiparkinsonianos. Tener en cuenta la posibilidad de uno o más medicamentos a la vez, pues se ha demostrado que la polifarmacia incrementa el riesgo relativo de demencia a 2,7, 9,3 y hasta 13,7 cuando se utilizan dos o tres, cuatro o cinco y seis o más medicamentos, respectivamente. Las características clínicas evidencian trastorno del contenido de la conciencia, en forma aguda, pero sobre todo trastornos conductuales, y ello es más evidente con esteroides, en algunos casos pueden llegar a completar un cuadro psicótico. En 1979, una revisión de 13 pacientes con psicosis por esteroides demostró marcada distraibilidad en el 79%, compromiso intermitente de memoria en 71% y compromiso persistente de memoria en 7%.

## Depresión

El debate continúa acerca de si depresión en estadios tempranos o tardíos de la vida es un factor de riesgo para demencia, o si depresión debe ser considerada como pródromo de dicha condición. Complica este debate el hecho que depresión en ancianos causa trastorno cognitivo *per se*.<sup>25</sup>

Sin embargo, en la práctica clínica diaria se pueden plantear hasta cuatro escenarios posibles. Primero, depresión como antecedente de enfermedad en la etapa adulta, es decir, como factor de riesgo para demencia de la tercera edad. Segundo, el trastorno cognitivo de la depresión del adulto de la tercera edad (de inicio tardío), sin demencia. Tercero, la depresión como síntomas iniciales de la demencia; y finalmente, los síntomas depresivos del paciente con demencia.

El compromiso cognitivo puede observarse tanto en depresión como en EA, pero el patrón típico del compromiso difiere en ambas condiciones. Los pacientes con depresión típicamente exhiben deficiencias en la memoria cuando se usan test que emplean tareas de recuerdo libre de la información previamente aprendida (sin claves), mientras que las tareas que requieren el reconocimiento o con claves de tareas recientemente aprendidas, son generalmente normales. Por el contrario, durante estadios tempranos de EA, los pacientes con EA exhiben compromiso tanto del recuerdo así como del reconocimiento de tareas previamente aprendidas.<sup>26,27</sup>

## Metabólico

Las alteraciones metabólicas y endocrinológicas son causa de 5% de demencia. De ellas, 3% constituye el hipotiroidismo y el resto otras alteraciones como hiponatremia, hipoglicemia, el hiperparatiroidismo, etc.<sup>22</sup> El hipotiroidismo es más frecuente en el anciano y puede producir manifestaciones neurológicas que semejan una demencia subcortical, como la desorientación, bradicinesia, inatención, alteración en la abstracción y en la expresión verbal, lentitud en el procesamiento de información visual y solución de problemas complejos, apatía, y depresión.<sup>28,29</sup>

Con base en los resultados del estudio Framingham, tanto bajos como elevados niveles de tirotrópina fueron asociados con un riesgo mayor para EA incidente en mujeres, pero no en hombres.<sup>28</sup> El hiperparatiroidismo produce trastornos del calcio y fósforo. Clínicamente hay deterioro cognitivo global con defecto en la memoria, apatía, alucinaciones y estados catatónicos. El hipoparatiroidismo produce

depósito de minerales como el calcio en los ganglios basales. Provoca clínicamente crisis convulsivas, extrapiramidalismo y demencia.<sup>30</sup> Los episodios repetitivos de hipoglucemia debidos a la administración exógena de hipoglucemiantes o de insulina, así como la secundaria a la presencia de insulinoma, producen daño cerebral importante que puede manifestarse de forma aguda como deterioro del estado de conciencia y de forma crónica como un síndrome demencial. El hipopituitarismo también se ha relacionado con demencia probablemente condicionada por los defectos hormonales concomitantes como insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo.<sup>13,30</sup>

## Hidrocefalia no obstructiva

Es la denominada hidrocefalia de presión normal, descrita por primera vez, en 1965, por Solomon Cañ, la cual se sospecha en pacientes geriátricos sobre la base de ventrículos cerebrales dilatados con uno o más de la triada de síntomas de Adams: apraxia de la marcha ('signo del imán'), demencia e incontinencia urinaria.<sup>13</sup> En general, los defectos en la marcha aparecen primero, seguidos del síndrome demencial y finalmente las alteraciones en los esfínteres. Los síntomas se desarrollan gradualmente en semanas a meses y pueden tener un curso estable o progresivo. Al parecer la triada de síntomas es secundaria al efecto compresivo de la presión sobre los axones mediales en los lóbulos frontales, lo cual explica las alteraciones en la marcha y en el control de esfínteres. Las alteraciones cognitivas se caracterizan por apatía, impulsividad, irritabilidad, euforia, defecto leve-moderado en la memoria, confusión y bradipsiquia. En etapas avanzadas pueden encontrarse signos de liberación frontal, hiperreflexia, signo de Babinski y espasticidad.<sup>13,31</sup>

