

# 14 El deterioro cognoscitivo como un síndrome geriátrico

*Mario Ulises Pérez Zepeda<sup>1</sup>*

## Introducción

La pérdida o falta de memoria es una de las quejas más comunes entre los ancianos. También suelen mencionar la falta de orientación espacial (se pierden fácilmente), así como la dificultad para encontrar palabras y/o entenderlas. Más allá de atribuir este tipo de síntomas a la edad o a un trastorno demencial, son un indicador de que se debe llevar a cabo una evaluación extensa para encontrar las causas que provoca la queja.

## Definición

El deterioro cognoscitivo es cualquier déficit de las llamadas funciones mentales superiores, que puede o no ser corroborado por pruebas neuropsicológicas y sin alteraciones en las actividades de la vida diaria del sujeto. El más común es la queja de memoria, sin embargo —como se mencionó previamente— no es exclusiva y la mayor parte de las veces se acompaña de pruebas cognoscitivas normales. Se ha definido al síndrome geriátrico como una manifestación que tiene múltiples causas; es decir, lo contrario a lo que se conoce como síndrome, que es un conjunto de signos y síntomas con una sola causa. En el caso del deterioro cognoscitivo, las causas más frecuentes son: trastornos del estado de ánimo (ansiedad y depresión, principalmente), déficits sensoriales (auditivo y visual), efectos secundarios de

---

<sup>1</sup> Instituto de Geriatria (INGER), SSA, México DF.

medicamentos, comorbilidades (como el hipotiroidismo subclínico), delirium, deterioro cognoscitivo leve y demencia. Una de las características típicas de los síndromes geriátricos es que se encuentren varias de las causas simultáneamente.

La función cognoscitiva de los ancianos va desde los cambios propios del envejecimiento, pasando por el deterioro cognitivo leve (DCL), hasta la demencia [1, 2]. Uno de los cambios más reconocidos que suceden con el envejecimiento es la ralentización de los procesos mentales. La velocidad de estos procesos depende de cuatro factores: órganos de los sentidos, atención, procesamiento central y respuesta motora; sin embargo, se ha determinado que es el procesamiento central el que se encuentra ralentizado en los ancianos. Esto se puede evidenciar mediante pruebas psicológicas: en aquellas que requieren el desempeño en un tiempo determinado, el anciano se desempeña con menor velocidad que los jóvenes; sin embargo, en el resto de las pruebas no sucede esto: las calificaciones suelen ser iguales o muy cercanas a las obtenidas por adultos más jóvenes [3]. Contrario a lo que se piensa, los ancianos pueden aprender información nueva; sin embargo, a partir de la adultez la habilidad para aprender nueva información y recordarla después disminuye aproximadamente 10% por década [4]. Asimismo, en las nuevas guías para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer se ha definido una fase preclínica, en donde se puede detectar beta amiloide mediante estudios de imagen (PET) pero aún no existen datos de daño neuronal ni clínicos [5].

El DCL se define como queja de pérdida de memoria subjetiva, sin alteración en las actividades de la vida diaria, con una disminución en el desempeño en pruebas neuropsicológicas, 1.5 desviaciones estándar por debajo de la media ajustada para edad y escolaridad [2]. Este trastorno se encuentra relacionado con un incremento en el riesgo de desarrollo de enfermedad de Alzheimer (EA) y usualmente representa una etapa muy temprana de la misma; no obstante, ya se considera una fase clínica de la enfermedad de Alzheimer, donde además de existir placas amiloideas, se tiene evidencia de daño neuronal. De los pacientes con DCL, 10% a 15% por año evolucionan a EA, mientras que los pacientes de la misma edad sin DCL evolucionan a EA en sólo 1% a 2% [6]. El DCL no sólo representa una etapa temprana o previa de EA, ya que se ha observado que también puede ser el pródromo de otros tipos de demencia [7].

