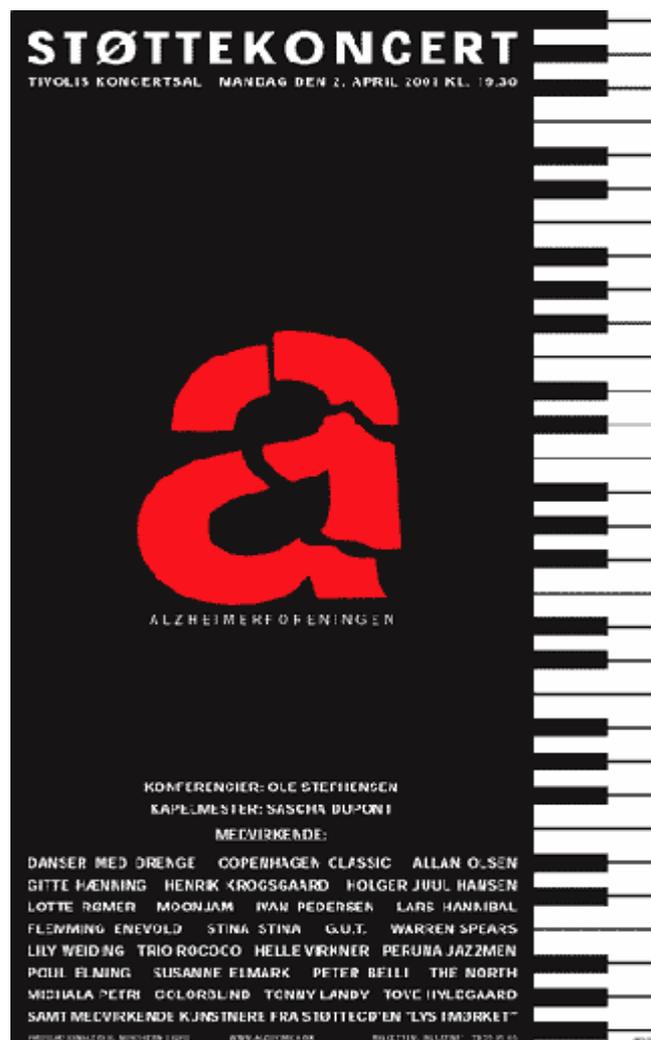


# Influencia de los trastornos psicológicos y de conducta en la evolución cognitiva de una población con demencia tipo Alzheimer.



**José Luis Caamaño Ponte**

**Departamento de Medicina**

**Universidade A Coruña**

A Mateo, Xosé y Ángeles.

## **TABLA DE CONTENIDOS**

### **AGRADECIMIENTOS**

<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
<b>II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b>	<b>46</b>
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>49</b>
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>63</b>
<b>V. DISCUSIÓN</b>	<b>85</b>
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>112</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>113</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>145</b>

## **AGRADECIMIENTOS**

La realización de este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración de diferentes personas y entidades.

El Profesor Dr. D. José Carlos Millán Calentí realizó la tarea de dirección del estudio con acierto, eficacia y paciencia. Su revisión crítica contribuyó a resolver las dudas metodológicas y enriqueció el resultado final.

Chus Gómez Vecino y Lola Vinagre Torres, evaluaron, desde la perspectiva neuropsicológica, con rigor profesional a los enfermos del estudio, me adiestraron en la interpretación acertada de los síntomas y constituyeron un gran estímulo en estos años de trabajo conjunto.

La colaboración de Bea Elizalde fue fundamental en la organización y gestión del estudio.

Para el tratamiento estadístico de los datos, la amistad y ayuda de la Dra. Lucía Fernández-Novoa fueron esenciales.

El Profesor Dr. Juan Vidal me brindó todo su apoyo en los difíciles inicios.

Agradecimiento, también, a la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer de A Coruña (AFACO), en la persona de su presidenta, Dña. M<sup>a</sup> Carmen Martínez Pulleiro, por el interés y apoyo mostrado durante el trabajo.

Finalmente y, de forma muy especial, mostrar mi deuda con los enfermos y sus familias, sin cuya colaboración cualquier intento de concluir el estudio hubiera sido vano.

## I. INTRODUCCIÓN

### I. 1. Bases conceptuales y breve reseña histórica

En la actualidad se considera la demencia como un complejo sindrómico en el que concurren una amplia variedad de síntomas por déficits cognoscitivos, trastornos conductuales y de personalidad, y alteraciones funcionales que repercuten muy significativamente en las actividades diarias de quien la padece.

El término latino "*dementia*" hace referencia a "pérdida de inteligencia" (*de-*partícula privativa, *mens-* inteligencia". El *Diccionario de uso del español*, conceptualiza la demencia como "locura; estado de demente (aplicado a la persona que tiene la mente trastornada)" (1).

La demencia es una enfermedad descrita en la antigüedad. En épocas precristianas, la Ley de Solón (Grecia, 500 a.C.) hace referencia a "una deficiencia mental senil". En el siglo II a. C., Areteo de Capadocia empleó el término "demencia senil" para referirse de forma amplia a la "pérdida de la razón" que ocurría en la senilidad. En 1599, Dulaurens, hizo una descripción en la que se asociaban envejecimiento y pérdida de la capacidad mental. Thomas Willis, en 1672, describe detalladamente un caso de demencia en su obra "*De anima brutorum*". En el siglo XVIII el médico escocés William Cullen reconoció la demencia como entidad médica empleando el término *amentia*, diferenciando tres formas, *congénita*, *senilis* y *adquisita* (2, 3).

La conceptualización de la demencia experimentó un avance significativo durante el siglo XIX, aunque con cierto confusiónismo. James Pritchard, en 1837, describió cuatro estadios en la demencia. En el primer estadio se deterioraba la memoria reciente, el segundo cursaba con la pérdida de la razón, el tercero con pérdida de la comprensión y el cuarto con la pérdida de los actos

instintivos. En 1838, Jean Esquirol diferenció demencias agudas (causadas por fiebre o hemorragias), demencias crónicas (causadas por alcohol, epilepsia, manía) y demencia senil ocasionada por la edad. En su texto *Des maladies mentales considérées sous le rapport médical, hygiénique et médico-legal* hacía referencia a una categoría legal de la demencia en función de la limitación que suponía para el sujeto, y una categoría médica por la alteración mental y de funciones superiores como la comprensión o la memoria (4, 5).

Wilhelm Griesinger en su libro *Die pathologie und Therapie der Psychischen Krankheiten*, hizo mención a la demencia presenil (3). La asociación entre síntomas psiquiátricos y lesiones orgánicas como disminución del grosor de la corteza fue verificada por Wilks en 1864. Redlich, en 1889, describe placas seniles en dos casos de demencia que él consideró "esclerosis miliar". Hallazgo confirmado por Fisher en 12 de 16 casos de demencia (5, 6).

El siglo XX supuso un avance definitivo en el conocimiento de las causas de las enfermedades neuropsiquiátricas. Emil Kraepelin empleó el término *dementia praecox* para referirse a las actuales psicosis, y definió la demencia como psicosis maníaco-depresiva, intuyendo el componente conductual de la demencia como elemento esencial en la evolución de la misma. Eugene Bleuler acuñó el término esquizofrenia para referirse a la *dementia praecox* de Kraepelin, contribuyendo a esclarecer conceptos (5, 7).

En el mes de Noviembre de 1906, Alois Alzheimer presentó la comunicación titulada *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde* (Sobre una enfermedad peculiar de la corteza cerebral), en la que se mostraba el caso de una paciente de 51 años, Auguste D., cuya sintomatología consistía en desorientación, amnesia, afasia, apraxia, agnosia, celotipia, conductas anómalas y evolución rápida del deterioro. La paciente falleció en menos de cinco años y la necropsia

del cerebro permitió a Alzheimer describir la pérdida de corteza cerebral, modificaciones en las neurofibrillas (ovillos neurofibrilares), pérdida neuronal, y abundantes depósitos de sustancia (hoy amiloide) en corteza cerebral y glía. El caso se publicó en 1907 (8).

Entre 1906 y 1910, año en que Emil Kraepelin denomina la entidad como "enfermedad de Alzheimer", científicos como Bonfiglio, Sarteschi, Perusini o Barret, describen casos similares y realizan interesantes aportaciones para caracterizar esta enfermedad (5, 9, 10).

Hasta la década de 1950 no se producen modificaciones notables en los conceptos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer. En 1955, el grupo de Roth, Tomlinsom y Blessed, estableció las similitudes entre las demencias senil y presenil, y la relación entre la evolución de la demencia y el número de placas seniles y ovillos neurofibrilares localizados en determinadas áreas cerebrales. Con posterioridad Katzman y Terry incidieron en la necesidad de considerar la demencia senil y presenil como una misma entidad (5, 11).

Desde los años 1980 el concepto de demencia se basa en la presencia de una serie de criterios diagnósticos operativos propuestos por diferentes organismos internacionales como la American Psychiatric Association (APA) en su Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (12), la Organización Mundial de la Salud (OMS) con la ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders (13), o el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) (14).

El DSM-IV conceptúa la demencia como "síndrome orgánico adquirido que ocasiona un deterioro cognitivo, global y persistente, sin alteración de la consciencia y que interfiere en el ámbito social y/o laboral" (12).

La definición de demencia realizada por McKhan y su grupo recoge el espíritu del actual concepto de demencia: "declinar de las funciones cognitivas en comparación con el nivel previo de funcionamiento del paciente determinado por la historia de declive y por las alteraciones apreciadas en el examen clínico y mediante test neuropsicológicos" (14).

En cualquier caso, en la conceptualización de las demencias ha prevalecido históricamente el paradigma cognitivo sobre el psicopatológico, conductual y funcional.

## **I. 2. Clasificación y criterios diagnósticos de las demencias**

La demencia constituye un complejo sintomático que puede ser causado por más de 80 procesos patológicos diferentes (15). Esta circunstancia dificultó históricamente el diagnóstico y la clasificación de las demencias.

Existen diferentes propuestas de clasificación efectuadas desde puntos de vista dispares. Con fines prácticos podrían clasificarse según criterios etiopatogénicos, clínico-anatómicos y de respuesta al tratamiento (16).

Siguiendo criterios etiopatogénicos, diferentes autores hablan de demencias degenerativas primarias, entre las que destacan la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, la demencia con cuerpos de Lewy o las demencias focales; demencias vasculares, cuyos máximos exponentes serían la enfermedad de Binswanger y la demencia por múltiples infartos; y demencias secundarias, de tipo infeccioso como las enfermedades priónicas (Kuru, Creutzfeld-Jakob), demencia luética o el complejo demencia-sida, de tipo neoplásico, expansivo y/o traumático, de tipo endocrino-metabólico, de tipo carencial y de tipo tóxico, cuya característica fundamental es la potencial reversibilidad del cuadro (16-18).

Especialmente interesante es la clasificación de las demencias siguiendo criterios clínico-anatómicos, pudiendo establecerse tres categorías, a saber, demencias corticales, cuyo paradigma sería la enfermedad de Alzheimer; demencias subcorticales, entre otras la demencia con cuerpos de Lewy o el complejo Parkinson-demencia; y demencias mixtas, como la enfermedad de Creutzfeld-Jakob o las demencias vasculares (16).

La Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10) establece tres categorías esenciales, demencia en la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y demencia debida a otras enfermedades médicas, aplicando códigos a cada una de ellas. La CIE-10 establece como criterios diagnósticos de demencia el deterioro de memoria, el deterioro del pensamiento y de la capacidad de procesar información en ausencia de obnubilación, y el cambio conductual; con una presencia superior a 6 meses (13).

La Asociación Americana de Psiquiatría (APA) en el Manual Estadístico de Enfermedades Mentales (DSM-IV), establece 5 categorías, demencia tipo Alzheimer (de inicio temprano y de inicio tardío), demencia vascular, demencia debida a otras enfermedades médicas, demencia inducida por sustancias y demencia debida a múltiples etiologías, para las cuales han de cumplirse criterios concretos (12).

Diferentes grupos de consenso (NINCDS-ADRDA, NINDS-AIREN, ADDTC, IPA) (12-14, 19-22) establecen criterios diagnósticos específicos para entidades como la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular, la demencia con cuerpos de Lewy, la degeneración frontotemporal o los síndromes conductuales que se presentan en las demencias.

Los criterios clínicos de diagnóstico de la demencia tipo Alzheimer más universalmente admitidos son los elaborados por la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV) (12) y los del Instituto Nacional de Neurología de los Estados Unidos (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, NINCDS-ADRDA) (14).

Los criterios del DSM-IV hacen hincapié en los déficits cognitivos de base orgánica, con alteración de memoria asociada a afectación del lenguaje oral por afasia, dificultades en la realización de praxias, alteración visuoperceptiva por agnosia y alteración de las funciones ejecutivas. Inherentes al déficit cognoscitivo de base orgánica se encuentran el inicio gradual y la evolución progresiva, el trastorno conductual y la dificultad de mantener los niveles previos de actividad laboral y/o social.

Los criterios del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS-ADRDA) utilizan el deterioro cognoscitivo múltiple, la evolución progresiva, el criterio de edad (de 40 a 90 años), la alteración de conducta y personalidad y los resultados de pruebas de neuroimagen (resonancia magnética cerebral, tomografía axial computada) para definir la enfermedad de Alzheimer probable y posible. Estos criterios consideran el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer definitiva cuando existe confirmación neuropatológica por biopsia o necropsia. Los resultados de estudios necrópsicos confirman entre el 86-90 % de los diagnósticos clínicos realizados empleando los criterios NINCDS-ADRDA ( 23).

Recientemente, el Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología, ha publicado su "propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer", en la que se sugiere una revisión actualizada de los criterios

clínicos definatorios de la demencia amparados en los relevantes progresos científicos de los últimos años y en la consideración de que las diferentes enfermedades que cursan con demencia presentan rasgos característicos desde el punto de vista neurológico, cognitivo, conductual y funcional (24).

Las clasificaciones y los criterios diagnósticos de los principales síndromes demenciantes se muestran en los anexos I y II.

Los criterios diagnósticos (pese a sus limitaciones) han sido muy útiles para la realización de estudios de epidemiología descriptiva (datos de incidencia, prevalencia o mortalidad) y analítica (permiten identificar los factores de riesgo).

La revisión de datos de 41 estudios sobre incidencia y prevalencia efectuada por el grupo de Laura Fratiglioni en 1999 (25) permitió estimar una prevalencia global mundial de las demencias entre los 60 y 64 años que oscila entre 0,3 % y 1,0 %, situándose entre el 42,3 y el 68,3 en sujetos mayores de 95 años.