## Neoplasias

Las neoplasias localizadas en los lóbulos frontal y temporal, así como de la rodilla del cuerpo caloso, pueden dar origen a un síndrome demencial en 1% a 4% de los casos,<sup>21,22,32</sup> especialmente aquellas neoplasias con un curso muy lento y crónico como los meningiomas. En el estudio realizado en México por García-Ramos y col.,<sup>33</sup> de 116 pacientes con deterioro cognitivo que habían fallecido, en 36 pacientes el diagnóstico final fue una neoplasia, la cual estaba presente más frecuentemente en los casos de demencia que en los de depresión. Los pacientes con tumores cerebrales pueden presentar cambios en la personalidad característicos del síndrome frontal como apatía, irritabilidad, moria, llanto inmotivado y desinhibición con conductas inapropiadas. En los casos de una localización temporal, el defecto

de memoria es frecuente. No se debe dejar de lado a la encefalitis límbica, el síndrome paraneoplásico asociado principalmente a carcinoma de células pequeñas de pulmón, el cáncer de ovario y el linfoma de Hodgkin. Se caracteriza por una demencia en la que dominan la ansiedad, depresión, irritabilidad, agitación, confusión desinhibición, alucinaciones e hipersomnias, además de crisis convulsivas y pérdida ponderal.<sup>13,30</sup>

### Infecciones

En los países en desarrollo, las meningoencefalitis de curso subagudo o crónico, en ocasiones pueden debutar con cuadros demenciales, confundir el diagnóstico y por ende, retrasar un tratamiento adecuado<sup>34</sup>, y además siempre debemos tener en cuenta la posibilidad de que estas sean la expresión de la inmunosupresión provocada por la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), aunque el VIH también puede producir un típico cuadro clínico denominado demencia asociada a infección por VIH (DVIH).

Si bien es cierto, la tuberculosis cerebral suele tener un curso más agudo, pues por lo general se presenta con fiebre, cefalea y meningismo, además de involucrar los nervios craneales debido a aracnoiditis, esta puede producir una alteración del contenido de la conciencia y un deterioro de la memoria<sup>35</sup>.

Las infecciones micóticas son más comunes en pacientes inmunosuprimidos (como en el caso del sida), en quienes usan inmunosupresores o esteroides (como los pacientes transplantados) y en quienes sufren enfermedades crónicas. De estas infecciones, la más común es la criptococosis. Los disturbios cognitivos descritos con meningitis criptocócica se presentan como psicosis confusional aguda, manía y estados de encefalopatía, en casos aislados se pueden presentar como síndromes frontales.<sup>36</sup>

En el caso de la cisticercosis, esta es un problema endémico en países en desarrollo e involucra el SNC hasta en 70% de los casos. Se manifiesta por la presencia de cefalea, crisis convulsivas, meningitis crónica, que pueden ser explicadas por las múltiples lesiones parenquimatosas, aracnoiditis, e hidrocefalia obstructiva secundaria a quistes intraventriculares. El síndrome psíquico, denominado así por el profesor Escalante,<sup>37</sup> como manifestación única es raro; en cambio puede ser la primera manifestación de la enfermedad y dominar claramente sobre las otras manifestaciones en los casos de larga evolución. Destacan una bradipsiquia y un estado de alteración del contenido de la conciencia que evoluciona hasta la demencia,

observada sobre todo en los casos de cisticercosis racemosa o de tipo mixto. En una serie de 115 casos, ocho presentaron cuadro clínico de hidrocefalia crónica; cuatro evolucionaron sin expresión clínica de la elevación de la presión intracraneal, es decir se comportaron como una hidrocefalia de presión normal.<sup>37</sup>

La neurosífilis es cada vez más una rara causa de demencia (menos de 0,5% de los casos) en la actualidad. La aparición del sida ha hecho que la neurosífilis haya incrementado su frecuencia a 4,2% en pacientes con infección VIH positivos asintomáticos y a 5,7% en aquellos con síntomas neurológicos. La demencia suele ocurrir en la sífilis terciaria que sucede de 15 a 30 años después de la primoinfección. Se manifiesta por cuadros de psicosis con contenido megalomaniaco, alteraciones del juicio, apatía o irritabilidad, dificultad en la concentración y en la memoria con confabulación, demencia global grave, parálisis general progresiva (llamada 'demencia paralítica' o 'parálisis del insano'), pupila de Argyll-Robertson, temblor, disartria, hiperreflexia y trastornos de la marcha.<sup>13,30</sup>

Finalmente, la DVIH es un diagnóstico de exclusión, con síntomas y signos tempranos que suelen ser difíciles de reconocer, por lo que es necesario tener un adecuado plan diagnóstico. Los síntomas clínicos se agrupan en tres categorías: cognitivos, conductuales y motores. Los síntomas cognitivos incluyen compromiso de la memoria de corto plazo, pobre concentración, enlentecimiento mental y pérdida de la flexibilidad y espontaneidad. Cambios de personalidad, apatía, irritabilidad y depresión caracterizan los cambios conductuales. Los síntomas motores pueden ser evidenciados como torpeza o enlentecimiento motor fino, temblor y debilidad de miembros inferiores.<sup>38</sup>

### Deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>

Esta enfermedad carencial puede presentarse con varias manifestaciones neurológicas y psiquiátricas tales como demencia, encefalopatía, mielopatías, neuropatía periférica, neuropatía óptica, depresión, ansiedad, psicosis y raramente alteración en los movimientos oculares.<sup>13,30</sup> La deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> es una causa muy poco frecuente de demencia reversible, especialmente como causa única, y se caracteriza por presentar un deterioro cognitivo de perfil subcortical caracterizado por lentitud en el pensamiento, falta de concentración y fallas de la memoria.<sup>39</sup> Son frecuentes las manifestaciones psiquiátricas: depresión, manía y psicosis paranoide con alucinaciones visuales y auditivas.<sup>39,40</sup>

## PROPUESTA DE GUÍA CLÍNICA PARA DETECTAR DEMENCIAS REVERSIBLES

En todo adulto mayor con síntomas cognitivos autorreferidos o referidos por el acompañante-cuidador (hijos o cónyuge), el profesional de la salud debe estar capacitado para descartar o confirmar la posibilidad de la demencia más frecuente, vale decir EA. Pero, es menester seguir un ordenado protocolo para detectar las demencias potencialmente reversibles. Para ello, sugerimos seguir ordenadamente la solución de cuatro preguntas básicas antes de iniciar un tratamiento sintomático. Las preguntas deben ser resueltas en orden correlativo: ¿el ‘deterioro cognitivo’ es demencia?; esta demencia, ¿no es una demencia reversible?; ¿la demencia es enfermedad de Alzheimer? y ¿cuál es el estadio de la enfermedad? Con motivo de esta revisión enfatizaremos en las dos primeras preguntas.

### ¿El ‘deterioro cognitivo’ es demencia?

Con el advenimiento de la tecnología e información mediática, cada vez es más frecuente tener en la consulta a individuos preocupados por la posibilidad de desarrollar EA, ante la evidencia de síntomas sugestivos de pérdida de la memoria de hechos recientes. Por otro lado, el tiempo en consulta ambulatoria es corto y además la disponibilidad de especialistas en neuropsicología es mínima. Por esto, sugerimos, luego de la respectiva anamnesis detallada, una evaluación neuropsicológica breve, la cual debe constar del ya conocido Mini Mental State Examination (MMSE), la prueba de dibujo de reloj-versión de Manos (PDR-M), y un cuestionario breve de actividades de vida diaria, el cuestionario de actividades funcionales de Pfeiffer (PFAQ)<sup>5</sup>, con los cuales fácilmente se puede discriminar entre demencia y envejecimiento normal. No obstante, un estado intermedio como trastorno cognitivo leve puede ser el diagnóstico alternativo, cuando los síntomas son evidentes para los cuidadores pero el individuo responde acertadamente en las pruebas de la evaluación neuropsicológica breve, por lo que consideramos que en dichos casos se requiere una evaluación neuropsicológica extensa realizada por un profesional experimentado.

Los puntos de corte para sospecha de demencia del MMSE según años de instrucción: 27 para individuos con más de siete años de educación, 23 para aquellos con cuatro a siete años de educación, 21 para aquellos con uno a tres años de educación y 18 para los iletrados.<sup>5</sup> Un puntaje menor de 7 en la PDR-M indica sospecha de demencia;

y un puntaje mayor a 5 en el PFAQ indica compromiso funcional.<sup>41</sup> Hasta aquí, basados en los criterios del DSM-IV, se puede plantear la posibilidad de demencia.

### Esta demencia, ¿no es una demencia reversible?

En una segunda entrevista, se debe repetir la evaluación del MMSE, la PDR-M y el PFAQ<sup>5</sup>, para evidenciar la posibilidad de fluctuación de los síntomas cognitivos, característicos de los trastornos metabólicos, demencia vascular y demencia con cuerpos de Lewy.<sup>42</sup> Además, una escala de depresión es necesaria, pues evitaría los costosos estudios paraclínicos, y tal vez innecesarios si tenemos en cuenta que cuando se analiza la rentabilidad de los estudios diagnósticos rutinarios en pacientes con demencia atendidos de manera extrahospitalaria, las causas reversibles representan el 11,5%; sin embargo cuando se excluye la depresión la reversibilidad de la demencia representa el 0,4%.<sup>43</sup> En nuestro estudio, sí excluimos depresión, la tasa de prevalencia de demencia reversible sería 0,46%.<sup>20</sup>

Luego de descartada la posibilidad de depresión, tener en cuenta los medicamentos que el paciente recibe habitualmente, y los que ha tomado el día de la primera evaluación neuropsicológica breve, sobre todo los antiespasmódicos intestinales, analgésicos opioides, relajantes musculares, ‘descongestionantes nasales’, biperideno, trihexifenidilo, antidepresivos, antipsicóticos, pero sobre todo haloperidol y risperidona, antieméticos como proclorperazina y metoclopramida, ansiolíticos como alprazolam y lorazepam, antiarrítmicos como amiodarona, y antiepilépticos como valproato.

Enseguida discutiremos la utilidad de los estudios paraclínicos en el abordaje diagnóstico del paciente con demencia.