La demencia es una enfermedad adquirida, con evolución crónica, de deterioro en la memoria y al menos otra función cognoscitiva (p. ej. lenguaje, praxias, gnosias, función ejecutiva), que afecta la realización de las actividades de la vida

diaria [8]. Las principales causas de la demencia en el adulto mayor son: EA, demencia vascular (DV), enfermedad por cuerpos de Lewy (ECL), demencia asociada a Parkinson (DAP) y demencia frontotemporal (DFT). Asimismo, se pueden encontrar diferentes tipos de etiologías de la demencia en un mismo sujeto, lo que constituye la demencia mixta (DMX). La combinación más común es entre la EA y la DV. Por sí mismas, la EA y la DV son la etiología de más de la mitad de las demencias en los adultos mayores. Sin embargo, existen muchas otras causas de demencia, mucho menos frecuentes en los ancianos y con una presentación clínica diferente [9, 10].

## Epidemiología

En diversos estudios se ha reportado una frecuencia de 6.2% a 78.6%. La diferencia en las frecuencias se encuentra dada por la diversidad de quejas que puede llegar a presentar un anciano [11]. Como se mencionó previamente, las causas que pueden motivar una queja de memoria son múltiples, y no se circunscriben únicamente a la demencia; sin embargo, un importante porcentaje de los sujetos con queja subjetiva de memoria tienen demencia.

En el caso del hipotiroidismo, se ha reportado en una muestra pequeña de ancianos mexicanos, hasta 27.3% de problemas cognoscitivos (no demencia) en sujetos con tirotrópina elevada; sin embargo, algunos otros estudios en diferentes poblaciones no han encontrado asociación [12]. En el caso del delirium, la mayor parte de los pacientes que lo padecen presentan alteraciones en el estado cognoscitivo, pero de manera temporal y con asociación comórbida clara (infecciosa la más común). En un estudio realizado en población española se encontró una frecuencia de hasta 52.8% de problemas cognoscitivos (no demencia) asociado a depresión. No existen reportes hasta la fecha de la asociación de déficits sensoriales y problemas cognoscitivos. No obstante lo anterior, muchos de los problemas causales de deterioro cognoscitivo pueden evolucionar hacia una demencia, pero no necesariamente.

La mayor parte de los estudios coinciden en que la prevalencia de la demencia se incrementa al doble cada cinco años a partir de los 60 años de edad; comenzando desde 10%, con un pico en los mayores de 85 años de hasta 45%, siendo mayor este porcentaje en residencias geriátricas (>50%) [10, 13-16]. Los estu-

dios referidos, así como uno realizado en pacientes italianos, coinciden en que la incidencia aumenta al pasar los años y va desde seis por mil personas/año, en menores de 75 años, hasta 48.9 por mil personas/año en los pacientes mayores de 85 años de edad; esto es, que aumenta ocho veces la incidencia de la demencia en tan sólo una década [13, 14, 17].

Un estudio de la ciudad de México muestra que la prevalencia de demencia se acerca a 5% en los mayores de 65 años, incrementándose hasta 45% en los mayores de 80 años de edad. La encuesta de Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE) encontró que 8% de pacientes entre los 60 a 74 años de edad tuvieron una calificación del Examen Mínimo del Estado Mental (EMEM) menor a 13; en el grupo de mayores de 75 años se encontró 20% con calificación de EMEM menor a 13 [18]. Dichas cifras se deben tomar con cautela debido al alto porcentaje de analfabetismo de nuestra población, que en esta encuesta fue de 18.45%. Esta relación se demostró al dividir los grupos por años de escolaridad; en analfabetas el deterioro cognitivo corresponde a 22%, en aquellos con menos de 7 años de escolaridad a 9% y aquellos con más de 7 años de escolaridad es únicamente 1% [19]. Esto también se corroboró en un estudio realizado en California, en un grupo compuesto predominantemente por mexicanos con baja escolaridad (promedio de 6 años); encontrándose una alta prevalencia (49%), con un promedio de edad relativamente bajo (69 años) [17].

En este mismo estudio realizado en California (estado norteamericano con mayor densidad de población mexicana), se entrevistó a 100 pacientes y sus respectivos cuidadores. Se encontró 49% con diagnóstico compatible con demencia; de los cuales 38.5% fue EA, 38.5% DV, 9.2% DFT, 4.6% DMX 4.6% y 3.1% DAP [17].

## **Fisiopatología**

Las distintas causas que puede llegar a motivar una queja cognoscitiva, en general, se dan por problemas en la atención o falla de algún sistema aferente, lo que da como resultado una falta de registro de la información, más allá de una falla en la memoria o en la recuperación de la información.