En Europa el estudio cooperativo del grupo European Community Concerted Action Epidemiology and Prevention of Dementia (EURODEM) publicado en *Neurology* (26, 27) mostró que la prevalencia de las demencias entre los 65 y los 69 años era de 1,6 % para los hombres y de 1,0 % para las mujeres, creciendo los porcentajes hasta el 22,1 % para los hombres y 30,8 % para las mujeres de 90 y más años. El tipo de demencia más diagnosticada fue la enfermedad de Alzheimer con un 53,7 %, que parece ser la causa de demencia en el 17,6 % y 23,6 % de los hombres y mujeres respectivamente que superan los 90 años.

Otro campo de interés (y discusión) lo constituye la importancia de los factores

de riesgo asociados a la génesis de la enfermedad de Alzheimer. De todos los identificados, los de mayor consistencia son la edad, susceptibilidad étnica, factores heredofamiliares (sd. de Down, enfermedad de Parkinson), e historia de traumatismo craneo-encefálico o depresión (28, 29).

De los factores de susceptibilidad genética, el más consistente parece la presencia del alelo  $\epsilon$ -4 de la apolipoproteína E (30, 31), además de los ligados hereditariamente a la enfermedad.

### **I. 3. Etiopatogenia y fisiopatología de la demencia tipo Alzheimer**

La etiopatogenia de la enfermedad de Alzheimer es compleja, con gran profusión de cambios anatomopatológicos y neuroquímicos.

Desde el punto de vista morfoanatómico la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la disminución del tamaño de algunas áreas cerebrales como el hipocampo o la amígdala asociadas a atrofia en los lóbulos temporales, disminución del tamaño de las circunvoluciones cerebrales o la ampliación de los surcos (32).

En lo microscópico, las causas de la enfermedad de Alzheimer constituyen un auténtico puzzle etiopatogénico multidimensional (33).

Son muchos los hallazgos realizados en los últimos 15 años que intentan clarificar los mecanismos neuropatológicos que ocasionan las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Siempre teniendo presente que los criterios histológicos exigidos para la confirmación de la enfermedad de Alzheimer consisten en la presencia de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en número suficiente y localización específica según los estadios III/IV de Braak y Braak (34, 35).

En cualquier caso la discusión se plantea en diferentes terrenos; así autores como Allen Roses sostienen que tanto placas como ovillos serían consecuencias finales por alteración de procesos metabólicos de una enfermedad en la que la proteólisis anormal de la proteína precursora beta amiloide (PPA), el predominio de péptidos beta amiloide de longitud 40 o 42, el incremento significativo de producción de la proteína beta amiloide, su acúmulo progresivo, la hiperfosforilación de la proteína tau, el emparejamiento de ésta en filamentos helicoidales, y su agregación en ovillos, parecen ser fenómenos que anteceden muy precozmente a las manifestaciones clínicas (36).

Aunque la discusión acerca de si la proteína beta amiloide es un agente causal o el resultado de la degeneración de las neuronas todavía no parece cerrada (37).

Otro terreno de discusión lo constituyen los hallazgos genéticos que relacionan mutaciones y diferentes locus en los cromosomas 1, 3, 12, 14, 19, 21 con los procesos y factores de riesgo conducentes a la cascada de acontecimientos patogénicos de la enfermedad, aunque hasta el presente tan sólo explicarían un pequeño porcentaje de los casos de EA (38-43).

En la enfermedad de Alzheimer se producen sensibles modificaciones en los sistemas de neurotransmisión relacionados con la interrupción de los circuitos corticales-corticales y corticales-subcorticales que ocasionarán déficits neuroquímicos (en acetilcolina, serotonina, noradrenalina, dopamina, ácido gammaaminobutírico...) responsables de la sintomatología cognitiva y no cognitiva (44, 45).

De todos los sistemas de neurotransmisión afectados en la enfermedad de Alzheimer, el que ha sido más investigado es el sistema colinérgico. Su

implicación se conoce desde los años 70 (46, 47). Algunos hallazgos serían la disminución de hasta el 95% de las neuronas colinérgicas en prosencéfalo, hipocampo y corteza, pérdida de receptores colinérgicos corticales, asociado a un déficit de función de colin acetiltransferasa, enzima esencial para la síntesis de acetilcolina (48-51). Además la disfunción colinérgica y el déficit cognoscitivo se correlacionarían estadísticamente (15, 52).

La hipótesis colinérgica se demostró en animales con lesiones en áreas colinérgicas del prosencéfalo (51) en los que se veían afectadas funciones como atención y memoria, o al ser tratados con un antagonista muscarínico como la escopolamina (48).

Algunas investigaciones sugieren el papel del déficit colinérgico en los mecanismos de fosforilación y procesamiento anormal de la proteína precursora del amiloide que propician la formación de la proteína beta-amiloide (48, 51, 53).

Estos hallazgos incentivaron las investigaciones con diversos fármacos que actúan sobre el sistema colinérgico y que han mostrado eficacia limitada en algunos síntomas cognitivos y funcionales de la demencia tipo Alzheimer (53-58).

En los últimos años se han integrado las diferentes hipótesis histopatológicas, neuroquímicas y moleculares que intervienen en la etiopatogenia de la demencia tipo Alzheimer (5, 33). Los factores genéticos, las alteraciones metabólicas y algunos factores ambientales precederían a procesos como la formación de proteína beta amiloide, la hiperfosforilación tau, fenómenos de neuroinflamación y de denervación colinérgica, procesos de estrés oxidativo, que facilitarían la producción de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares, se

producirían lesiones neuríticas, pérdida de sinapsis y procesos de muerte neuronal. Los signos y síntomas clínicos de la enfermedad se iniciarían en diferentes momentos de esta cascada de acontecimientos. Algunos síntomas cognitivos como el déficit de memoria para hechos recientes, lenguaje pobre, o dificultades de pensamiento abstracto, se manifestarían en estadios tempranos de la enfermedad, aunque también los síntomas conductuales, emocionales y de personalidad podrían ser una manifestación inicial de la enfermedad (59-61).

#### **I.4. Bases biológicas y fisiopatología de los síntomas psicológicos y de conducta en la demencia**

Las áreas cerebrales con mayor implicación en la función mnésica y en las emociones se localizan en el sistema límbico en donde estructuras como el córtex entorrinal, núcleos de rafe, locus coeruleus, núcleo basal de Meynert, amígdala, subíulum, fascia dentada, o estriado, se interconectan e interactúan para organizar y mantener las capacidades cognoscitivas y afectivas (62).

Estas estructuras establecen circuitos con áreas subcorticales (ganglios de la base, tálamo) y frontocorticales, de modo que el deficiente funcionamiento de los circuitos córtico-corticales y córtico-subcorticales se ha sugerido como responsable de los síntomas conductuales y psicológicos presentes en algunas enfermedades neuropsiquiátricas (63, 64).

Estudios neuropatológicos, volumétricos por resonancia magnética nuclear (RMN) y de metabolismo cerebral con tomografía de emisión positrónica (PET) han relacionado síntomas afectivos, psicóticos y conductuales como depresión, labilidad, ansiedad, apatía, impulsividad, desinhibición, delirios, agitación o aislamiento social con modificaciones estructurales (pérdida de volumen prefrontal y de ganglios de la base) y funcionales (hipometabolismo prefrontal, corteza cingular, orbitofrontal y de núcleo caudado) en pacientes con depresión

mayor y menor, enfermedad de Parkinson con depresión, demencia con cuerpos de Lewy o en la enfermedad de Huntington, lo cual incidiría en la disfunción de los circuitos córtico-córtico-subcorticales como responsable de tales síntomas (64-68).

La patogenia de los trastornos cognoscitivos y los síntomas conductuales y psicóticos de la demencia está relacionada con cambios estructurales (neuropatológicos), modificaciones funcionales (en la neurotransmisión), de actividad metabólica y psicosociales.

Durante años se consideró que la enfermedad de Alzheimer se iniciaba con la presencia de ovillos neurofibrilares en la corteza entorrinal (69). Sin embargo, cada día existen más argumentos para considerar que, en la enfermedad de Alzheimer, tan precoces como la pérdida de memoria (propia del sistema límbico) son algunos síntomas de localización en regiones neocorticales temporofrontoparietales como apatía, depresión, inhibición, pérdida de espontaneidad o sutiles cambios de personalidad que se ha postulado estarían relacionados con alteraciones estructurales y procesos dismetabólicos originados en las dificultades para mantener un óptimo funcionamiento por parte del córtex entorrinal, complejo amigdalino, núcleos del rafe o locus coeruleus, en un escenario de pérdida de dendritas, lo que podría favorecer la formación de ovillos neurofibrilares y la muerte neuronal (68, 70-72).

Los síntomas psicóticos, alucinaciones y delirios, y los conductuales, agitación y conducta hostil, también han sido relacionados con disfunciones córtico-corticales frontotemporales y córtico-subcorticales, con afectación específica de las estructuras del sistema límbico y de los ganglios de la base.

En concreto, estudios neuropatológicos mostraron un aumento de ovillos

neurofibrilares y placas neuríticas en la parte supero-medial del lóbulo frontal y en el área temporal (prosubicular), respectivamente en pacientes con enfermedad de Alzheimer que mostraron síntomas psicóticos (73). También han sido asociados la pérdida de neuronas en áreas hipocámpicas y del núcleo dorsal del rafe con errores de identificación, agnosia y alucinaciones (74) (tabla 1).

Tabla 1. Correlatos neuropatológicos y neuroquímicos de algunos SCPD.

<b>Síntoma</b>	<b>Neuropatología</b>	<b>Neuroquímica</b>
<b>Psicosis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; placas en prosubículum</li> <li>- &gt; ovillos en corteza frontal</li> <li>- &lt; densidad estructuras límbicas</li> <li>- &lt; densidad en vías ópticas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; 5HT en prosubículum</li> <li>- &gt; NA en sustancia negra</li> </ul>
<b>Depresión</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; densidad en locus coeruleus</li> <li>- &lt; densidad en sustancia negra</li> <li>- &lt; densidad en todas las áreas</li> <li>- &gt; tamaño ventricular</li> <li>- &lt; densidad en núcleos del rafe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; NA en neocórtex</li> <li>- &lt; 5HT en todas las áreas</li> <li>- &gt; DA en prosubículum</li> <li>- &gt; MAO en todas las áreas</li> <li>- &lt; somatostatina en LCR</li> </ul>
<b>Trastornos del sueño</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; densidad en tronco cerebral</li> </ul>	
<b>Cambio de personalidad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; densidad en núcleo de Meynert</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &lt; Ach en corteza frontal</li> </ul>

Los estudios con técnicas de neuroimagen funcional con marcadores PET y SPECT (tomografía de emisión fotónica simple) han permitido correlacionar los síntomas de estirpe psicótica, alucinaciones visuales y actividad delirante (paranoide o no), con déficits de flujo y de metabolismo de la glucosa en áreas frontales (de predominio izquierdo), temporales, y parieto-occipitales derechas (75, 76) (tabla 2).

Tabla 2. Estudios de metabolismo cerebral en la EA con síntomas psicóticos.

Síntoma	Método	Área cerebral			
		Frontal	Temporal	Parietal	Occipital
Ideas delirantes	SPECT&PET	↓	↓		↓
Alucinaciones	SPECT&PET	↓	↓	↓	
Delirios y alucinaciones	PET	↓			

↓ Expresa disminución del metabolismo regional cerebral. Modificada de López OL. (68).

El deterioro cognitivo, las alteraciones de conducta y los síntomas psicológicos de la enfermedad de Alzheimer han sido relacionados también con sensibles modificaciones en los diferentes sistemas de neurotransmisión, colinérgico, monoaminérgico (adrenérgico/noradrenérgico), dopaminérgico, histaminérgico, serotoninérgico, pero también con diferentes cambios en monoaminoxidasa (MAO), ácido gammaaminobutírico (GABA), N-metil-D-aspartato (NMDA), neuropéptidos, glutamato, vasopresina y somatostatina (62, 68, 78).

La acetilcolina es un neurotransmisor esencial para los procesos de memoria, la dopamina estaría relacionada con las emociones, el movimiento y las percepciones, noradrenalina y serotonina intervendrían en las emociones y la ansiedad, entre otras.

El problema radica en el sesgo que supone el hecho de que la gran mayoría de los pacientes con demencia incluidos en estudios de neurotransmisión reciben tratamiento con psicofármacos (68).

El papel de la serotonina (5-HT) en la enfermedad de Alzheimer ha sido relacionado con la pérdida de neuronas en los núcleos del rafe, fuente principal de 5-HT. De los receptores serotoninérgicos implicados en la EA, el 5-HT<sub>1A</sub> parece intervenir en síntomas depresivos, ansiedad, hiperoralidad, impulsividad

sexual y agresividad, por su interrelación con núcleos del rafe, sistema límbico, región hipocámpica y córtex prefrontal (79).

Los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2B</sub>, ubicados en córtex, ganglios de la base, sistema límbico e hipotálamo, se encuentran disminuídos en la EA, pudiendo contribuir a síntomas ansio-depresivos, trastornos del sueño y alucinaciones (80).

La noradrenalina (NA) parece tener un rol controvertido en las manifestaciones depresivas y de agitación/agresividad de la EA, estando por confirmar todavía, si el descenso de los niveles de NA asociados a la edad es el responsable de los síntomas, o lo es el incremento compensatorio de su metabolito 4-metoxi-5hidroxy-fenilglicol (MHPG), sin obviar el incremento de concentración de receptores  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos ( $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  y  $\beta_2$ ) (68, 81).

Entendiendo que los sistemas de neurotransmisión deben estar idealmente en situación de equilibrio, la dopamina (DA) parece tener un papel modulador en algunos de los síntomas psiquiátricos de la EA. Así, extrapolando el modelo dopaminérgico de la esquizofrenia, los síntomas positivos (alucinaciones, delirios) estarían relacionados con un incremento en la función dopaminérgica en la vía mesolímbica, mientras los síntomas negativos (apatía, avolición) serían ocasionados por una hipofunción dopaminérgica en la vía mesocortical, a lo cual contribuirían la disfunción colinérgica, serotoninérgica o monoaminérgica modificando la forma de presentación y la intensidad de los mismos (62, 68, 82-84).

El sistema colinérgico parece ser el más relacionado con los síntomas cognitivos, psicológicos y conductuales que se manifiestan en la EA.

Existen diferentes núcleos colinérgicos con proyecciones que interconectan el

núcleo basal de Meynert, las áreas de asociación de la corteza cerebral, el sistema límbico (hipocampo y amígdala) y paralímbico, y áreas subcorticales, entre otras (85).

Las principales alteraciones del sistema colinérgico objetivadas en enfermos con EA consisten en una significativa pérdida de neuronas en el núcleo basal de Meynert (48), alteraciones en los niveles de colina acetiltransferasa (CAT) y acetilcolinesterasa (ACE) en el córtex, así como reducción de receptores muscarínicos y nicotínicos (86, 87).

La importancia del sistema colinérgico en la génesis de los síntomas cognitivos, y no cognitivos de la EA se vio refrendada a lo largo de los numerosos ensayos clínicos realizados en los últimos años con moléculas inhibitoras de las colinesterasas (53-58, 88, 89).