### Análisis de sangre

Las recomendaciones se basan en la búsqueda de enfermedades tratables como son las deficiencias de vitamina B12 y folatos, los trastornos endocrinos (como el distiroidismo y las alteraciones de la paratiroides), las insuficiencias hepática y renal, las alteraciones electrolíticas y las infecciones. Larson y colaboradores<sup>22</sup> encontraron que 5% de 200 pacientes con demencia tenía alguna anormalidad metabólica, mientras que 10% mostraba toxicidad por fármacos. En nuestro estudio basado en población encontramos deficiencia de vitamina B12 (2 casos sobre 1 532 individuos evaluados) e hipotiroidismo (1 caso de 1 532 individuos)<sup>20</sup>. Por otro lado, debido al cambio en la frecuencia de enfermedades

infectocontagiosas, las recomendaciones han cambiado; y ahora es más apropiado solicitar descartar de infección por VIH, que descartar de neurosífilis. De hecho, la AAN solo recomienda evaluación de sífilis en los casos con factores de riesgo<sup>11</sup>. En una serie de 402 pacientes, no se encontraron nuevos casos de neurosífilis; esta es una causa rara de demencia en el anciano<sup>44</sup>. En ese sentido, nosotros no encontramos casos de neurosífilis en el estudio basado en población<sup>20</sup>. Sin embargo, un nuevo incremento en la presencia de esta enfermedad puede ser esperable en los pacientes que padecen infección VIH-sida.

### Análisis de Líquido céfalo raquídeo

La punción lumbar no es un estudio habitual en la evaluación del síndrome demencial. Es recomendable su realización cuando existe la sospecha de cáncer metastásico al sistema nervioso central (SNC), neuroinfección, vasculitis, neurosífilis, enfermedad desmielinizante o hidrocefalia. Pero sobre todo resulta particularmente útil si el paciente es menor de 55 años de edad, si la demencia tiene un curso rápidamente progresivo o si se presenta de manera inusual o en el marco de inmunosupresión.

### Neuroimágenes

Respecto al tipo de estudio que se debe realizar, se puede decir que la tomografía cerebral (TC) simple (sin contraste) es suficiente para la detección de la mayoría de las demencias reversibles causadas por lesiones estructurales de gran tamaño.<sup>45,46</sup> La TC contrastada tiene la ventaja de revelar hematomas subdurales crónicos que en ocasiones no son descubiertos por el estudio no contrastado debido a que se vuelven isodensos al tejido cerebral. La imagen por resonancia magnética (IRM)

es más sensible que la TC en la evaluación de atrofia, lesiones vasculares y lesiones adyacentes al hueso, cambios en la sustancia blanca y lesiones que ocupan espacio, pero en este caso ya procederíamos a realizar el análisis del tipo de demencia, es decir degenerativa, vascular o mixta; y para ello los datos clínicos son fundamentales y dan mayor información que la IRM.<sup>47</sup>

### Electroencefalograma

No se recomienda como un estudio de rutina. Puede ser útil en la distinción entre delirio o depresión y demencia, así como en el diagnóstico de crisis parciales complejas, encefalitis viral y encefalopatía metabólica. Además, puede detectar patrones muy característicos en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, pero esta es una demencia rápidamente progresiva<sup>11</sup>.

## TRATAMIENTO Y REVERSIBILIDAD

En general, hasta antes de la primera publicación de Clarfield,<sup>14</sup> respecto de la reversibilidad de las demencias reversibles se pensaba que la corrección de estas entidades producía mejoría en 11% a 69% de los pacientes,<sup>14,21</sup> y que la respuesta era más satisfactoria si el reconocimiento de la enfermedad se realizaba de manera temprana. Y de hecho, algunos autores asociaban el tratamiento de la enfermedad concurrente con mejoría en la cognición. En la segunda publicación de Clarfield<sup>6</sup>, solo 11 estudios tenían seguimiento y fueron analizados por este autor, en donde 8% de 1 051 pacientes tuvo una reversibilidad parcial, mientras que solo 3% tuvo una reversibilidad total, mientras que el análisis total de los 5 620 pacientes se evidencia una reversibilidad parcial de 0,29%, y una

**Tabla 1.** Prevalencia de condiciones potencialmente reversibles en pacientes con deterioro cognitivo o demencia.

Tipo	Referencia	Número de pacientes	Condiciones potencialmente reversibles	Parcialmente revertido	Totalmente revertido	No revertido
• Revisión sistemática (33 estudios)	Clarfield, 1988	2 889	15,2	NA	NA	NA
• Revisión sistemática (16 estudios)	Weyting, 1995	1 551	13,2	9,3	1,5	2,4
• Estudio prospectivo	Ej., 2001	785	20	NA	NA	NA
• Metaanálisis	Clarfield, 2003	5 620	9	0,29	0,31	8,4

reversibilidad total del 0,31% (Tabla 1). En ese sentido, Pérez-Martínez y col.<sup>48</sup> después de analizar diferentes estudios sobre las causas de demencias reversibles, encontraron que de 1 120 pacientes, 11,65% tenía una potencialmente reversible; 5,37%, una parcialmente reversible y 0,43%, una totalmente reversible. De ahí se desprende que, si bien son pocas las causas de demencia potencialmente reversibles, peor aún, los pacientes que recuperan su nivel intelectual original de forma completa son escasos.