La demencia no es consecuencia del proceso de envejecimiento; no obstante, se ha postulado que los mecanismos de envejecimiento pueden estar ligados a la fisiopatología de la demencia [20], principalmente por pérdida de la comple-

alidad del sistema nervioso central. La disminución de diversos neurotransmisores, principalmente la acetilcolina, es uno de los mecanismos principalmente implicados en la fisiopatología de la demencia [21]. La destrucción neuronal que comienza con la acumulación de placas de amiloide, se perpetúa con la deficiencia de este neurotransmisor; no obstante también se ha encontrado deficiencia de serotonina y dopamina, principalmente implicados en los síntomas del comportamiento [22, 23].

En el caso de la demencia vascular, el daño principal se da por problemas en la vasculatura cerebral expuesta crónicamente a presiones elevadas o a cambios súbitos de la misma, que provoca una pérdida de la autorregulación de esta vasculatura y la consecuente isquemia y muerte neuronal, que se suele perpetuar también por la deficiencia de los neurotransmisores [24, 25].

## Evaluación

La evaluación permite hacer un diagnóstico específico (más allá de las demencias “reversibles”), facilita la iniciación de intervenciones de manera temprana, así como proveer de información al sujeto y la familia de tal manera que puedan tomar decisiones a futuro. Se reporta que la demencia sigue pasando inadvertida aproximadamente para 25% de los médicos y 21% de los familiares. La farmacoterapia puede mejorar la calidad de vida de un paciente, extender el periodo con una relativa buena función y retrasar el ingreso a un asilo, reduciendo, por lo tanto, los costos de cuidado del paciente [3].

La memoria se puede dividir según la temporalidad de aprendizaje de la información o del tipo de información aprendida. En la primera categoría se encuentran las memorias de corto plazo, la memoria reciente y la memoria remota. La segunda categoría (que tiene correlación topográfica) se divide en semántica, episódica, de trabajo y de procedimientos. La memoria primaria es de las primeras en alterarse, sin embargo, conforme avanza la enfermedad, la afección mnésica suele ser global. El lenguaje se define como la habilidad de descifrar y expresar una serie de códigos contenidos dentro de un determinado idioma. En sus fases más tempranas, la afasia se manifiesta por la dificultad para encontrar los nombres de personas y objetos; siendo imposible articular palabra alguna en las fases más tardías. La expresión oral se vuelve vacía, con presencia de circunloquios y exceso

en el uso de términos indefinidos tales como “cosa” y “eso” [26]. Asimismo, la comunicación con el paciente suele dificultarse ya que deja de entender el sentido de las palabras en etapas intermedias y severas de la enfermedad. La praxia es la habilidad de ejecutar actividades motoras aprendidas, con un aparato musculoesquelético intacto. Cuando existe apraxia, a pesar de que el paciente comprenda lo que tiene hacer y no tenga dificultad física en hacerlo, no lo puede llevar a cabo. Lo anterior suele evidenciarse en la vida cotidiana, cuando a los pacientes se les llega a dificultar peinarse o, en casos extremos, vestirse. Cuando se tiene una percepción intacta y no se puede reconocer un objeto, se le llama agnosia. Esta falta de reconocimiento puede extenderse de los objetos a las personas. Las gnosias pueden ser táctiles: pierden la capacidad de reconocer un objeto únicamente con el tacto (p. ej. diferenciar entre monedas) [27]. La función ejecutiva se refiere a la habilidad de planeación de metas, programación de pasos para alcanzar las metas, motivación para ejecutar dichos pasos y la capacidad de darle seguimiento a esos pasos para determinar si se van a alcanzar las metas previstas [7]. Sus principales componentes son: pensamiento abstracto, planeación, iniciación, secuenciación, monitorización e inhibición. La disfunción ejecutiva se puede manifestar por problemas del paciente para alcanzar nuevos objetivos, así como la evasión de tareas que requieren el procesamiento de datos nuevos y complejos. La disfunción ejecutiva también es aparente en la habilidad mental reducida de cambiar de escenarios mentales, generar nueva información verbal o no verbal y la ejecución de actividades motoras seriales [22]. Aunadas a las principales características generales se encuentran también: alteraciones visuoespaciales, juicio pobre, agnosognosia (falta de percepción de enfermedad), impulsividad y síntomas conductuales o neuropsiquiátricos [28]. En general, en los cuadros de deterioro cognoscitivo que no se deben a demencias sólo se encuentra un problema en la atención, sin tener otro tipo de alteraciones cognoscitivas en las pruebas neuropsicológicas.