Además existen evidencias de que la desestructuración del sistema colinérgico se acentúa en los pacientes con EA que presentan alteraciones en los sistemas serotoninérgico, monoaminérgico y dopaminérgico, a través de la disregulación de los mecanismos compensatorios (68, 90, 91).

La personalidad previa, acontecimientos vitales significativos o el estrés ambiental son algunos de los factores psicosociales descritos con capacidad de modificar las manifestaciones comportamentales de los enfermos.

#### **1.4.1 Hipótesis colinérgica de la enfermedad de Alzheimer y su implicación en los síntomas conductuales y psicológicos**

La hipótesis colinérgica de la EA sugiere que los déficits cognoscitivos se relacionarían con la deficiente actividad acetilcolinérgica central y que logrando incrementar la acetilcolina (ACh) a nivel de las sinapsis se conseguiría una

mejoría sintomatológica (92).

La actividad de la acetilcolina se mantiene mientras no es hidrolizada por la acetilcolinesterasa o por la butirilcolinesterasa (BuCE), de modo que la inhibición del proceso incrementa la disponibilidad de acetilcolina y, con ello, el estímulo de los receptores colinérgicos (92, 93).

La correlación entre sintomatología cognoscitiva y déficits colinérgicos es la base para el desarrollo de la terapéutica con agentes inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (IACE) que impide la adecuada síntesis de acetilcolina al degradar la colin-acetil-transferasa (CAT) (94).

Cummings y su grupo (95, 96) postularon que dado que los síntomas psicopatológicos de la demencia se manifiestan en las esferas cognitivas y emotivo-conductuales, existiría la posibilidad de que ambos grupos de síntomas estuvieran mediados por los mismos mecanismos de neurotransmisión, con lo cual si los inhibidores de la acetilcolinesterasa mejoraban los déficits mnésicos, podrían hacer lo mismo en lo conductual y emocional.

Observaciones previas de Folstein (84) incidían en que la reducción de la actividad colinérgica podría ir asociada a un incremento relativo de la actividad monoaminérgica y dopaminérgica que provocarían conductas maníacas con síntomas delirantes, alucinaciones y agresividad.

En realidad la hipótesis de Cummings se asienta en que los déficits colinérgicos predominan en estructuras corticales temporal, parietal y prefrontal, asiento de funciones cognitivas y emocionales, y en el núcleo basal de Meynert, fuente principal de la enzima colin-acetil-transferasa (CAT) esencial para la síntesis de acetilcolina. Además, hecho fundamental, el núcleo basal de Meynert está

situado en la encrucijada constituida por aferencias/eferencias límbico-corticales, por lo que relacionaría lo cognitivo y lo emocional. Una observación adicional es el hecho de que el consumo de fármacos con efectos anticolinérgicos puede desencadenar sintomatología conductual (85-94).

Basándose en esta teoría y, dado que los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia reflejan disfunciones frontotemporales, el grupo de Cummings habla de complejos sintomáticos característicos de la demencia, a saber: psicosis-agitación, apatía-indiferencia, desinhibición y comportamiento motor aberrante, que serían susceptibles de tratamiento eficaz con IACE (95).

Obviamente la hipótesis colinérgica es insuficiente para explicar los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia, pues existen como ya comentamos, otras alteraciones en la neurotransmisión (algunas sin elucidar suficientemente), lesiones neuropatológicas y condicionantes psicosociales que forman la base etiopatogénica de los mismos (91, 97, 98).

En cualquier caso, esta hipótesis abre un atractivo frente de estudio y una interesante estrategia terapéutica para estos síntomas (están aprobados para el tratamiento de los síntomas cognitivos), por su buena tolerancia, bien en monoterapia, bien combinados con otros psicofármacos de uso más extendido (antipsicóticos, benzodiazepinas o antidepresivos), pues favorecerían un entorno neuroquímico favorable al control de los síntomas mejorando la relación dosis-eficacia (99-100).

## **I. 5. Evolución de la demencia tipo Alzheimer**

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por un curso insidioso, lento y progresivo. Inicialmente se produce una sutil deficiencia de memoria, difícil de apreciar, que puede ir asociada a sustitución de palabras, desorientación en

tiempo y espacio o dificultades leves para realización de actividades y la pérdida de eficacia en tareas de ejecución, o una leve inhibición (101-103).

Algunos autores hablan de la existencia de una fase preclínica de la EA en la que podrían existir sutiles cambios en la respuesta cognitiva y conductual hasta décadas antes de que el enfermo pueda ser diagnosticado siguiendo criterios consensuados, que se correlacionarían con las modificaciones estructurales y funcionales que ocurren en el cerebro (104, 105).

Con independencia de lo expuesto, la EA se caracteriza por la heterogeneidad de sus manifestaciones evolutivas relacionadas con factores de susceptibilidad conocidos (genéticos) o no, y que permiten caracterizar subtipos dentro de la EA (106).

La enfermedad evoluciona con un curso lento y de duración variable (3 a 20 años) dependiendo, entre otros factores de la edad de inicio (temprano o tardío) y de la respuesta del enfermo a la comorbilidad (107). Existe la tendencia a estadiar la evolución de la enfermedad en 3 fases, a saber, leve, moderada, grave (12), división útil pero imprecisa, por el solapamiento de síntomas y la heterogeneidad evolutiva.

La evolución de la enfermedad puede objetivarse mediante pruebas neuropsicológicas que miden la función cognitiva (con pérdida anual de un 6-14% según la puntuación del Mini-Mental State Examination) o a través de escalas de estadiaje que han mostrado adecuada correlación con las pruebas de evaluación cognoscitiva (103, 107-110).

Una forma habitual de estadiar la enfermedad es la aplicación de escalas contrastadas como la Clinical Dementia Rating (111) que diferencia 5 estadios

entre la ausencia de deterioro y la demencia grave, derivados de la evaluación de la capacidad del individuo para interactuar en 6 ámbitos cognitivos y funcionales, desde memoria y juicio a capacidad de comunicación o cuidado personal (112).

Más precisas, parecen la Global Deterioration Scale (GDS) (113) y la Funcional Assessment Staging (FAST) (114) en las que a través de 7 estadíos se objetiva la evolución de las deficiencias cognoscitivas, conductuales y funcionales. Un defecto cognitivo leve (GDS 3) sugiere déficit de memoria a corto plazo, deficiente concentración y atención, disminución del juicio y la interacción social, negación de la situación y síntomas de ansiedad (113).

En los estadíos moderados de la enfermedad, se suman dificultades de cálculo, escritura, lagunas en la memoria autobiográfica, dificultad para realizar tareas complejas, aparición de síntomas psicóticos, obsesivos y se pierde parcialmente la independencia (113).

La enfermedad evoluciona hasta la total dependencia del enfermo derivada de las pérdidas no sólo de memoria, atención, orientación, sino también del lenguaje, persistencia variable de síntomas psiquiátricos, alteración general de hábitos, tendencia a la deambulación, estereotipias diversas, pérdida de la continencia de esfínteres, alteración de la deglución o de las habilidades psicomotoras, y la aparición de signos y síntomas neurológicos de diferente entidad (103, 113).

## **I. 6. Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia**

El primer caso de EA descrito por Alois Alzheimer (8), revisado recientemente por Maurer (115) describe de forma notable la riqueza de síntomas cognitivos y no cognitivos presentes en la enfermedad.

Auguste D. tenía 51 años cuando en el mes de marzo de 1901, presenta síntomas delirantes (afirmaba sin base que su marido se relacionaba con una vecina), iniciando una actitud de distanciamiento hacia ambos. Posteriormente se manifiestan dificultades para el recuerdo, dispraxia en la preparación de comidas, inquietud, conductas deambuladoras, negligencia en la administración y gestión de su hogar. Los síntomas se acentúan progresivamente y aparecen ideas autorreferenciales (creía que las conversaciones de su entorno se referían sistemáticamente a ella), llamaba a las puertas del vecindario, y extraviaba objetos de uso cotidiano.

Después de 8 meses, en noviembre de 1901, es ingresada en la Clínica de Enfermedades Nerviosas de Frankfurt. En la entrevista con Alois Alzheimer, éste objetiva lenguaje disgregado y repetitivo, la paciente recuerda su nombre pero no su apellido ni el nombre de su marido, no consigue escribir su nombre completo, no entiende lo que con dificultad lee, manifiesta desorientación en tiempo y espacio, su conciencia de enfermedad es precaria y presenta conductas estereotipadas.

La enfermedad progresa hasta una demencia severa, con doble pérdida de control de esfínteres, y complicaciones propias de la inmovilidad. Fallece en el mes de abril de 1906 a causa de una infección respiratoria (115).

La demencia se manifiesta con síntomas psicóticos, afectivos y ansiedad, existen trastornos de conducta y psicomotores, se producen alteraciones del ciclo sueño/vigilia, y se modifica sustancialmente la personalidad previa, dentro del perfil de heterogeneidad clínica que caracteriza a la EA.

Para JL Cummings, la relevancia de los síntomas neuropsiquiátricos de la EA

viene determinada por las características que se resumen en la tabla 3 (116).

**Tabla 3. Características neuropsiquiátricas de la EA.**

<ul style="list-style-type: none"> <li>❑ Pueden ser el primer signo de la EA</li> <li>❑ Aparecen en la mayoría de los enfermos</li> <li>❑ Incluyen múltiples categorías de síntomas</li> <li>❑ Suelen presentarse de forma simultánea</li> <li>❑ Siguen un curso fluctuante</li> <li>❑ Recidivan a lo largo de la evolución</li> <li>❑ Se asocian a una aceleración del declinar cognitivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❑ Acentúan el deterioro funcional</li> <li>❑ Incrementan su frecuencia a medida que progresa la demencia</li> <li>❑ Favorecen la institucionalización</li> <li>❑ Muestran correlaciones neurobiológicas y neurorradiológicas</li> <li>❑ Pueden responder al tratamiento con anticolinesterásicos</li> <li>❑ Pueden mitigarse con tratamiento sintomático</li> <li>❑ Son abordables con terapia no farmacológica</li> </ul>
---	---

Modificada de Cummings JL & Chung JA, 2001 (116)

Está bien establecida la importancia de los síntomas neuropsiquiátricos en la evolución de EA, pero lo que no ha sido suficientemente esclarecido es la correlación temporal entre síntomas neuropsiquiátricos, función ejecutiva y déficits cognoscitivos (117), aunque algunos estudios sugieren que la presencia de síntomas psiquiátricos y conductuales se asociaría a una aceleración del declinar cognoscitivo y funcional de enfermos con demencia (118, 119).

Razones epidemiológicas, sanitarias y socioeconómicas han influido de forma decisiva en el impulso que está tomando la investigación de las manifestaciones no cognitivas, conductuales y funcionales de la demencia (120-126).

Los trastornos de conducta que acontecen en la demencia han sido agrupados de distinta manera dependiendo de diferencias metodológicas y conceptuales.

Algunas publicaciones hablan de trastornos del ánimo (depresión, manía, disforia o labilidad), síntomas psicóticos (alucinaciones y delirios), trastornos de conducta y actividad (agitación, agresividad, vagabundeo y síntomas psicomotores), trastornos de ansiedad (fobias y angustia) y distorsión del ritmo sueño-vigilia (127, 128).

Estudios sobre diferentes categorías de conducta en la demencia demuestran la existencia de más de 30 tipos de comportamientos relacionados con la evolución de la enfermedad, entre los que destacan los trastornos mentales, trastornos de alimentación, cambios en el ritmo diurno, cuadros de agitación, comportamiento agresivo, conducta sexual inapropiada y trastornos psicomotores, cuya presencia se correlacionaría con la evolución de los déficits cognoscitivos (129-132).

El comité de expertos de la Asociación Internacional de Psicogeriatría (IPA, International Psychogeriatric Association) reunido en 1996 elaboró una definición de los SCPD que incluye los conceptos de trastorno de percepción y del contenido del pensamiento, trastornos del estado de ánimo y trastornos de conducta que se presentan a lo largo de la evolución de la demencia (tabla 4) (133, 134).

Tabla 4. Síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (SCPD).

Síntomas psicológicos	Síntomas conductuales
<input type="checkbox"/> Delirios	<input type="checkbox"/> Deambulación errática/vagabundeo
<input type="checkbox"/> Alucinaciones	<input type="checkbox"/> Agitación
<input type="checkbox"/> Errores de identificación	<input type="checkbox"/> Reacciones catastróficas
<input type="checkbox"/> Ánimo depresivo	<input type="checkbox"/> Quejas
<input type="checkbox"/> Apatía	<input type="checkbox"/> Desinhibición
<input type="checkbox"/> Ansiedad	<input type="checkbox"/> Intrusividad
	<input type="checkbox"/> Negativismo
	<input type="checkbox"/> Delirium

Tomado de Finkel et al 1996 (133)

A pesar de los esfuerzos de consenso, la investigación de las alteraciones conductuales y psicológicas de la demencia sigue presentándose compleja por diversas cuestiones que deben ser resueltas.

Desde una perspectiva fenomenológica, la forma en que se manifiestan las alteraciones del paciente pueden definirse como síntoma o, más ampliamente, constituir auténticos síndromes (135), superponibles a entidades nosológicas primarias. Así, las alucinaciones, el delirio y los errores de identificación, pueden presentarse por separado y ser considerados síntomas (que aparecen en diferentes enfermedades psiquiátricas), o asociados, pudiendo simular un complejo sindrómico. El delirio de Sosías, relativamente frecuente en la EA viene definido por sus características sindrómicas (sd. de Capgras) (136).

En cualquier caso la sintomatología psicótica y afectiva parecen bien definidas. No ocurre lo mismo con las manifestaciones conductuales, a juzgar por las diversas acepciones encontradas en la literatura científica (130).

Otro hecho que condiciona notablemente los resultados de las investigaciones

sobre los síntomas no cognitivos de la demencia, lo constituye la gran disparidad de criterio metodológico de los estudios, en lo referente a definición de los síntomas, tamaño de la muestra, sistemas de registro de síntomas, muestra comunitaria o no, correlaciones neurobiológicas criterios de inclusión y exclusión, o la administración de fármacos.

N.P. Tariot, en sus interesantes trabajos (137, 138), revisa la frecuencia de presentación de los síntomas más relevantes. Entre todos cabe destacar la conducta pasiva, las alteraciones del curso y contenido del pensamiento, las alucinaciones y la agitación (tabla 5).

Tabla 5. Grupos de SCPD según NP Tariot

Síntomas	Porcentaje medio
Afectación del humor	19
Afectación de la ideación	33.5
Alteración de la percepción	
- Alucinaciones	28
- Falsas identificaciones	23
Agitación	
- Global	44
- Vagabundeo	18
Agresión	
- Verbal	24
- Física	14.3
- Falta de colaboración	14
Ansiedad	31.8
Conducta pasiva	61
Alteraciones del sueño	27
Alteraciones del apetito	34

### **I. 6. 1. Síntomas Psicológicos**

La prevalencia y significación clínica de los síntomas depresivos en la EA es notable. Pueden presentarse síntomas de naturaleza depresiva antes del inicio de la enfermedad constituyendo un factor de riesgo, pueden ocurrir en las fases iniciales de la EA coincidiendo con las primeras manifestaciones de deterioro cognoscitivo, o presentarse cuando los déficits cognitivos están consolidados (139).