La depresión es tal vez una de las causas que muestra una mejor respuesta al tratamiento.<sup>43</sup> Pero, primero debemos tener claro si depresión podría comportarse como el portaestandarte de demencia, sobre todo el tipo EA. Entonces, la cuestión a resolver es, si depresión es un factor de riesgo para EA o, si depresión es un pródromo de la EA. Respecto al primer supuesto, un estudio encontró que el riesgo de demencia en un registro de pacientes con EA fue aproximadamente el doble cuando depresión precedió al inicio de EA por más de 10 años, pero cuando depresión se desarrolló antes de los 10 años del inicio de EA, no fue un factor de riesgo significativo<sup>49</sup>. Un estudio realizado en una muestra de gemelos encontró resultados contrarios; en el cual la tasa de riesgo para EA declinó en tanto el intervalo entre el inicio de la depresión y el inicio de la EA se incrementó.<sup>50</sup> No obstante en otro estudio, la historia de depresión no fue un factor de riesgo para EA en una gran muestra basada en población.<sup>51</sup>

Respecto a la evidencia de depresión como pródromos de demencia, un estudio poblacional, longitudinal encontró que los síntomas de depresión se incrementaron después del inicio de la demencia, pero ellos no representaron un incremento en el riesgo de desarrollar demencia.<sup>52</sup> Un estudio de seguimiento de cohorte longitudinal soporta la naturaleza prodrómica de depresión de inicio tardío. Se demostró que no hubo relación entre depresión y declinación cognitiva sobre un periodo de más de 12 años, y que la declinación cognitiva solo se presentó en los casos de diagnóstico de demencia, lo cual sugiere la presencia de un proceso incipiente en el momento de la declinación.<sup>53</sup> Si bien es cierto, los investigadores no han logrado resolver si la depresión es factor de riesgo o representa pródromos de demencia, la importancia clínica es que las dos condiciones están frecuentemente relacionadas; por lo que la presencia de depresión, particularmente, la de inicio tardío deben llamar nuestra atención para evaluar compromiso cognitivo, como parte de un conjunto de medidas de cuidados preventivos de largo plazo.

El tratamiento con antidepresivos mejora ostensiblemente el deterioro cognitivo en la mayoría de los casos, y en aquellos que presentan de manera conjunta una demencia primaria existe una mejoría en las alteraciones del ánimo, aunque poco efecto sobre la función cognitiva. No obstante, debe tenerse en cuenta que los antidepresivos, en especial los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa, pueden ser causas de deterioro cognitivo. Bhalla y col. evaluaron prospectivamente 56 pacientes con depresión sin demencia, y luego al año luego del tratamiento cuando estuvieron en remisión. Demostraron que en la evaluación al final del primer año, las áreas que permanecieron más frecuentes y severamente afectados fueron velocidad en el proceso de la información, función visoespacial y memoria retrasada.<sup>54</sup> Sin embargo, los estudios de comunidad no comparten los mismos hallazgos. Así, Baune y col. analizaron los efectos de la depresión sobre la cognición en pacientes atendidos en servicios de cuidados primarios y también encontraron una relación entre humor deprimido con la velocidad del procesamiento de la información pero no con la función ejecutiva. Las deficiencias ejecutivas se refieren a procesos cognitivos mediados prefrontalmente, como atención selectiva, inhibición de respuesta, planificación y monitoreo de la performance, los cuales están asociados con pobre respuesta al tratamiento agudo y a largo plazo y gran discapacidad funcional en depresión.

No obstante, algunos autores han relacionado el hipotiroidismo subclínico con deterioro cognitivo, el hipotiroidismo como causa de demencia reversible es poco frecuente.<sup>28,29</sup> Las manifestaciones clínicas, incluidas las neurológicas, se pueden corregir con la administración de hormonas tiroideas.<sup>8,9,13</sup> Sin embargo, esto no ocurre en todos los casos,<sup>48</sup> depende de la comorbilidad con una demencia primaria y la cronicidad del hipotiroidismo, de ahí la importancia de la valoración temprana del estado neuropsicológico del paciente y la detección rápida de la enfermedad.

El tratamiento farmacológico de la hidrocefalia de presión normal no ha demostrado evidencia de beneficio clínico. Acetazolamida reduce la producción de LCR en 30% a 50% y solo puede ser usado en casos de hidrocefalia leve, pero no debe ser indicado para tratamiento definitivo.<sup>56</sup> Por el contrario, los sistemas de derivación ventricular dependiendo de la presión del LCR y de algunos datos clínicos, como el inicio de trastornos de la marcha previos a la demencia, un curso corto de la enfermedad y la presencia de un síndrome demencial leve, pueden predecir la respuesta a la derivación. Conocer la causa de la hidrocefalia (por ejemplo, una hemorragia