Los estudios de imagen auxilian en el diagnóstico diferencial, en el seguimiento de la enfermedad y en la evaluación de la severidad. La tomografía axial computarizada o la imagen por resonancia magnética pueden desvelar atrofia cerebral, lesiones focales cerebrales (infartos corticales, tumores, hematomas subdurales), hidrocefalia o lesiones cerebrales periventriculares [29]. Los estudios como el Positron Emission Tomography (PET) y el Single Proton Emission Computed Tomography (SPECT), auxilian de manera más fina en el diagnóstico diferencial, para tener una localización específica de la alteración [30]. Final-

mente, se ha desarrollado un marcador de amiloide para utilizarlo con PET, que hasta el momento ha revelado utilidad en el diagnóstico diferencial entre DCL y EA; sin embargo, faltan más estudios para que sus resultados puedan ser generalizados y utilizados de manera rutinaria en la clínica [30]. El diagnóstico etiológico es útil para delimitar las diferentes características del tipo específico, ya que existen más de 55 causas que pueden provocar el síndrome demencial [31].

Las pruebas de función tiroidea son indispensables si se sospecha hipotiroidismo. La determinación de folatos y vitamina B12 se han asociado con problemas de memoria, al igual que la homocisteína [32]. La determinación de las lipoproteínas puede auxiliar en el reconocimiento de síndrome metabólico, que se ha asociado tanto a la demencia vascular como a un peor pronóstico de enfermedad de Alzheimer.

## Tratamiento

Las causas no demenciales tienen su tratamiento específico: el hipotiroidismo mediante la reposición de hormona tiroidea, los déficits sensoriales mediante una adecuada utilización de dispositivos auxiliares, así como la suspensión de medicamentos cuyos efectos secundarios puedan provocar alteraciones cognoscitivas.

El tratamiento de la demencia es multimodal y se guía principalmente por la etapa de la enfermedad y la presencia de síntomas específicos manifestados por el paciente. Se puede orientar a disminuir la progresión del deterioro cognitivo o al manejo de las manifestaciones secundarias, tales como los síntomas conductuales y el colapso del cuidador. Debe comenzarse con la educación de los miembros de la familia y de los cuidadores acerca del diagnóstico, pronóstico y las opciones de intervención, incluyendo las fuentes para apoyo y cuidado. En la actualidad se encuentran disponibles los inhibidores de colinesterasa (rivastigmina, galantamina, donepezil), que han demostrado su utilidad, en EA leve a moderada. Mientras que los agonistas N-metil-D-aspartato (NMDA), como la memantina, sólo han mostrado eficacia en la demencia leve, de predominio vascular pero con una ligera mejoría en la EA [4, 32, 33].

Las intervenciones psicosociales tienen como objetivo mejorar la calidad de vida y optimizar la función a través de la psicoterapia, ejercicios cognitivos y terapias de estimulación (música, cambios en el ambiente, manejo con mascotas) [34, 35].

## Complicaciones

No obstante que los síntomas neuropsiquiátricos no son parte formal de los criterios de demencia, tienen una frecuencia de 80% a 90% en el transcurso de la enfermedad y desempeñan un papel significativo en el diagnóstico, curso, severidad y tratamiento para muchos tipos de demencia. Asimismo, son los principales contribuyentes a la aparición de colapso de cuidador, disminuyen la calidad de vida y son un factor de riesgo de institucionalización [36]. A pesar de que los síntomas cognitivos han abarcado el panorama de las demencias, en los últimos 15 años la importancia de los síntomas no cognitivos se ha reconocido ampliamente [37]. Incluso, comienza a haber reportes que sugieren que se puede diagnosticar más temprano la demencia mediante la detección de esta sintomatología, aun antes de que aparezca cualquier problema cognitivo [38, 39]. En cuanto a la calidad de vida, se ha observado que no sólo disminuye la del paciente sino también la del cuidador; la depresión es uno de los síntomas que tienen mayor repercusión sobre ésta última [36].