Alistair Burns en una revisión de 20 estudios sobre sintomatología depresiva en la EA, observó una variabilidad en la prevalencia del 0% al 86% (140). La prevalencia en muestras comunitarias es del 13.1% mientras alcanza el 21.4% en muestras clínicas (141). La incidencia para la depresión mayor es del 10.6% y para la depresión menor del 29.8% (142). Los estudios realizados en nuestro país muestran una prevalencia del 21% al 26.5% (143, 144).

El rango de síntomas depresivos que ocurren en la EA es muy amplio y, a menudo, difícil de interpretar. Así, los síntomas afectivos como ánimo deprimido o tristeza se presentan en el 50% de los enfermos y se asocian a otros como rumiación, humor lábil, pérdida de interés, anhedonia, aislamiento, agitación, hipocondriasis, alteración del patrón de sueño, pérdida de apetito, culpabilidad e ideación autolítica (140).

La valoración de la frecuencia y la gravedad de los síntomas depresivos de la EA que hacen los cuidadores informantes produce unos resultados superiores a la valoración que hacen los enfermos -51% frente a 39%- (145), debido a la diferencias conceptuales y a la pérdida de *insight* que se produce durante la enfermedad (146, 147).

Otro punto de discusión sería la catalogación de los síntomas afectivos como

depresión mayor (sólo un 20% de los enfermos cumplen criterios diagnósticos de depresión mayor) y menor, o como distimia, la existencia o no de subsíndromes dentro de la propia EA (con o sin depresión) y la posible repercusión de éstos en la evolución del deterioro cognitivo y funcional (148-150).

En este sentido Chemerinski postula que la depresión mayor puede anteceder a las manifestaciones cognoscitivas debido a las alteraciones biológicas de la EA, mientras la sintomatología distímica sería una respuesta emocional del enfermo al percibir el deterioro de funciones cognitivas en presencia de un *insight* adecuado (151).

La apatía podría definirse como un estado de indiferencia absoluta en la que el enfermo carece de iniciativa, relacionada con déficit de motivación en presencia de un nivel de conciencia conservado. Se caracteriza por pérdida de iniciativa, autoabandono, escaso interés en actividades sociales o disminución en la capacidad de respuesta emocional (152).

La apatía es el SCPD de mayor prevalencia, predominando al inicio de la enfermedad con cifras del 50 al 72% (152, 153). Pueden existir dificultades para diferenciar la apatía de la depresión mayor, dado que hasta un 37% de los enfermos coexisten ambos síndromes (154, 155). Algunos autores sugieren que constituye un síndrome de características propias en la EA, correlacionándose con el deterioro cognitivo y funcional, con la presencia de leucoaraiosis por lesión cerebrovascular y con signos extrapiramidales (153, 156).

Los signos de ansiedad presentan una prevalencia variable del 30% al 50% (incluso hasta el 70%, según las series) en la EA (157, 158), constituyendo uno

de los síntomas que mayor desgaste familiar produce.

Pueden presentarse signos de ansiedad generalizada, fobia, pánico y obsesiones, asociados a síntomas depresivos y conductuales, aunque menos del 5% de los casos reúnen criterios estándar DSM-IV (158). Se manifiestan de forma heterogénea, en ocasiones verbalmente como el síndrome de Godot en el que la persona repetirá incesantemente preguntas sobre un suceso venidero, o actitudinalmente en el caso de la fobia o miedo a la soledad, a las muchedumbres o al aseo (159).

Las crisis maniformes (manía/hipomanía) parecen poco frecuentes y, suelen entremenzarse con los síntomas psicóticos clásicos (160), lo que hace muy difícil el diagnóstico. En cualquier caso se caracterizarían por euforia, hiperactividad, logorrea o fuga de ideas.

Los síntomas de estirpe psicótica son los que a menudo más preocupan a los cuidadores, quizás por el gran esfuerzo de comprensión que suponen. Además son los síntomas que más relación tienen con los déficits de memoria y las alteraciones del sistema límbico y, por tanto, suelen iniciarse en estadios leves o moderados de la enfermedad, llegando a estar presentes hasta en el 50% de los casos de EA avanzada (161-164).

Considerados en conjunto, los síntomas psicóticos, muestran una prevalencia altamente variable, entre el 11,7% a más del 70% (144, 165), con una incidencia del 18.5% (166), lo cual estaría relacionado con las habituales y sensibles diferencias metodológicas entre los distintos estudios.

Los síntomas psicóticos se podrían agrupar, de igual manera que los que se presentan en la esquizofrenia, en dos categorías, síntomas positivos

(alucinaciones, actividad delirante, lenguaje desorganizado o conducta bizarra) y síntomas negativos (aplanamiento afectivo, alogia, avolición, inatención), clasificación en la que subyace la implicación de los circuitos frontosubcorticales y que tiene una aplicación clínica y terapéutica (136, 167).

Recientemente se ha propuesto que los síntomas psicóticos que ocurren en la EA tienen características propias, sugiriéndose unos criterios diagnósticos específicos, que incluyen un diagnóstico previo de EA, la presencia de alucinaciones visuales o auditivas y la coexistencia de síntomas conductuales (168). Además diferentes autores han correlacionado la presencia de sintomatología psicótica con asimetría del lóbulo temporal, con patrones de hipoperfusión frontal y parietal dorsolateral, y su asociación con un incremento del declinar cognitivo (169, 170).

Los delirios son interpretaciones de la realidad que alcanzan el rango de creencia. En la EA, este trastorno del contenido del pensamiento puede no estar bien estructurado, manifestando sospechas o un pensamiento suspicaz.

La prevalencia oscila entre el 10% y el 73% (171). En medio institucional llega al 60% (172). Las temáticas más frecuentes son de robo, de propiedad, de falsificación, de abandono, de institucionalización, celotípico o de perjuicio paranoide (173, 164).

El contenido de los delirios justifica diferentes observaciones que les conceden capacidad predictiva en relación con las conductas hostiles y agresivas de estos enfermos (163, 174).

Las alucinaciones son percepciones sin objeto, sin estímulo externo desencadenante. Se presentan entre el 5% y el 50% de los enfermos con EA y

parecen acontecer con más frecuencia en estadios avanzados (175). Las más comunes son las visuales -13%- y las auditivas -10%- (171) y suponen una distorsión importante de la capacidad de adaptación del sujeto, condicionan su funcionamiento social, y son generadoras de ansiedad. Están íntimamente relacionadas no sólo con las lesiones neuropatológicas de la demencia, sino también con los déficits sensoriales propios del envejecimiento (159, 176).

Los errores de identificación están a medio camino entre las dos categorías anteriores, más que síntomas psicóticos son trastornos perceptivos, consecuencia de interpretaciones o percepciones erróneas de estímulos externos, podrían ser consideradas ilusiones, con un claro componente interpretativo deliroide. La frecuencia de aparición varía del 23% al 50% (177, 178), y potencian la hostilidad hacia los cuidadores (179).

En el signo del espejo el paciente no reconoce su propio rostro reflejado. La prosopagnosia consiste en no reconocer los rostros de los familiares aunque la identificación sea posible por las voces. En el síndrome del huésped fantasma existe la creencia falsa de la presencia de personas en el domicilio del enfermo (148, 179).

Otros errores de identificación de frecuencia dispar son el síndrome de Capgras o delirio de Sosías, creencia delirante de que un familiar ha sido reemplazado por un extraño de idéntico aspecto (dobles idénticos), presente entre el 10% y el 23% de los enfermos con EA, asociado a la aceleración en la evolución de la demencia (173, 180). En el síndrome de Frégoli, las personas utilizarían un disfraz con intención de influir sobre ellos, un extraño se disfrazaría de un familiar. La intermetamorfosis equivale al reemplazamiento de una persona por otra, el aspecto físico de una persona se percibe como si correspondiera a otra, sin disfraz (148, 179, 181).

Más raros son la paramnesia duplicativa en la que el enfermo cree que se encuentra en distintos lugares a la vez. La animación de objetos e imágenes hace que el paciente trate a un dibujo o a un objeto inanimado como si estuvieran vivos (148, 179, 181).

Por otro lado, la característica común a los síntomas psicóticos es la coexistencia simultánea de varios de ellos a lo largo de la enfermedad, el curso oscilante y la co-morbilidad con síntomas conductuales como la agitación o la agresividad, como han descrito numerosos estudios (164-175).

### **I. 6. 2. Síntomas Conductuales**

La sintomatología conductual es altamente prevalente y supone una distorsión absoluta de la actividad y la eficacia del enfermo. Existe la creencia generalizada de que los síntomas conductuales y motores se presentan fundamentalmente en fases avanzadas de la enfermedad, sin embargo estudios recientes muestran que entre los SCPD, la agitación y la deambulación errática son los de mayor persistencia en el tiempo (120, 122, 182, 183).

Los cuadros de agitación se definen como actividad verbal o psicomotriz inadecuada, sin relación con las necesidades o la confusión de los enfermos (182). Constituyen un fenómeno heterogéneo, influido por múltiples factores exógenos, relacionados con la merma del juicio crítico del sujeto y de las habilidades de autocontrol (184).

La agitación muestra una prevalencia del 50% al 70%, asociada a síntomas psicóticos, deterioro de funciones ejecutivas y déficit funcional (184).

Las conductas de agitación de mayor prevalencia en pacientes institucionalizados son llanto, verborragia en voz baja, verborragia en voz alta,

deambulación continua, agresión física, manierismos iterativos, revolver objetos, conducta inapropiada socialmente, a la que se añade la deambulación sin sentido (185).

Uno de los instrumentos de evaluación de la agitación de mayor utilidad es el Inventario de Agitación de Cohen-Mansfield (183), en el que se matiza la existencia de 4 subtipos de agitación, a saber, conductas agresivas físicas y verbales, o conductas no agresivas ni en lo físico ni en lo verbal (tabla 6).

Tabla 6. Subtipos de agitación (CMAI).

<b>Conductas físicamente no agresivas</b>	<b>Conductas verbalmente no agresivas</b>
- Inquietud general	- Negativismo
- Manierismos reiterativos/estereotipia	- Quejas o gemidos
- Deambulación errática	- Interrupciones
- Manejo inapropiado de objetos	- Reiteración verbal/estereotipia
- Ocultación de objetos	- Verborrea
- Cambio continuo de prendas de vestir	- Demandas continuas
<b>Conductas físicamente agresivas</b>	<b>Conductas verbalmente agresivas</b>
- Empujones	- Insultos
- Golpes	- Exabruptos
- Patadas/mordiscos	- Coprolalia/lenguaje malsonante
- Prensión de objetos/personas	- Chillidos
- Rascarse	- Ruidos extraños

Podría definirse la agresividad como una acción hostil, física o verbal, no proporcionada en relación al estímulo que la provoca (157). Los estudios demuestran una ocurrencia de agresividad de hasta el 60% en centros residenciales y gerontológicos (183, 186), similar a lo que ocurre en pacientes con EA que viven en la comunidad. La agresividad física muestra una prevalencia media del 14% (rango 0-56) y la agresividad verbal de un 24%

(rango 11-51) (137). Algunos autores diferencian agitación de agresión, en base a que la conducta agresiva tiene una finalidad (123, 187).

Puede presentarse en un 50% de los pacientes que muestran conductas agitadas y se considera un factor determinante de ansiedad para el cuidador y predictor de institucionalización (157, 188).

La conducta errante o vagabundeo puede ocurrir entre el 30% y el 53% de los pacientes con EA (183, 189). De los patrones de conducta errante identificados, los acatísicos no parecen tener una finalidad, lo que podría interpretarse como una expresión moderada de conductas agitadas, mientras que los buscadores parecen tener la intención de regresar a su hogar (actual o de infancia) (183, 190).

Las reacciones catastróficas consisten en una respuesta emocional o física brusca inapropiada al contexto en que se producen. Se presentan en el 38% de los enfermos con EA leve-moderada y están íntimamente relacionadas con el declinar cognitivo, los síntomas psicóticos y con la agitación y la agresividad (157, 191). Suelen producirse ante situaciones que rebasan la capacidad de adaptación del sujeto, y tienen un componente exógeno y ambiental claro (183).

Con frecuencia variable los enfermos manifiestan quejas y acusaciones que inducen conductas hostiles bidireccionales (enfermo-cuidador). Están íntimamente relacionadas con la fabulación y los errores de identificación (183).

En la demencia tipo Alzheimer aparecen síntomas frontales. La desinhibición constituye un síntoma importante, caracterizado por una inapropiada impulsividad (de corte sexual, agitación, violencia), que se acompaña de

labilidad emocional y déficit de juicio crítico, pudiendo generar situaciones conflictivas (157). Son relativamente frecuentes la intrusividad -expresada como una conducta de impaciencia, exigencia o agresividad física, con la pretensión de que el cuidador actúe contra su voluntad-, la hiperoralidad y las alteraciones de la conducta sexual (157).

El negativismo sería el equivalente físico de la apatía. La distorsión en los mecanismos de comprensión desencadenan actitudes de indiferencia y/o conductas de resistencia ante las demandas del entorno (162, 58).

Las alteraciones de la conducta alimentaria más frecuentemente comunicadas son bulimia, pica e hiporexia, de presentación heterogénea (157, 18, 125).

La exacerbación de la confusión que se presenta muy frecuentemente al atardecer se denomina síndrome crepuscular y se ha relacionado con la distorsión que se produce en los ritmos circadianos (128). Los trastornos de sueño más comunes consisten en despertares nocturnos, relacionado o no con la hipersomnía diurna, constituyendo un síntoma de difícil manejo para los cuidadores y generador de dificultades para el entorno (128).

Los rasgos de personalidad se modifican en la EA, tienden a acentuarse los más marcados sin descartar una transformación drástica de la misma (157). Los cambios descritos son rigidez de pensamiento, pérdida de interés por los sentimientos de los otros y egocentrismo (192).

Como señalábamos al principio los SCPD condicionan de forma muy relevante la evolución de las demencias y distorsionan la vida de las familias y los cuidadores. De entre todos ellos los más difíciles de soportar son la agresividad física, la inquietud, el vagabundeo, las alucinaciones/delirios, el insomnio, la

apatía y la ansiedad (183, 187, 193).

### **I.7. Evaluación de los síntomas psicológicos y conductuales en la enfermedad de Alzheimer**

La valoración de las alteraciones no cognitivas de la EA se realiza por observación y encuesta de los enfermos y cuidadores informantes. Para la tarea se han diseñado multitud de herramientas específicas adaptadas a los síntomas objeto de medición y a las características evolutivas de enfermo (109).