subaracnoidea o una meningitis); en la TC, la presencia de cuernos frontales redondeados, la atrofia en sustancia blanca ausente o mínima, surcos normales, la presencia de migración transependimaria y la mejoría en los síntomas al realizar drenaje del LCR mediante punciones lumbares repetitivas o drenaje continuo, son también datos a favor de una buena respuesta con la colocación de una derivación ventrículo peritoneal, ventrículo atrial o lumboperitoneal<sup>31</sup>. La mejoría cognitiva se produce en 30% a 40% de los pacientes sometidos a procedimientos de derivación.<sup>57</sup> Se debe tener en cuenta que este tipo de procedimiento no esta exento de complicaciones, las cuales se presentan en 30% a 40% de las veces; son serias en 6% a 8% de los pacientes, ya que les ocasiona la muerte o secuelas neurológicas.<sup>31</sup> No son infrecuentes las infecciones secundarias a la colonización del sistema de derivación.

Múltiples estudios que evalúan demencia en pacientes con neurocisticercosis (NCC) están basados en reporte de casos, serie de casos retrospectivos o estudios que adolecen de una adecuada evaluación cognitiva, por lo que es difícil precisar la verdadera proporción de demencia asociada a NCC. En una serie de 90 pacientes mexicanos, en la evaluación inicial el 15,5% (n = 14) de los pacientes fueron clasificados de tener demencia. Demencia fue asociada con mayor edad, bajo nivel de educación, incremento en el número de lesiones parasitarias en el cerebro. Después de seis meses de tratamiento con esteroides y albendazol, 21,5% de los pacientes del grupo de demencia permanecieron con el mismo diagnóstico y 78,5% no lograron completar los criterios del DSM-IV para demencia. No obstante, algunos de estos pacientes mostraron declinación cognitiva leve; lo que sugiere que demencia ocurre frecuentemente en pacientes con NCC no tratada y es reversible en muchos casos.<sup>58</sup>

En relación con el deterioro cognitivo asociado a deficiencia en los niveles de vitamina B<sub>12</sub>, debemos tener en cuenta que en personas mayores de 75 años de edad sin demencia, pueden encontrarse niveles bajos de cianocobalamina (menor de 200 pg/mL) de forma frecuente (hasta 8,5% de los casos) lo cual sugiere que en ausencia de neuropatía o mielopatía, la relación entre el déficit cognitivo y los niveles bajos de vitamina B<sub>12</sub> puede ser solamente un epifenómeno.<sup>39,40</sup> El tratamiento consiste en la administración de vitamina B<sub>12</sub>, con lo que se consigue una mejoría de las alteraciones motoras, sensitivas, del lenguaje y frontales, aunque rara vez cura la demencia<sup>59</sup>. En ese sentido, se afirma que existe variabilidad terapéutica en los pacientes con deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> de acuerdo a los

síntomas, por ejemplo si se trata de un cuadro mielopático se observa una buena respuesta terapéutica, en un cuadro demencial la respuesta es variable y si se trata de un cuadro neuropsiquiátrico la respuesta es pobre o nula.

## CONCLUSIONES

A pesar que la prevalencia de demencias reversibles es relativamente baja en los estudios basados en población comparados con los realizados en centros especializados; es obligatorio que todas las condiciones potencialmente reversibles sean descartadas en un paciente que consulta por deterioro cognitivo. Para ello es requisito indispensable seguir un ordenado protocolo de estudio. En primer lugar se debe realizar el diagnóstico clínico mediante los criterios diagnósticos; sugerimos MMSE, PDR-M y PFAQ y luego confirmar con los criterios de demencia del DSM-IV. Posteriormente, deben descartarse delirio, depresión y medicamentos como causales del deterioro cognitivo. Los estudios de laboratorio habituales deben solicitarse y, si clínicamente está justificado, se complementarán con pruebas especiales, aunque siempre debemos tener en cuenta un equilibrio del costo-beneficio. En países en desarrollo, las causas más frecuentes de demencias reversibles suelen ser neuroinfecciones y deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>. No obstante, en algunos casos ellos pueden ser la causa de la demencia, en otros casos son una comorbilidad a un trastorno demencial progresivo, por lo que el tratamiento de la condición no asegura el retorno a un estado cognitivo basal.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*. 2005;366:2112-2117.
2. Llibre Rodríguez JJ, Ferri CP, Acosta D, Guerra M, Huang Y, Jacob KS, et al. Prevalence of dementia in Latin American, India and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet*. 2008; 372:464-474.
3. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, Friedland RP, Galasko D, Hall K, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management and risk factors. *Lancet Neurol*. 2008;7:812-826.
4. Nitrini R, Bottino CM, Albala C, Custodio N, Ketzoian C, Llibre JJ, et al. Prevalence of dementia in Latin American: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr*. 2009;21:622-630.
5. Custodio N, García A, Montesinos R, Escobar J, Bendezú L. Prevalencia de demencia en una población urbana de Lima-Perú: Un estudio puerta a puerta. *An Fac Med*. 2008;69:233-238.
6. Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias: an update meta analysis *Arch Intern Med*. 2003;163:2219-2229.
7. Barry PP, Moskowitz MA. The diagnosis of reversible dementia in the elderly: a critical review. *Arch Intern Med* 1988;148:1914-1918.
8. Weytingh MD, Bossuyt PMM, Crevel H van. Reversible dementia: more than 10% or less than 1%? *J Neurol*. 1995;242:466-471.