No representan una entidad solitaria u homogénea, sino cortejos sintomáticos que pueden estar presentes en otras enfermedades, pero suelen distinguirse por su carácter temporal y de inicio después del problema cognitivo. Los cambios del estado de ánimo y la apatía aparecen temprano en la enfermedad y continúan a lo largo de ella. La agitación y la psicosis son más comunes en las etapas medias y tardías de la enfermedad [35, 40]. En el *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders IV* (DSM-IV) en sus criterios de demencia se asocian a delirium, ideas delirantes o ánimo deprimido. Del mismo modo la International Classification of Diseases (ICD) clasifica al diagnóstico de demencia con síntomas delirantes, alucinatorios, depresivos o mixtos [8, 41].

## Pronóstico

No obstante que la causa del deterioro cognoscitivo no sea demencia, una vez que un sujeto comienza con problemas de memoria, se debe dar seguimiento —al menos anual— para la detección temprana de trastornos demenciales. La demencia se sigue considerando como una enfermedad terminal, dado que hasta la fecha no se ha encontrado un tratamiento efectivo para detener su progresión.



## Referencias

1. Masoro, E.J. and S.N. Austad, *Handbook of the biology of aging*. 6th ed. The handbooks of aging 2006, Amsterdam ; Boston: Elsevier Academic Press. xx, 660 p.
2. Petersen, R.C., *Mild cognitive impairment : aging to Alzheimer's disease* 2003, Oxford ; New York: Oxford University Press. xiv, 269 p.
3. Moore, M.J., C.W. Zhu, and E.C. Clipp, *Informal costs of dementia care: estimates from the National Longitudinal Caregiver Study*. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 2001. 56(4): p. S219-28.
4. Mendez, M.F. and J.L. Cummings, *Dementia : a clinical approach*. 3rd ed 2003, Philadelphia, PA: Butterworth-Heinemann. xxiii, 654 p.
5. Sperling, R.A., et al., *Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup*. Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association, 2011.
6. Kawas, C.H., *Clinical practice. Early Alzheimer's disease*. N Engl J Med, 2003. 349(11): p. 1056-63.
7. Geldmacher, D.S. and P.J. Whitehouse, *Evaluation of dementia*. N Engl J Med, 1996. 335(5): p. 330-6.
8. American Psychiatric Association. and American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR*. 4th ed 2000, Washington, DC: American Psychiatric Association. xxxvii, 943 p.
9. *Subjective memory deficits in people with and without dementia: findings from the 10/66 dementia research group pilot studies in low- and middle-income countries*. J Am Geriatr Soc, 2009. 57(11): p.10.2118-24.
10. Ferri, C.P. and M. Prince, *10/66 Dementia Research Group: recently published survey data for seven Latin America sites*. Int Psychogeriatr, 2010. 22(1): p. 158-9.
11. Coley, N., et al., *Memory complaints to the general practitioner: data from the GuidAge study*. The journal of nutrition, health & aging, 2008. 12(1): p. 66S-72S.
12. Cardenas-Ibarra, L., et al., *Cross-sectional observations of thyroid function in geriatric Mexican outpatients with and without dementia*. Archives of gerontology and geriatrics, 2008. 46(2): p. 173-80.
13. Meguro, K., et al., *Incidence of dementia and associated risk factors in Japan: The Osaki-Tajiri Project*. J Neurol Sci, 2007. 260(1-2): p. 175-82.
14. Ravaglia, G., et al., *Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population*. Neurology, 2005. 64(9): p. 1525-30.