De todos los tests y cuestionarios, probablemente, los más contrastados son el Inventario de Agitación de Cohen-Mansfield (183), la Subescala No Cognitiva de la Alzheimer's Disease Assessment Scale -ADAS-non-cog- de Rosen y cols. (194), la Behavioral Pathology in Alzheimer Disease -Behave-AD- de Reisberg y cols. (195), y el Neuropsychiatric Inventory -NPI- de Cummings y cols. (196), que valoran diferentes aspectos no cognitivos de la EA con sensibilidad variable.

### **I.8. Tratamiento farmacológico de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia**

En los últimos años las investigaciones en materia de psicofármacos han sido especialmente fructíferas, por lo cual las alternativas terapéuticas en los SCPD y en las enfermedades mentales en general se han diversificado, y las expectativas de eficacia se han incrementado.

Aunque parece existir consenso en considerar como tratamiento de elección en los SCPD las terapias no farmacológicas (187, 192, 197), lo cierto es que la mayoría de los enfermos con demencia tipo Alzheimer reciben tratamiento psicofarmacológico.

En la actualidad las líneas de tratamiento farmacológico de primera elección de los SCPD consisten en el empleo de 2 alternativas no excluyentes, a saber,

inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y antipsicóticos (APS), complementados, ocasionalmente, con antidepresivos (AD), benzodiacepinas (BZD) y un grupo heterogéneo de moléculas que han mostrado utilidad variable (83, 84, 148, 198-228).

### **I.8.1. Tratamiento de los SCPD con fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE)**

La hipótesis colinérgica que explicaba los SCPD abrió un atractivo frente de estudio y una buena estrategia terapéutica (están aprobados para los síntomas cognitivos), por su tolerancia, bien en monoterapia, bien combinados con otros psicofármacos de uso más extendido (antipsicóticos, benzodiacepinas o antidepresivos), pues favorecerían un entorno neuroquímico propicio al control de los síntomas mejorando la relación dosis-eficacia.

Los primeros estudios con IACE se centraban en su eficacia sobre los síntomas cognitivos de la enfermedad de Alzheimer, despreciando la valoración de los SCPD. En la actualidad se realizan estudios controlados con valoración de eficacia en síntomas cognitivo-conductuales, sobre la influencia en la evolución de la demencia y sobre la calidad de vida en el entorno familiar. Diferentes comisiones han informado positivamente su aprobación para el tratamiento de la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia vascular (198, 208, 210).

Los IACE comercializados o en fases III-IV son tetrahidroaminoacridina (tacrina), donepezilo, rivastigmina, galantamina y metrifonato (205).

Tacrina, el primer IACE comercializado, demostró eficacia en síntomas como apatía y desinhibición. El problema es la baja tolerancia por efectos gastrointestinales y hepáticos que hacen que su uso sea excepcional (199, 206).

El metrifonato mostró alta eficacia en el control de síntomas como alucinaciones, depresión y apatía, pero problemas de tolerancia dificultan seriamente su comercialización (200).

De todos los IACE, donepezilo es el que ha documentado de forma más satisfactoria su eficacia sobre los SCPD contrastado frente a placebo. Actúa frente a ansiedad, apatía, depresión, irritabilidad, delirios, agresividad y desinhibición. Estudios muy recientes hablan de su eficacia en el control de esfínteres y la respuesta motora. Otra ventaja comunicada es la disminución de consumo de sedantes y otros psicotropos. A dosis convencionales de 5-10 mg/día muestra una excelente tolerancia (198, 201, 203, 208, 209).

Rivastigmina, fármaco de acción dosis-dependiente (1.5-12 mg/día), muestra una elevada eficacia frente a delirios, alucinaciones, apatía, irritabilidad, hipomanía y desinhibición. Los estudios más amplios se realizaron en pacientes institucionalizados valorados con la NPI-NH, en estadíos avanzados de la enfermedad (MMSE 6-15), y se acompañaron de una disminución del consumo de otros psicotropos, considerando los autores que la rivastigmina podría tener similar eficacia que los fármacos antipsicóticos en el control de los SCPD, con buena tolerancia y sin el riesgo de efectos secundarios que los APS muestran (204, 205, 210, 211).

Recientemente comercializado en nuestro país, galantamina es un IACE que a dosis de 16-24 mg/día, muestra eficacia en el tratamiento de alucinaciones, ansiedad, comportamiento motor aberrante y desinhibición (207).

Los IACE parecen especialmente indicados en el tratamiento de los síntomas psicóticos de la demencia con cuerpos de Lewy, entre cuyos criterios diagnósticos se encuentran la elevada frecuencia de alucinaciones y la

intolerancia al tratamiento antipsicótico (ver anexo II) (209, 210).

### **I.8.2. Tratamiento de los SCPD con fármacos antipsicóticos**

Hasta hace muy poco tiempo, el tratamiento de elección de los síntomas psicóticos y de las conductas aberrantes verbales o motoras en pacientes con demencia estaba constituido por los antipsicóticos (APS).

En la actualidad se consideran dos grupos de fármacos antipsicóticos, clásicos y atípicos.

Entre las características de los APS clásicos (fenotiazinas, butirofenonas...) se encuentran una actividad antidopaminérgica (D2) potente, actividad antiserotoninérgica (5HT2) débil, y actividades anticolinérgica (receptores muscarínicos), antihistamínica (H1) y antinoradrenérgica (A1, A2) variables, que justifican su eficacia frente a síntomas positivos (por acción específica sobre la vía A9, nigroestriatal mesocortical) pero no frente a los negativos en las psicosis, y la frecuencia de efectos secundarios extrapiramidales (SEP, acatisia, parkinsonismo, distonía aguda...), discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, anticolinérgicos centrales (confusión, déficit atencional y de recuerdo) y periféricos (retención urinaria, estreñimiento, sequedad de boca), cardiovasculares (hipotensión postural), hematológicos, endocrinológicos y sedativos (217, 226).

Pese a la frecuencia de uso, los APS clásicos incisivos (haloperidol) o sedativos (levomepromazina, tioridazina), no están indicados de primera intención en el tratamiento de los SCPD.

Algunos estudios refieren dosis diferentes de APS clásicos en pacientes institucionalizados 17 de cada 100 días de ingreso. Se han realizado metaanálisis de eficacia de estos fármacos sin encontrar diferencias

significativas frente a placebo (213, 214, 217).

En países como EEUU y GB existen normas estrictas para el uso de APS en centros asistenciales geriátricos (OBRA), estando indicados en aquellos pacientes cuyas conductas disruptivas supongan un grave riesgo para residentes, cuidadores o ellos mismos.

Los APS atípicos han mostrado una buena relación riesgo-beneficio en el tratamiento de los pacientes psicóticos. Cada vez existen más y mejores estudios que apoyan su empleo en los enfermos psicogeriátricos.

Los APS atípicos muestran un perfil de ocupación de los receptores neuronales particular que los diferencian de los APS clásicos. Se cree que actúan por acción combinada sobre receptores 5HT<sub>2A</sub> y D<sub>2</sub>, con selectividad regional sobre la vía dopaminérgica A10 mesolímbica. Esta afinidad justifica su eficacia en el tratamiento de los síntomas positivos y negativos y la relativamente baja presencia de efectos extrapiramidales (217, 226, 227).

Los APS atípicos de uso más extendido son risperidona, olanzapina, quetiapina, y clozapina, que cumplen los denominados criterios de atipicidad, baja frecuencia de efectos SEP, eficacia en síntomas positivos y negativos, y mínimo efecto hormonal (sobre la prolactina). Independientemente de estar incluidos en el mismo grupo, cada uno de ellos tiene peculiaridades en su afinidad por receptores.

La clozapina ha mostrado su eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia y en el control de los SCPD, pero sus efectos hematológicos (riesgo de agranulocitosis y aplasia medular) con necesidad de estricto control, y sus efectos anticolinérgicos centrales desaconsejan su uso en pacientes

psicogerítricos (83, 98).

El número de estudios sobre eficacia y seguridad de la risperidona en los SCPD es creciente. La risperidona se caracteriza por no tener afinidad por los receptores muscarínicos por lo que no induciría alteraciones cognitivas, ni por los A1 adrenérgicos lo que disminuiría los efectos cardiovasculares.

Risperidona en dosis de 0.25 a 3 mg/día mostró eficacia en el tratamiento de los SCPD (psicosis, agresividad, conductas disruptivas y agitación) valorados con BEHAVE-AD y CMAI, comparado con placebo. Los secundarismos más frecuentemente comunicados fueron SEP, edema periférico y somnolencia. También ha sido comparada la eficacia de risperidona frente a haloperidol y placebo, mostrando similar eficacia ambos neurolépticos, con incidencia significativamente menor de SEP en el caso de risperidona (215, 218, 220, 224-226).

El perfil de afinidad de olanzapina, es similar al de clozapina, aunque sus efectos hematológicos son poco importantes. Presenta una mayor afinidad por los receptores D4 que por los D2, motivo por el cual tiene pocos SEP, tiene efectos anticolinérgicos centrales aunque los estudios muestran ausencia de deterioro cognitivo en los pacientes. Su afinidad por receptores histaminérgicos justifican su efecto sedativo. Existen pocos estudios en pacientes psicogerítricos pero en todos, a dosis de 2.5 a 10 mg/día, la eficacia en el control de SCPD es mayor que con placebo. Su efecto sedativo parece muy útil para el tratamiento del insomnio asociado a los trastornos de conducta. El principal efecto secundario motriz es el incremento de trastornos de la marcha. Dado su mínimo efecto extrapiramidal, en la actualidad es considerado el APS de elección en el tratamiento de los síntomas psicóticos de la demencia con cuerpos de Lewy y de las demencias subcorticales (218-220, 225, 226).

La quetiapina bloquea los receptores D2 y 5HT2A, y muestra una alta afinidad por los H1 y A1-adrenérgicos pero carece de efectos anticolinérgicos. La experiencia con quetiapina en ancianos es poca pero los estudios realizados en los SCPD de la enfermedad de Alzheimer en dosis de 12.5-125 mg/día, son prometedores pues modificó significativamente las puntuaciones totales de la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS), y muy específicamente el factor hostilidad (221).

En cualquier caso, los APS parecen indicados en psicosis primaria y agitación en síndromes orgánicos. No estarían indicados en síntomas como ansiedad, vagabundeo, depresión, insomnio, indiferencia ambiental o falta de colaboración.

## II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

### II. 1. Justificación

Desde las primeras descripciones de casos, la característica común de las diferentes enfermedades que cursan con demencia es la asociación de síntomas cognoscitivos y conductuales de presentación variable a lo largo de la evolución del síndrome (229-233).

Históricamente los criterios diagnósticos se centraron en los cambios cognitivos y los hallazgos neuropatológicos que permitían filiar las causas, lo cual impulsó el desarrollo de investigaciones en las dos áreas (234, 235), quedando en un segundo plano las relativas a la sintomatología psicopatológica y conductual (137, 236), en parte por que de manera sistemática fueron consideradas complicaciones de la enfermedad sin entidad propia.

Sin embargo, hay razones que justifican el aumento de atención que en los últimos años despierta la psicopatología de la demencia y la investigación de los trastornos psicóticos, conductuales, afectivos y de personalidad que concurren en la enfermedad.

En primer lugar, existen evidencias de que los trastornos psiquiátricos que se inician de forma más o menos abrupta en edades avanzadas se asocian con un incremento del riesgo de presentar un síndrome demencial (120). Se observó que más del 40% de los trastornos depresivos involutivos se asocian a una demencia en los siguientes 3 a 8 años (121, 237). Entre un 70% y 90% de los enfermos con demencia manifiesta alteraciones psicóticas o conductuales en diferentes etapas de la enfermedad (122, 197), constituyendo una magnífica fuente de información para el diagnóstico de la enfermedad (109). Además los

trastornos conductuales y de personalidad predicen una evolución más rápida de la demencia (238).

En segundo lugar, los trastornos psicóticos, conductuales y de personalidad propios de la demencia, paradigma de "enfermedad familiar", son fuente de tensión y estrés en los familiares (239-242) y condicionan, a menudo, el debilitamiento y disgregación de la estructura familiar (243, 244), debido a la carga emocional y de trabajo que suponen para los cuidadores principales (123, 245-248) constituyendo la causa principal de ingreso en instituciones gerontológicas (188, 249), donde hacen incrementar el uso de contenciones físicas y farmacológicas (250, 251) y tienen un gran impacto en los otros enfermos y los cuidadores (138, 252-254).

En tercer lugar, las alteraciones psicóticas, afectivas y conductuales son susceptibles de intervención eficaz desde estrategias no farmacológicas (conductual, ambiental, familiar, social) (159, 187, 192, 255), y farmacológicas apoyadas en las últimas investigaciones con fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa para el tratamiento de los síntomas cognitivos, que contribuyen a disminuir la prevalencia de síntomas psicóticos (198, 211) y las nuevas generaciones de medicamentos antidepresivos y antipsicóticos que parecen mostrar mayor eficacia que los clásicos tanto en los síntomas negativos como positivos de la enfermedad, con una incidencia relativamente baja de efectos secundarios anticolinérgicos y extrapiramidales que contribuyen a la disminución de cuadros yatrogénicos (161, 163, 176, 212-215, 225, 256-258) lo que podría modificar no sólo la calidad de vida de enfermos y familias (133), sino también la propia evolución de la demencia.

La cuarta razón es socioeconómica, debido al envejecimiento de la población en las áreas geográficas desarrolladas como América del Norte y la Unión Europea,

la prevalencia de la demencia aumenta de modo exponencial, con tasas que van desde 0,4% en sujetos de 55 a 59 años, 2,4% entre 65-74 años, 34,5% después de los 85 años y 43% en los mayores de 95 años (259-261). En USA existirían 4 millones de enfermos de los 17-25 millones de afectados en el mundo (262, 263). En España la situación es similar con una prevalencia de 5,4% a 14,9% según los estudios (264), y una cifra total de 400.000 enfermos, de los cuales Galicia, a pesar de no existir estudios epidemiológicos, contaría con 45.000 según datos extrapolados (265).

Obviamente, los datos epidemiológicos repercuten muy significativamente en los presupuestos de los servicios sanitarios. Así en USA, el coste estimado para la población total de enfermos de Alzheimer progresó de los 33.300 millones de dólares a más de 100.000 millones en la década de los 90 (266-268). En España y Galicia las estimaciones muestran unos costes de 1 a 4 millones de pesetas por enfermo y año, según el estadio de la enfermedad, de los que el 70% estarían representados por costes indirectos imputables al cuidado dependiente de los familiares (269, 270).