9. Freter S, Bergman H, Gold S, Chertkow H, Clarfield AM. Prevalence of potentially reversible dementias and actual reversibility in a memory clinic cohort. *CMAJ*. 1998;159:657-662.
10. Maletta GJ. The concept of "reversible" dementia: How nonreliable terminology may impair effective treatment. *J Am Geriatr Soc*. 1990; 38:136-140.
11. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001;56:1143-1153.
12. Cullum CM, Heaton RK, Nemiroff B. Neuropsychology of late life psychosis. *Psychiatr Clin N Am*. 1988;11:47-59.
13. Senties-Madrid H, Estañol-Vidal B. Demencias reversibles y demencias tratables. *Rev Neurol*. 2006;43:101-112.
14. Clarfield AM. The reversible dementias: Do they reverse? *Ann Intern Med*. 1988;109:476-486.
15. Srikanth S, Nagaraja AV. A prospective study of reversible dementias: Frequency, causes, clinical profile and results of treatment. *Neurol India*. 2005;53:291-294.
16. Cunha UG. An investigation of dementia among elderly outpatients. *Acta Psychiatr Scand*. 1990;82:261-263.
17. Vale FA, Miranda SJ. Clinical and demographic features of patients with dementia attended in a tertiary outpatient clinic. *Arq NeuroPsiquiater*. 2002;60:548-552.
18. Nitri R, Mathias SC, Caramelli P, Carrilho PE, Lefevre VH, Porto CS, et al. Evaluation of 100 patients with dementia in São Paulo, Brazil: correlation with socioeconomic status and education. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1995;146-151.
19. Takada LT, Caramelli P, Radanovic M, Anghinah R, Hartmann AP, Guariglia CC, et al. Prevalence of potentially reversible dementias in a dementia outpatient clinic of tertiary university-affiliated hospital in Brazil. *Arq NeuroPsiquiater*. 2003;61:925-929.
20. Custodio N, García A, Montesinos R, Escobar J, Bendezú L, Lira D, et al. Pseudodemencia: Existen demencias reversibles? (Abst). XXII Congreso Peruano de Neurología 2009, Arequipa, Perú, 7 noviembre.
21. Larson EB, Reifler BV, Featherstone HJ, English DR. Dementia in elderly outpatients: a prospective study. *Ann Intern Med*. 1984; 100:417-423.
22. Larson EB, Reifler BV, Sumi SM, Canfield CG, Chinn NM. Diagnostic tests in the evaluation of dementia: a prospective study of 200 elderly outpatients. *Arch Intern Med*. 1986;146:1917-1922.
23. Larson EB, Kukull WA, Buchner D, Reifler BV. Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. *Ann Intern Med*. 1987;107:169-173.
24. Hall RC, Popkin MK, Stickney SK, Gardner ER. Presentation of the steroid psychoses. *J Nerv Ment Dis*. 1979;167:229-236.
25. Marsden CD, Harrison MJ. Outcome of investigation of patients with presenile dementia. *Br Med J*. 1972;2:249-252.
26. Reding M, Haycox J, Blass J. Depression in patients referred to a dementia clinic: a three-year prospective study. *Arch Neurol*. 1985; 42:894-896.
27. Visser PJ, Verhey FR, Ponds RW, Kester A, Jolles J. Distinction between preclinical Alzheimer's disease and depression. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:479-484.
28. Tan ZS, Beiser A, Vasan RS, Au R, Auerbach S, Kiel DP, et al. Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: The Framingham study. *Arch Intern Med*. 2008;168:1514-1520.
29. Tan ZS, Vasan RS. Thyroid function and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2009;16:503-507.
30. Santos-Franco JA, Barquet-Platón EI, Mercado-Pimentel R, Ortiz-Velásquez RI, Cardona-Cabrera S, Otero-Siliceo E. Demencias potencialmente reversibles no quirúrgicas. *Rev Neurol*. 2005;40:54-60.
31. Factora R, Luciano M. Normal pressure hydrocephalus: Diagnosis and new approaches to treatment. *Clin Geriatr Med*. 2006;22:645-657.
32. Erkinjuntti T, Wikstrom J, Palo J, Autio L. Dementia among medical in patients: evaluation of 2000 consecutive admissions. *Arch Intern Med*. 1986;146:1923-1926.
33. García-Ramos G, Senties-Madrid H. Enfoque diagnóstico del paciente con síndrome de deterioro cognitivo. En: Dávila Maldonado L, García S. Eds. *Temas de medicina interna*. México DF: McGraw-Hill Interamericana; 2002. p. 41-62.
34. López-Pousa S. Síndromes demenciales causados por infecciones. En: Alberca R, López-Pousa S, eds. *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Madrid: Médica Panamericana; 1998. p. 635-57.
35. Letendre SL, Ellis RJ, Everall I, Ances B, Bharti A, McCutchan JA. Neurologic complications of HIV disease and their treatment. *Top HIV Med*. 2009;17:46-56.
36. Hoffmann M, Muniz J, Carrol E, De Villasante J. Cryptococcal meningitis misdiagnosed as Alzheimer's disease: Complete neurological and cognitive recovery with treatment. *J Alzheimers Dis*. 2009; 16:517-520.
37. Escalante S. Clínica de la neurocisticercosis. En: HH García-SM Martínez, eds. *Teniasis/cisticercosis por T. solium*. Lima: Editorial Universo; 1996. p.153-168.
38. Custodio N, Escobar J, Altamirano J. Demencia asociada a infección por virus de inmunodeficiencia humana tipo 1. *An Fac Med*. 2006; 67:243-274.
39. Osimani A, Berger A, Friedman J, Porat-Katz BS, Abarbanel JM. Neuropsychology of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in elderly dementia patients and control subjects. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2005; 18:33-38.
40. Akdal G, Yener GG, Kurt P. Treatment responsive executive and behavioral dysfunction associated with vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Neurocase*. 2008;14:147-150.
41. Custodio N, García A, Montesinos R, Escobar J, Bendezú L, Lira D, et al. Evaluación de la prueba de dibujo del reloj-versión de Manos en una investigación puerta a puerta en El Cercado de Lima. (In press)
42. Custodio N, Escobar J, Montesinos R, Altamirano J. Demencia con cuerpos de Lewy y demencia de la enfermedad de Parkinson: Revisión actualizada del diagnóstico y tratamiento. *Rev Per Neurol*. 2007;10:18-29.
43. Sempere AP, Callejo-Domínguez JM, García-Clemente C, Ruipérez-Bastida MC, Mola-Caballero de Roda S, García-Barragán N, et al. Rentabilidad del estudio diagnóstico de la demencia en una consulta extrahospitalaria de Neurología. *Rev Neurol*. 2004;39:807-810.
44. Becker PM, Feussner JR, Mulrow CD, Williams BC, Vokaty KA. The role of lumbar puncture in the evaluation of dementia: the Durham Veterans Administration/Duke University Study. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33:392-6.
45. Frisoni GB. Structural imaging in the clinical diagnosis of Alzheimer's disease: problems and tools. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70:711-718.
46. Jobst KA, Smith AD, Szatmari M, Molyneux A, Esiri ME, King E, et al. Detection in life of confirmed Alzheimer's disease using a simple measurement of medial temporal lobe atrophy by computed tomography. *Lancet*. 1992;340:1179-1183.
47. Bastos Leite AJ, Scheltens P, Barkhof F. Pathological aging of the brain: An overview. *Top Magn Reson Imaging* 2004; 15:369-389.
48. Pérez-Martínez DA, De Toledo-Heras M, Saiz-Díaz RA, Calandre L, Bermejo F. Demencias reversibles en la consulta neurológica extrahospitalaria. *Rev Neurol* 1999; 29: 425-428.
49. Speck CE, Kukull WA, Brenner DE, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, et al. History of depression as a risk factor for Alzheimer's disease. *Epidemiology*. 1995; 6:366-369.
50. Steffens DC, Plassman BL, Helms MJ, Welsh-Bohmer KA, Saunders AM, Breitner JC. A twin study of late-onset depression and apolipoprotein E epsilon 4 as risk factors for Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 1997; 41:851-856.
51. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hébert R, Helliwell B, Hill GB, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol*. 2002; 156:445-453.