15. Mejia, S., et al., *Cognition, functional status, education, and the diagnosis of dementia and mild cognitive impairment in Spanish-speaking elderly*. *Appl Neuropsychol*, 2004. 11(4): p. 196-203.
16. Fitzpatrick, A.L., et al., *Incidence and prevalence of dementia in the Cardiovascular Health Study*. *J Am Geriatr Soc*, 2004. 52(2): p. 195-204.
17. Fitten, L.J., F. Ortiz, and M. Ponton, *Frequency of Alzheimer's disease and other dementias in a community outreach sample of Hispanics*. *J Am Geriatr Soc*, 2001. 49(10): p. 1301-8.
18. Albalá, C., et al., [*The Health, Well-Being, and Aging ("SABE") survey: methodology applied and profile of the study population*]. *Rev Panam Salud Publica*, 2005. 17(5-6): p. 307-22.
19. Mejia-Arango, S., et al., [*Cognitive impairment and associated factors in older adults in Mexico*]. *Salud Publica Mex*, 2007. 49 Suppl 4: p. S475-81.
20. Drachman, D.A., *Aging of the brain, entropy, and Alzheimer disease*. *Neurology*, 2006. 67(8): p. 1340-52.
21. Inouye, S.K. and L. Ferrucci, *Elucidating the pathophysiology of delirium and the interrelationship of delirium and dementia*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006. 61(12): p. 1277-80.
22. Cummings, J.L., *Alzheimer's disease*. *N Engl J Med*, 2004. 351(1): p. 56-67.
23. Assal, F., et al., *Association of the serotonin transporter and receptor gene polymorphisms in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease*. *Arch Neurol*, 2004. 61(8): p. 1249-53.
24. Roman, G.C., *Cholinergic dysfunction in vascular dementia*. *Curr Psychiatry Rep*, 2005. 7(1): p. 18-26.
25. Roman, G.C., *Brain hypoperfusion: a critical factor in vascular dementia*. *Neurol Res*, 2004. 26(5): p. 454-8.
26. Holsinger, T., et al., *Does this patient have dementia?* *JAMA*, 2007. 297(21): p. 2391-404.
27. Geldmacher, D.S., *Differential diagnosis of dementia syndromes*. *Clin Geriatr Med*, 2004. 20(1): p. 27-43.
28. Swanberg, M.M., et al., *Executive dysfunction in Alzheimer disease*. *Arch Neurol*, 2004. 61(4): p. 556-60.
29. Bartzokis, G., et al., *White matter structural integrity in healthy aging adults and patients with Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging study*. *Arch Neurol*, 2003. 60(3): p. 393-8.
30. Yuan, Y., Z.X. Gu, and W.S. Wei, *Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid con-*

- version to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009. 30(2): p. 404-10.
31. Mendez, M.F. and J.L. Cummings, *Dementia : a clinical approach*. 3rd ed2003, Philadelphia, PA: Butterworth-Heinemann. xxiii, 654 p., [10] p. of plates.
  32. Weiner, M.F., A.M. Lipton, and American Psychiatric Publishing., *The American Psychiatric Publishing textbook of Alzheimer disease and other dementias*. 1st ed2009, Washington, DC: American Psychiatric Pub. xviii, 557 p., 11 p. of plates.
  33. Pathy, M.S.J., A. Sinclair, and J.E. Morley, *Principles and practice of geriatric medicine*. 4th ed. / editors, M.S. John Pathy, Alan J. Sinclair, John E. Morley. ed2006, Chichester: Wiley. 2 v. (xxiv, 2016, lviii p.).
  34. Ayalon, L., et al., *Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review*. *Arch Intern Med*, 2006. 166(20): p. 2182-8.
  35. Ballard, C.G., et al., *Management of agitation and aggression associated with Alzheimer disease*. *Nat Rev Neurol*, 2009. 5(5): p. 245-55.
  36. Shin, I.S., et al., *Neuropsychiatric symptoms and quality of life in Alzheimer disease*. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005. 13(6): p. 469-74.
  37. Petry, S., et al., *Personality alterations in dementia of the Alzheimer type*. *Arch Neurol*, 1988. 45(11): p. 1187-90.
  38. Cummings, J.L., *The impact of depressive symptoms on patients with Alzheimer disease*. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2003. 17(2): p. 61-2.
  39. Chow, T.W., et al., *Apathy symptom profile and behavioral associations in frontotemporal dementia vs dementia of Alzheimer type*. *Arch Neurol*, 2009. 66(7): p. 888-93.
  40. Gauthier, S., C. Ballard, and S. Lovestone, *Management of dementia*. 2nd ed2009, New York: Informa Healthcare. iv, 164 p.
  41. World Health Organization., *International statistical classification of diseases and related health problems*. 10th revision, 2nd edition. ed2004, Geneva: World Health Organization.