## **II. 2. Objetivos**

1. Establecer la prevalencia de trastornos psicológicos en los enfermos con demencia tipo Alzheimer incluídos en el estudio.
2. Establecer la prevalencia de trastornos conductuales en los enfermos con demencia tipo Alzheimer incluídos en el estudio.
3. Determinar la influencia de tales trastornos en la evolución del deterioro cognoscitivo.
4. Determinar la influencia del tratamiento con el fármaco donepezilo (IACE) en la presencia de síntomas psicóticos y conductuales, en la evolución del déficit cognitivo y en la utilización de fármacos antipsicóticos.

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

#### III. 1. Material

□ Período de estudio:

- El estudio se desarrolló entre el mes de enero de 1997 y el mes de mayo de 2002, período durante el cual se evaluaron consecutivamente 118 enfermos que cumplían criterios clínicos compatibles con un diagnóstico de demencia tipo Alzheimer, que fueron seleccionados de entre todos los pacientes psicogerítricos que acudían al centro para ser examinados.

La evaluación se realizó en las salas de medicina y psicología geriátrica del centro EXER de A Coruña siguiendo el protocolo previsto para el desarrollo del estudio.

□ Muestra:

- En la primera fase del estudio la muestra estuvo formada por 118 sujetos, 84 mujeres y 34 hombres, que acudían al centro acompañados de su cuidador habitual, permitiendo esta circunstancia la evaluación de los aspectos complementarios del estudio, referidos a datos de filiación y datos clínicos y de seguimiento, básicos para el estudio de prevalencia de SCPD.
- Para la segunda fase del estudio fueron seleccionados los pacientes que cumplieron el protocolo de estudio, con dos evaluaciones a lo largo del período de 12 meses de seguimiento preestablecido. En total concluyeron el estudio 43 enfermos, 6 de ellos fueron excluidos del análisis estadístico por la posibilidad de sesgo metodológico derivado del tratamiento con rivastigmina y 1 paciente por dificultades de colaboración en la evaluación final.

- La muestra final de la segunda fase del estudio la constituyeron 36 pacientes (27 mujeres, 9 hombres), seleccionados de los 118 que integraban la muestra inicial (pérdidas, n= 82 pacientes), y que se dividieron en 2 grupos, a saber, grupo 1 (n= 17), integrado por enfermos en tratamiento con donepezilo; y grupo 2 (n= 19), formado por pacientes que no cumplían la condición de seguimiento terapéutico con donepezilo.
  - Por tratarse de un estudio naturalístico y observacional, sin intención de tratar, no se estableció un grupo control en sentido estricto. No obstante, dado que entre los objetivos del estudio figuraba determinar la influencia del tratamiento con donepezilo en las manifestaciones clínicas y en la evolución de la enfermedad, se consideró el grupo 2 como muestra de confrontación (falso control).
  - Las características del estudio, prospectivo, observacional y naturalístico justifican el no establecimiento de una base estadística para predeterminar el tamaño de muestra.
- Criterios de selección para el estudio:
    - Edad superior a 50 años
    - Sexo: masculino o femenino
  - Criterios de inclusión en el estudio:
    - Enfermos diagnosticados de demencia tipo Alzheimer según criterios DSM-IV y/o enfermedad de Alzheimer probable según criterios NINCDS-ADRDA.
    - Pacientes con un grado de severidad leve a medio-moderado, definido por una puntuación en el MEC igual o mayor a 10 puntos.

- Presencia o ausencia de síntomas conductuales y/o psicológicos durante el mes previo a la exploración.
  - Tratamiento farmacológico con donepezilo o sin él (fase 2 del estudio).
  - Nivel educacional suficiente para poder realizar el protocolo de evaluación.
  - Buenas perspectivas de cumplimiento.
  - Residencia en el domicilio familiar.
  - Existencia de un responsable de la provisión de cuidados al enfermo.
  - Ámbito geográfico: Galicia.
- Criterios de exclusión del estudio:
- Edad: < 50 años.
  - Demencia vascular.
  - Demencia con cuerpos de Lewy.
  - Enfermedad de Parkinson u otro proceso neurodegenerativo.
  - Historia previa o evidencia actual de hidrocefalia, proceso expansivo intracraneal, hematoma subdural, crisis epilépticas.
  - Delirium o inicio del cuadro demencial después de una intervención de cirugía mayor, cirugía cardíaca, anestesia o intoxicación farmacológica en los seis meses previos.
  - Historial previo de enfermedad infecciosa: sífilis, meningitis, encefalitis, SIDA.
  - Déficit de ácido fólico o vitamina B12.
  - Déficit de hormona tiroidea.
  - Historia de psicosis.
  - Enfermedad concomitante progresiva grave: Diabetes Mellitus descompensada, EPOC, enfermedad gastrointestinal grave, insuficiencia renal o hepática grave, HTA severa.

- Enfermedad cardíaca grave: insuficiencia cardíaca congestiva, IAM (en los últimos 12 meses), historia de síncope.
- Diagnóstico documentado de cáncer.
- Antecedentes documentados de abuso de sustancias psicoactivas.
- Abuso de alcohol según criterios nacionales.
- Déficit sensoriomotriz severo: ceguera, sordera, déficit motor grave.
- Pacientes analfabetos.
- Pacientes que vivan solos.
- Pacientes con presunción de mala colaboración en el estudio (para la fase 2 del mismo).
- Pacientes participantes en un ensayo clínico durante la segunda fase del estudio.

### **III. 2. Métodos**

Se trata de un estudio diseñado en dos fases.

Fase 1: Estudio prospectivo de prevalencia de los SCPD en los pacientes con demencia tipo Alzheimer incluidos en el estudio, y de correlación con el estadio de la enfermedad.

Fase 2: Estudio abierto, prospectivo, longitudinal, observacional y naturalístico, de los pacientes con demencia tipo Alzheimer incluidos, que seguían tratamiento con el fármaco inhibidor de la Acetilcolinesterasa (IACE) Donepezilo, frente a un grupo de enfermos no tratados con IACE, al objeto de valorar su influencia en la presentación de los SCPD, en la evolución del déficit cognoscitivo y general (determinado por el estadiaje) de los enfermos del estudio, así como la necesidad de tratamiento con Antipsicóticos Clásicos y con los Atípicos (APSA -Risperidona y Olanzapina-)

La ventaja de los estudios naturalísticos reside en que respetan las condiciones ecológicas de tratamiento de los enfermos con demencia frente a la infidelidad del diseño de los ensayos clínicos controlados frente a placebo.

A) Se realizarán 2 valoraciones en un período de 12 meses al grupo de pacientes incluidos en el estudio, tanto aquellos que mantengan tratamiento con Donepezilo durante ese período de 12 meses ( $\pm$  1 mes), como a los que concluyan el período de estudio sin recibir tratamiento con dicho fármaco.

B) Instrumentos de valoración:

B1) Paciente:

- Evaluación geriátrica: identificación, antecedentes personales y familiares, anamnesis, registro terapéutico, exploración física general y neurológica.

- Valoración neuropsicológica y psicopatológica multiaxial:

1. Cognoscitiva: Mini-Examen Cognoscitivo (MEC, Lobo y cols. 1976, versión española del Mini-Mental State Examination –MMSE- de Folstein y cols. 1975) (271, 272) y Alzheimer’s Disease Assessment Scale Cognitive (ADAS-Cog, Rosen y cols. 1984) (194).

2. Estadiaje de la enfermedad: Global Deterioration Scale (GDS, Reisberg y cols. 1982) (113).

3. Conductual: Behavioral Pathology in Alzheimer’s disease (Behave-AD, Reisberg y cols. 1987) (195).

B2) Cuidador principal:

- Entrevista: se confirmarán los datos generales y se completarán Behave-AD y GDS.

Tabla 7. Plan de evaluaciones previstas durante el estudio (Cronograma)

	Visita basal	Visita final
Criterios de inclusión	X	-
Datos demográficos	X	-
Valoración Geriátrica	X	X
MMSE	X	X
ADAS-Cog	X	X
Behave-AD	X	X
GDS	X	X

Tanto la valoración cognitiva como la evaluación de los síntomas psicológicos y conductuales fueron realizados, a cada paciente en las dos visitas, por el mismo profesional de acuerdo a procedimientos estandarizados.

Dado que se trataba de un estudio naturalístico no se consideró necesario someterlo a la aprobación de un comité de ética, si bien se informó a los participantes de la naturaleza del mismo.

#### C) Criterios principales de valoración:

1. Puntuación en el MEC
2. Resultados ADAS-cog
3. Estadiaje GDS
4. Puntuación en el Behave-AD

Las puntuaciones del Behave-AD y del ADAS-cog se desglosaron en ítems (tablas 8 y 9), mientras la puntuación del MEC y el estadiaje GDS se consideraron en su valor total.

Tabla 8. Ítems de la escala Behave-AD (BHAD)

<b>Ideas delirantes/paranoides</b>	BHAD A
<b>Alucinaciones</b>	BHAD B
<b>Actividad anómala</b>	BHAD C
<b>Agresividad</b>	BHAD D
<b>Trastorno de ritmos diurnos</b>	BHAD E
<b>Trastornos afectivos</b>	BHAD F
<b>Ansiedad/fobia</b>	BHAD G
<b>Puntuación total</b>	BHAD T

Tabla 9. Ítems de la escala ADAS-cog (ADAS)

<b>Capacidad de lenguaje hablado</b>	ADAS 1
<b>Comprensión de lenguaje hablado</b>	ADAS 2
<b>Recuerdo de la prueba de instrucciones</b>	ADAS 3
<b>Dificultad en el discurso espontáneo</b>	ADAS 4
<b>Siguiendo comandos</b>	ADAS 5
<b>Nombrar objetos/dedos</b>	ADAS 6
<b>Praxis constructiva</b>	ADAS 7
<b>Praxis ideacional</b>	ADAS 8
<b>Orientación</b>	ADAS 9
<b>Tarea de recuerdo de palabras</b>	ADAS 10
<b>Tarea de reconocimiento de palabras</b>	ADAS 11
<b>Puntuación total</b>	ADASCOG

### **III. 3. Descripción de los instrumentos de evaluación**

#### **Mini-Examen Cognitivo (MEC)**

Se trata del instrumento de despistaje de deterioro cognitivo más utilizado. Consiste en una breve escala para la valoración de las funciones cognitivas y evalúa orientación témporo-espacial, memoria de fijación y memoria reciente, atención, concentración, cálculo, lenguaje expresivo y receptivo y praxia construccional.

El sistema de interpretación, en la versión original de Folstein (271), la puntuación máxima es de 30 puntos y si bien las inferiores a 24 sugieren deterioro cognitivo, son las puntuaciones menores de 20 las que se consideran como marcador de demencia.

En la versión española, realizada por Lobo y cols. (272) -anexo III-, la puntuación máxima es de 35 puntos, el deterioro cognitivo se detecta a partir de puntuaciones menores de 26 y son las puntuaciones menores de 16 las que se consideran como marcador de demencia, aunque esto es permanente objeto de debate.

El test tiene una adecuada validez contrastada con el diagnóstico clínico, una sensibilidad superior al 80%, con una especificidad elevada pero variable según las series (273-276).

Se trata de una prueba de rápida realización y gran sencillez, de demostrada fiabilidad y validez, aunque cuestionable por ser sensible a factores como la raza, clase socioeconómica, edad avanzada, nivel de educación, la dificultad y facilidad de ejecución de algunos ítems, o la escasa sensibilidad para detectar estadíos iniciales (273-279).

### **Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)**

La versión original de Rosen (194) fue diseñada para valorar la severidad del comportamiento cognitivo y no cognitivo característica de los pacientes con enfermedad de Alzheimer valorándolo en un rango de leve a severa demencia.

Está formada por 2 subescalas que se puntúan independientemente:

- a) Comportamiento cognitivo. Incluye dos tareas de memoria: recuerdo y reconocimiento de palabras.
- b) Comportamiento no cognitivo

Sin embargo, y dada su demostrada utilidad, ha sido empleado en la mayoría de la población geriátrica que presenta dificultades cognitivas. Como consecuencia, han surgido diversas versiones del ADAS para los diferentes trastornos de la edad avanzada, si bien varían muy poco de la versión original (ADAS-L, EUROADAS, ADAS internacional, EEEA) (280, 281). La versión española del ADAS fue adaptada y validada por Peña-Casanova y cols. (282).

La escala cognitiva del ADAS (ADAS-Cog) -anexo III- valora orientación, lenguaje, praxis y memoria, ésta última a través de las tareas de recuerdo y reconocimiento. El rango de puntuación va de 0 (ausencia de deterioro) a 70 (demencia severa). Cada ítem de la escala se evalúa dentro de un rango de 1 a 5 que refleja la severidad de la disfunción, en donde 1 significa deterioro muy leve y 5 deterioro muy severo.

La escala cognitiva evalúa funciones de memoria (recuerdo de palabras, reconocimiento de palabras, recuerdo de la prueba de instrucciones), orientación (espacial, temporal y de personas), lenguaje (capacidad de lenguaje hablado, comprensión del lenguaje hablado, dificultad para encontrar palabras

en el discurso espontáneo, seguimiento de comandos y denominación), praxias (constructiva, ideacional).

Se obtiene una puntuación total resultado del sumatorio de los 11 ítems que componen la escala. Los primeros ocho ítems se evalúan dentro de un rango de 0 a 5 que refleja la severidad de la disfunción, en donde 0 significa no deterioro en las tareas y 5 se reserva para el mayor grado de severidad. El ítem número 9, Orientación, se valora en un rango de 0 a 8, obteniendo un punto por cada fallo. El ítem número 10 es "recuerdo de palabras". Consiste en presentar al sujeto una lista de 10 palabras que después de leerlas en voz alta y conjuntamente paciente y examinador, el paciente ha de decir las que recuerda. La puntuación es la media de errores en los tres intentos en que se realiza la tarea. El ítem nº 11, reconocimiento de palabras es semejante al anterior pero nos basamos en una lista de doce palabras.

La escala cognitiva del ADAS permite clasificar correctamente el 98% de los sujetos normales, el 100% de los enfermos con EA muy leve y entre el 91% y el 100% de los enfermos en estadio leve a severo, siendo un buen indicador de la progresión de la enfermedad (281, 283).

Por otro lado, diferentes estudios han mostrado correlaciones significativas entre las puntuaciones de la escala cognitiva del ADAS y el MMSE (280, 284, 285).

Los estudios longitudinales han mostrado que los pacientes no tratados experimentan una variación media de + 9 puntos en un año en la subescala cognitiva del ADAS (281).

Las características más sobresalientes de esta escala serían que, por un lado, puede ser aplicada en un relativo corto período de tiempo y, por otro lado, parece ser un instrumento útil tanto para la medida de la severidad de la disfunción (altos índices de sensibilidad para la detección de la progresión del deterioro) como para la investigación (en los últimos ensayos clínicos de fármacos anti-demencia realizados en Europa y USA el ADAS-COG suele ser la variable principal de eficacia) (286, 287).

Algunos de los problemas que plantea su empleo son que el ítem concentración no ha sido incluido en la escala cognitiva, sino que es puntuado dentro de la escala no cognitiva, o que no muestra altos índices de sensibilidad para los estadios más precoces de la demencia (280).