52. Chen P, Ganguli M, Mulsant BH, DeKosky ST. The temporal relationship between depressive symptoms and dementia: a community-based prospective study. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:261–266.
53. Ganguli M, Du Y, Dodge HH. Depressive symptoms and cognitive decline in late life: a prospective epidemiological study. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63:153-160.
54. Bhalla RK, Butters MA, Mulsant BH, Begley AE, Zmuda MD, Schoderbek B. et al. Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14:419-427.
55. Baune BT, Suslow T, Engelen A, Arolt V, Berger K. The association between depressive mood and cognitive performance in an elderly general population: the MEMO Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22:142–149.
56. Shinnar S, Gammon K, Bergman EW Jr, Epstein M, Freeman JM. Management of hydrocephalus in infancy: use of acetazolamide and furosemide to avoid cerebrospinal fluid shunts. *J Pediatr* 1985; 107:31-37.
57. Petersen RC, Mokri B, Laws ER Jr. Surgical treatment of idiopathic hydrocephalus in elderly patients. *Neurology* 1985; 35:307-11.
58. Ramírez-Bermúdez J, Higuera J, Sosa AL, López-Meza E, López-Gómez M, Corona T. Is dementia reversible in patients with neurocysticercosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1164-1166.
59. Teunisse S, Bollen AE, van Gool WA, Walstra GJ. Dementia and subnormal levels of vitamin B12: effects of replacement therapy on dementia. *J Neurol*. 1996;243:522-9.

**Correspondencia del autor**

Nilton Custodio.  
Servicio de Neurología, Clínica Internacional  
Garcilaso de la Vega 1420, Cercado de Lima, L003. Lima, Perú.  
niltoncustodio@neuroconsultas.com