### **Global Deterioration Scale (GDS)**

Diseñada por Reisberg (113), es una escala de estadiaje en la que cada estadio está asociado con fases clínicas que valoran desde normal (estadio 1) hasta demencia tardía (estadio 7). Además cada uno de estos estadios se acompaña de una breve descripción de las características clínicas que se asocian presumiblemente con cada fase. De esta forma, el estadiaje 1 refleja ausencia de deterioro cognitivo, el estadio 2 un déficit muy leve y, los estadios 3-7 se definen, respectivamente, como leve, moderado, moderadamente severo, severo y deterioro cognitivo muy severo.

De esta forma, según los criterios del grupo de Reisberg, la enfermedad de Alzheimer comenzaría en el estadio 4 (confusional tardío), si bien ya en la fase confusional temprana (GDS-3) (deterioro cognitivo ligero), compatible con EA incipiente, aparecen los primeros síntomas clínicos evidentes de déficit ocupacional y social. Según los autores, este estadio representaría una condición límite. En la fase confusional tardía GDS-4, con deterioro cognoscitivo

moderado, se manifiesta una EA ligera (primer estadio de EA). A partir de este estadio el deterioro es progresivo en la mayoría de los pacientes bien diagnosticados y ninguno recupera las facultades perdidas.

La fase de demencia temprana (GDS-5) muestra un deterioro cognoscitivo moderadamente grave y equivale a una EA moderada (segundo estadio EA), en cuyas circunstancias el paciente no puede sobrevivir sin asistencia. En la fase de demencia media (GDS-6) el deterioro cognoscitivo es grave, en un cuadro de EA moderadamente grave. En esta fase el paciente presenta serias dificultades para hacer frente a tareas elementales de aseo, vestido y alimentación. Y por último, la fase de demencia tardía (GDS-7) donde el deterioro cognoscitivo es muy grave, representando una EA avanzada con pérdida total de facultades mentales, signos y síntomas neurológicos corticales e incapacitación total.

La característica más destacable de esta escala -anexo III- es que es un instrumento útil para el estadiaje diagnóstico y el diagnóstico diferencial de la demencia, además de haber jugado un papel importante en el cuidado clínico para focalizar la atención en el nivel del déficit del paciente (288).

### **Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (Behave-AD)**

La Behave-AD -anexo III- es una de las pruebas de valoración psicopatológica más frecuentemente empleada en la demencia tipo Alzheimer. Consta de una primera parte en la cual 7 apartados agrupan 25 ítems relativos a ideas delirantes (robo, propiedad, falsificación...) y paranoides, alucinaciones (visuales, auditivas, olfativas...), actividad anómala (vagabundeo, apatía, conductas aberrantes...), agresividad (física, verbal, agitación), trastornos de ritmos diurnos, trastornos afectivos (humor depresivo, llanto), ansiedad y fobia (síndrome de Godot, ansiedad general), todos ellos puntuados de 0 a 3, con

una puntuación máxima teórica de 75 puntos. El 0 equivaldría a ausente, el 1 a presente, el 2 sería presente relacionado con un componente emocional, el 3 se correspondería con presente asociado a componente emocional y físico.

La segunda parte consiste en una evaluación global relacionada con la influencia de los síntomas sobre los cuidadores del enfermo, también puntuados de 0 a 3, en función de la ausencia de síntomas o la severidad relacionada con la tolerabilidad por parte del cuidador o el peligro para el propio enfermo.

La Behave-AD mostró una buena sensibilidad al cambio de los síntomas, así como alta reproductibilidad y validez (289). Tiene una adecuada fiabilidad interjueces aunque puede no ser suficientemente sensible ante variaciones en la gravedad de los síntomas (290). En los últimos años se han diseñado variantes de la misma añadiendo la posibilidad de valorar frecuencia e intensidad de los síntomas (291).

Diferentes trabajos utilizando la Behave-AD ha mostrado buenos índices de correlación con pruebas de valoración de la función cognitiva y no-cognitiva, y con la evolución de la demencia (280, 292-294).

Además, su empleo se ha extendido, no solo con fines diagnósticos, sino también como criterio de eficacia en ensayos clínicos terapéuticos (295).

### **III. 4. Análisis estadístico**

Los datos sociodemográficos y clínicos (cognoscitivos, conductuales, estadiaje y de tratamiento) de los enfermos incluidos en la fase 1 del estudio se analizaron empleando pruebas descriptivas.

Se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para identificar la posible influencia de los factores conductuales en la función cognitiva y el estadio de la enfermedad, así como la interrelación de los síntomas psicológicos y de los conductuales. Con la intención de evitar errores tipo 1 y 2 (falsos positivos y falsos negativos) en las correlaciones la significación estadística fue ajustada a un nivel alfa de 0.01.

El tratamiento estadístico de los enfermos incluidos en la segunda fase del estudio se realizó a través de pruebas no paramétricas.

Para identificar posibles diferencias estadísticas al inicio de la fase 2 en la función cognitiva general, la conducta, el estadio de la enfermedad y el consumo de fármacos antipsicóticos entre grupos de enfermos, se realizó un análisis de la varianza de una vía empleando la prueba Kruskal-Wallis, tomando como criterio la presencia o no de tratamiento con Donepezilo.

La evolución conductual, cognitiva general, de estadiaje y de consumo de antipsicóticos, según la presencia o no de tratamiento con Donepezilo a los 12 meses se analizó mediante una comparación de medias para muestras apareadas entre las puntuaciones basales y a los 12 meses del Behave-AD, del ADAS-cog, del MEC y del GDS, para cada grupo.

Utilizamos el coeficiente de correlación de Spearman para identificar la posible relación de los factores conductuales en la función cognitiva, el estadio de la enfermedad, el tratamiento antipsicótico en cada uno de los grupos, y las relaciones entre los diferentes síntomas.

El tratamiento de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS 8.1.

## RESULTADOS

### Fase 1

La muestra estuvo formada por 118 enfermos, edad media de  $76.9 \pm 7.66$  años (rango: 54-94); 84 mujeres (edad:  $77.57 \pm 7.2$  años, 55-94) y 34 hombres (edad:  $75.29 \pm 8.59$  años, 54-92). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad entre ambos sexos.

La puntuación media total del Behave-AD fue de  $0.41 \pm 0.67$  (rango: 0-3); para el MEC, la media fue de  $25.22 \pm 5.98$  (rango: 10-35); el ADAS-cog total alcanzó una media de  $30.66 \pm 12.39$  (rango: 10-61); la media de los enfermos se situó en un estadiaje según la GDS de  $3.56 \pm 0.97$  (rango: 2-6).

Las puntuaciones de los diferentes ítems de las escalas Behave-AD y ADAS-cog se muestran en las tablas 10 y 11.

Tabla 10. Puntuaciones medias del grupo total de pacientes en la Behave-AD.

Ítem	Ítem	Media	DE	Rango
Ideas delirantes/paranoides	BHAD A	0.42	0.85	0-3
Alucinaciones	BHAD B	0.19	0.56	0-3
Actividad anómala	BHAD C	0.47	1.04	0-3
Agresividad	BHAD D	0.74	1.1	0-3
Trastorno de ritmos diurnos	BHAD E	0.39	0.64	0-2
Trastornos afectivos	BHAD F	0.52	0.89	0-3
Ansiedad/fobia	BHAD G	0.42	0.8	0-3

DE: desviación estándar

Tabla 11. Puntuaciones medias del grupo total de enfermos en el ADAS-cog.

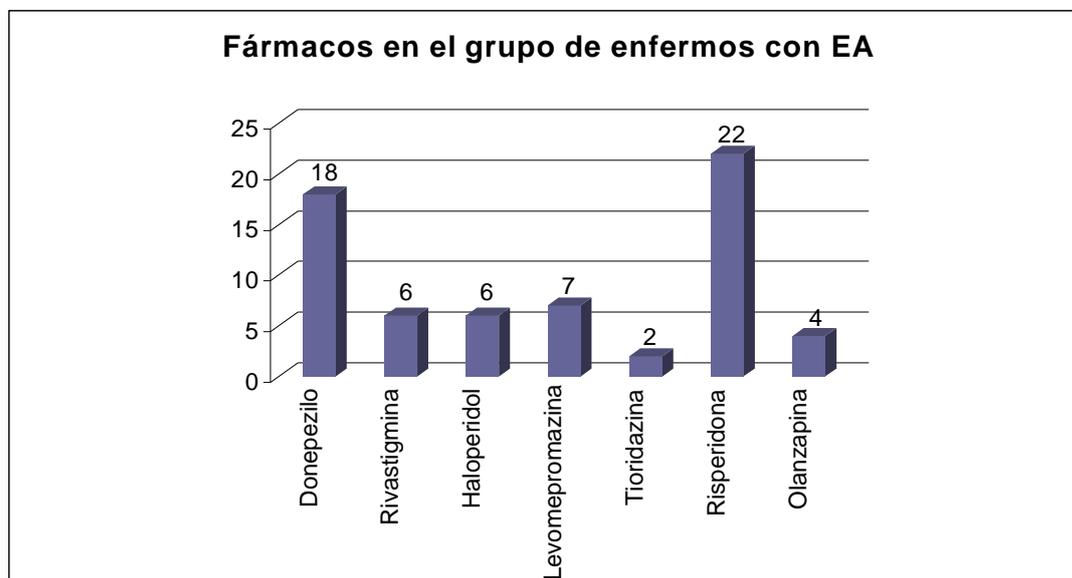
Ítem	Ítem	Media	DE	Rango
Capacidad de lenguaje hablado	ADAS 1	1.28	1.2	0-4
Comprensión de lenguaje hablado	ADAS 2	1.2	1.14	0-4
Recuerdo de la prueba de instrucciones	ADAS 3	3.24	1.9	0-5
Dificultad en el discurso espontáneo	ADAS 4	2.65	1.26	0-5
Siguiendo comandos	ADAS 5	0.28	0.93	0-5
Nombrar objetos/dedos	ADAS 6	1.03	1.22	0-5
Praxis constructiva	ADAS 7	2.18	1.24	0-5
Praxis ideacional	ADAS 8	0.97	1.18	0-5
Orientación	ADAS 9	2.84	2.26	0-8
Tarea de recuerdo de palabras	ADAS 10	7.03	1.86	0.5-10
Tarea de reconocimiento de palabras	ADAS 11	8.11	3.42	1-12

DE: desviación estándar

Los síntomas psicológicos y conductuales medidos con la Behave-AD mostraron una prevalencia variable: ideas delirantes/paranoides (29 pacientes, 24.57%), alucinaciones (15 pacientes, 12.7%), actividad anómala (26 pacientes, 22.03%), agresividad (49 pacientes, 41.52%), trastorno de ritmo diurno (36 pacientes, 30.5%), trastornos afectivos (37 pacientes, 31.35%), ansiedad/fobia (32 pacientes, 27.11%).

Al inicio del estudio 24 enfermos seguían tratamiento con IACE (18 con Donepezilo, 6 con Rivastigmina); 15 enfermos eran tratados con neurolépticos clásicos (6 con Haloperidol, 7 con Levomepromazina, 2 con Tioridazina); a 26 enfermos se les administraban neurolépticos atípicos (22 con Risperidona y 4 con Olanzapina), en dosis muy variables (figura 1).

Figura 1. Tratamiento con IACE y Neurolépticos en el grupo de enfermos.



Se observaron correlaciones estadísticamente significativas entre la puntuación total del ADAS-cog y el MEC ( $r: -.8146, p<0.001$ ), y el ADAS-cog y la GDS ( $r: .7789, p<0.001$ ), así como con la presencia de tratamiento con neurolépticos clásicos ( $r: .2466, p<0.001$ ).

También se observaron correlaciones significativas entre las puntuaciones del GDS y el MEC ( $r: -.7607, p<0.001$ ), entre el estadiaje GDS y el tratamiento con neurolépticos clásicos ( $r: .2435, p<0.01$ ), y entre la GDS y el tratamiento con neurolépticos atípicos ( $r: .3137, p<0.001$ ).

La puntuación total del Behave-AD se correlacionó positivamente con la puntuación total del ADAS-cog ( $r: .0254, p<0.005$ ), con el estadio GDS ( $r: .2509, p<0.01$ ) y con el tratamiento con antipsicóticos atípicos ( $r: .5961, p<0.001$ ) y, negativamente con la puntuación total del MEC ( $r: -.2934, p<0.001$ ).

Las correlaciones entre los diferentes ítems de la Behave-AD y del ADAS-cog con el MEC, la GDS y el tratamiento neuroléptico se muestran en las tablas 12 y 13.

Tabla 12. Correlaciones de los ítems de la Behave-AD con los ítems del ADAS-cog, con el MEC, con la GDS y con el tratamiento neuroléptico.

	BHAD T	BHAD A	BHAD B	BHAD C	BHAD D	BHAD E	BHAD F	BHAD G
<b>ADASCOG</b>	r: .2543 p<0.005			r: .2634 p<0.005	r: .2711 p<0.005			
<b>ADAS 1</b>								
<b>ADAS 2</b>								
<b>ADAS 3</b>								
<b>ADAS 4</b>								
<b>ADAS 5</b>				r: .3065 p<0.001				
<b>ADAS 6</b>								
<b>ADAS 7</b>	r: .3020 p<0.001		r: .3307 p<0.001					r: .2413 p<0.01
<b>ADAS 8</b>								
<b>ADAS 9</b>	r: .2869 p<0.005							
<b>ADAS 10</b>								
<b>ADAS 11</b>					r: .2449 p<0.01			
<b>MEC</b>	r: -.2934 p<0.001							
<b>GDS</b>	r: .2509 p<0.01			r: .3325 p<0.001	r: .2505 p<0.01			
<b>CLÁSICOS</b>								
<b>ATÍPICOS</b>	r: .5961 p<0.001	r: .5235 p<0.001	r: .4850 p<0.001	r: .4378 p<0.001	r: .5180 p<0.001	r: .2697 p<0.005		r: .3837 p<0.001

BHAD T: puntuación total de la Behave-AD. ADASCOG: puntuación total del ADAS.cog.

Clásicos: neurolépticos clásicos. Atípicos: neurolépticos atípicos.

Tabla 13. Correlaciones entre los ítems del ADAS-cog, la GDS, el MEC y el tratamiento neuroléptico.

	GDS	MEC	CLÁSICOS	ATÍPICOS
<b>ADASCOG</b>	r: .7789 p<0.001	r: -.8146 p<0.001	r: .2466 p<0.01	
<b>ADAS 1</b>	r: .5938 p<0.001	r: -.5338 p<0.001		
<b>ADAS 2</b>	r: .6332 p<0.001	r: -.6084 p<0.001		
<b>ADAS 3</b>	r: .4950 p<0.001	r: -.4790 p<0.001	r: .2417 p<0.01	
<b>ADAS 4</b>	r: .4439 p<0.001	r: -.3799 p<0.001		
<b>ADAS 5</b>	r: .5036 p<0.001	r: -.4050 p<0.001		r: .2628 p<0.005
<b>ADAS 6</b>	r: .5977 p<0.001	r: -.5704 p<0.001		
<b>ADAS 7</b>	r: .5515 p<0.001	r: -.6757 p<0.001		
<b>ADAS 8</b>	r: .5477 p<0.001	r: -.6561 p<0.001		
<b>ADAS 9</b>	r: .5854 p<0.001	r: -.7024 p<0.001		r: .2440 p<0.01
<b>ADAS 10</b>	r: .6562 p<0.001	r: -.6735 p<0.001		
<b>ADAS 11</b>	r: .5847 p<0.001	r: -.6325 p<0.001		

ADASCOG: puntuación total del ADAS.cog.

Clásicos: neurolépticos clásicos. Atípicos: neurolépticos atípicos.

La diferenciación entre síntomas conductuales y psicológicos parece esencial en el caso de la EA. Por ello, categorizando los ítems del Behave-AD, en síntomas psicológicos (ideas delirantes/paranoides, alucinaciones, trastornos afectivos, ansiedad/fobia) y síntomas conductuales (actividad anómala, agresividad y trastornos de ritmo diurno), es interesante observar las correlaciones entre sí (tabla 14).

Tabla 14. Correlaciones entre los SCPD valorados con el Behave-AD.

	BHAD A	BHAD B	BHAD C	BHAD D	BHAD E	BHAD F	BHAD G
BHAD A		r: .3678 p<0.001	r: .4472 p<0.001	r: .5758 p<0.001		r: .3673 p<0.001	r: .3423 p<0.001
BHAD B			r: .3441 p<0.001	r: .2376 p<0.01		r: .2586 p<0.005	r: .3492 p<0.001
BHAD C				r: .4925 p<0.001			r: .2860 p<0.005
BHAD D					r: .3656 p<0.001	r: .3227 p<0.001	r: .3423 p<0.001
BHAD E						r: .3166 p<0.001	r: .2586 p<0.005
BHAD F							r: .3247 p<0.001

## Fase 2

Concluyeron la 2ª fase del estudio en las condiciones prefijadas en el protocolo 43 pacientes, de los cuales fueron excluidos los 6 enfermos en tratamiento con Rivastigmina, pues consideramos que propiciarían un sesgo metodológico. También fue excluido de la evaluación final un paciente que siguió tratamiento con Donepezilo, por falta de colaboración en la última evaluación.

Finalmente la muestra de la fase 2 estuvo integrada por 36 enfermos, 27 mujeres y 9 hombres, distribuidos en función de cumplir la condición de tratamiento con Donepezilo durante los 12 meses de investigación (grupo 1) o no cumplirla (grupo 2).

El grupo 1 (Donepezilo) estaba formado por 17 pacientes, edad media de  $76.41 \pm 3.68$  años (rango: 68-81), 16 mujeres y 1 hombre. El tiempo medio entre registro basal y registro final fue de  $12.06 \pm 0.66$  meses (rango: 11-13). El grupo 2 (no Donepezilo) lo integraron 19 enfermos, edad media  $79 \pm 6.72$  años (rango: 64-90), 11 mujeres y 8 hombres. El tiempo medio entre registros fue de  $11.79 \pm 0.63$  meses (rango: 11-13).

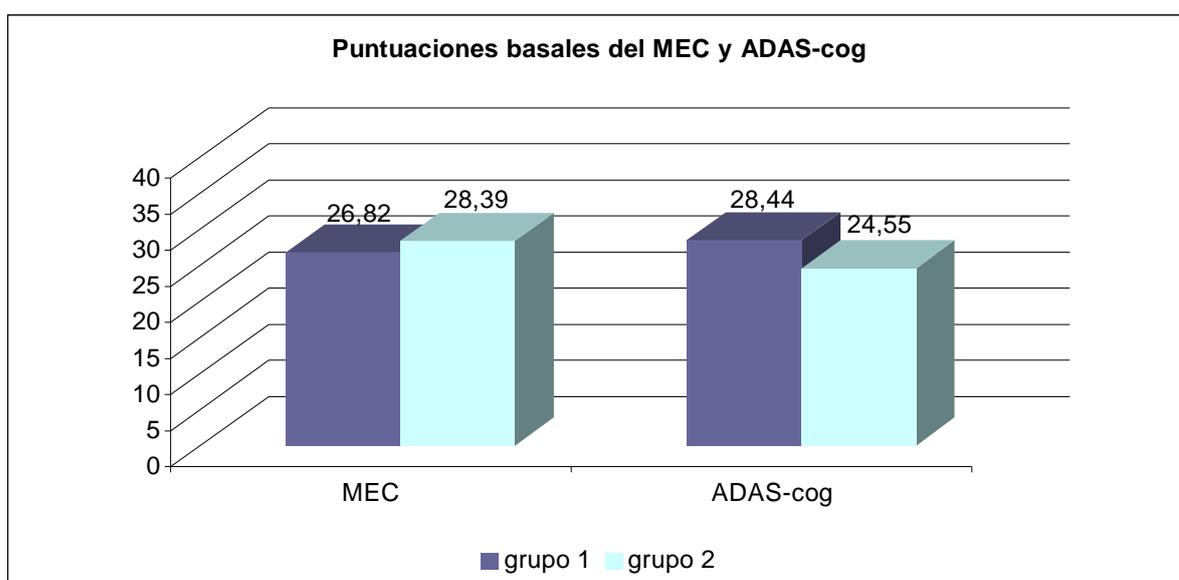
No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la valoración basal entre los 2 grupos en ninguno de los parámetros principales de evaluación.

Las puntuaciones basales del MEC fueron de  $26.82 \pm 5.23$  (rango: 16-35) en el grupo 1, y de  $28.39 \pm 4.16$  (rango: 17-34) en el grupo 2; el ADAS-cog - puntuación total basal- alcanzó unos valores medios de  $28.44 \pm 11.28$  (rango: 12.5-44.5) para el grupo 1, y de  $24.55 \pm 9.83$  (rango: 11.5-38.5) para el grupo 2 (figura 2).

En los pacientes del grupo 1 la enfermedad se mostró más evolucionada, con una media en el registro basal de la GDS de  $3.29 \pm 0.77$  (rango: 3-5), frente a  $3 \pm 0.94$  (rango: 2-5) del grupo 2.

La puntuación media total basal en la Behave-AD para el grupo 1 fue de  $0.29 \pm 0.58$  (rango: 0-1), mientras para el grupo 2 fue de  $0.31 \pm 0.67$  (rango: 0-2).

Figura 2. Puntuaciones del MEC y del ADAS-cog en el registro basal.



Las puntuaciones medias basales de los ítems de las escalas ADAS-cog y Behave-AD en ambos grupos se muestran en las tablas 15 y 16.

Tabla 15. Puntuaciones medias basales en los ítems de la ADAS-cog.

Ítem	Grupo 1		Grupo 2		P
	Media	DE	Media	DE	
Capacidad de lenguaje hablado	0.94	1.08	0.89	0.93	Ns
Comprensión de lenguaje hablado	0.64	0.78	1.1	1.15	Ns
Recuerdo de la prueba de instrucciones	2.94	1.67	2.63	1.97	Ns
Dificultad en el discurso espontáneo	2.35	1.49	2.52	1.38	Ns
Siguiendo comandos	0.05	0.24	0	0	Ns
Nombrar objetos/dedos	0.76	1.09	0.36	0.68	Ns
Praxis constructiva	1.82	1.23	1.78	0.85	Ns
Praxis ideacional	0.82	1.07	0.26	0.56	Ns
Orientación	2.76	2.13	1.57	1.21	Ns
Tarea de recuerdo de palabras	7.02	1.73	6.18	1.63	Ns
Tarea de reconocimiento de palabras	7.94	3.57	7.31	3.51	Ns

DE: desviación estándar, p: significación estadística

Tabla 16. Puntuaciones medias basales en los ítems de la Behave-AD.

Ítem	Grupo 1		Grupo 2		P
	Media	DE	Media	DE	
Ideas delirantes/paranoides	0.23	0.56	0.47	1.07	Ns
Alucinaciones	0.05	0.03	0	0	Ns
Actividad anómala	0.29	0.77	0.42	1.38	Ns
Agresividad	0.58	1.17	0.47	1.02	Ns
Trastorno de ritmos diurnos	0.23	0.43	0.36	0.68	Ns
Trastornos afectivos	0.29	0.58	0.47	0.9	Ns
Ansiedad/fobia	0.41	0.61	0.31	0.67	Ns

DE: desviación estándar, p: significación estadística

El examen basal de los SCPD, medido con la Behave-AD, permitió objetivar que 9 de los 17 enfermos del grupo 1 presentaban síntomas de naturaleza variable. La prevalencia de los SCPD en el grupo 1 fue la siguiente: ideas delirantes/paranoides (3 pacientes, 17.64%), alucinaciones (1 paciente, 5.88%), actividad anómala (3 pacientes, 17.64%), agresividad (6 pacientes, 35.29%), trastorno de ritmos diurnos (3 pacientes, 17.64%), trastornos afectivos (4 pacientes, 23.52%) y ansiedad/fobia (6 pacientes, 35.29%).

Además, 11 de los 19 enfermos incluidos en el grupo 2 mostraron SCPD en la evaluación basal, con la siguiente prevalencia: ideas delirantes/paranoides (4 pacientes, 21.05%), alucinaciones (0 pacientes, 0%), actividad anómala (3 pacientes, 15.78%), agresividad (5 pacientes, 26.31%), trastorno de ritmos diurnos (5 pacientes, 26.31%), trastornos afectivos (5 pacientes, 26.31%) y ansiedad/fobia (4 pacientes, 21.05%).

Un dato importante lo constituye la co-morbilidad entre los SCPD. De los 9 enfermos que mostraron sintomatología en el grupo 1, 1 paciente puntuó en 1 de los ítems de la Behave-AD, 4 enfermos mostraron 2 síntomas y otros 4 enfermos presentaron 3 o más síntomas.

Entre los 11 pacientes sintomáticos del grupo 2, 4 de ellos evidenciaron 1 síntoma, 2 enfermos presentaron 2 síntomas y 5 pacientes puntuaron en 3 o más ítems de la Behave-AD.

Las implicaciones que la evolución de la enfermedad en el período de estudio (12 meses) se reflejaron en la evaluación final en los grupos 1 y 2.

No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos al final del estudio en el MEC, en la Behave-AD ni en el estadio GDS.

El ítem número 5 del ADAS-cog, denominado siguiendo comandos, diferenció ambos grupos con una baja significación estadística (grupo 1:  $0.47 \pm 0.71$  vs grupo 2:  $0.1 \pm 0.45$ ,  $p < 0.04$ ), sin que se observasen diferencias significativas en la el resto de los ítems del ADAS-cog ni en la puntuación total del mismo.

Después de 12 meses (registro basal vs registro final), el grupo de enfermos tratado con Donepezilo (grupo 1) incrementó el déficit cognoscitivo general valorado mediante el MEC, que mostró significación estadística ( $26.82 \pm 5.23$  vs  $22.94 \pm 4.68$ ,  $p < 0.001$ ) (figura 3).

También mostró significación estadística la variación en la puntuación total del ADAS-cog tras 12 meses de evolución ( $28.44 \pm 11.28$  vs  $36.58 \pm 10.71$ ,  $p < 0.001$ ) (figura 3). De la misma manera que la mayoría de los ítems del ADAS-cog (tabla 17).

Figura 3. Variación de las puntuaciones del MEC y el ADAS-cog entre el registro basal y el final en el grupo 1.

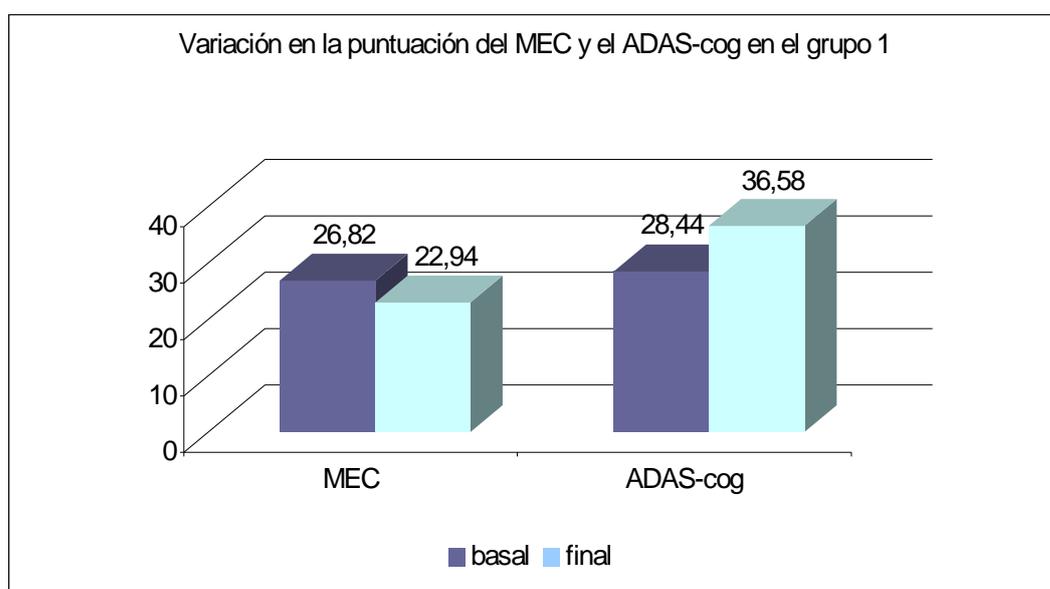


Tabla 17. Variación en la puntuación de los ítems del ADAS-cog entre las valoraciones basal y final del grupo 1.

Ítem	Basal		Final		P
	Media	DE	Media	DE	
Capacidad de lenguaje hablado	0.94	1.08	1.41	1.32	<0.03
Comprensión de lenguaje hablado	0.64	0.78	1.11	1.32	<0.01
Recuerdo de la prueba de instrucciones	2.94	1.67	3.82	1.42	<0.02
Dificultad en el discurso espontáneo	2.35	1.49	3.05	1.29	<0.01
Siguiendo comandos	0.05	0.24	0.47	0.71	<0.03
Nombrar objetos/dedos	0.76	1.09	1.23	1.43	<0.03
Praxis constructiva	1.82	1.23	2.35	1.16	<0.01
Praxis ideacional	0.82	1.07	1.29	1.21	<0.02
Orientación	2.76	2.13	3.52	2.37	ns
Tarea de recuerdo de palabras	7.02	1.73	8.17	1.87	<0.001
Tarea de reconocimiento de palabras	7.94	3.57	9.7	2.75	<0.001

DE: desviación estándar, p: significación estadística

Se observó una evolución significativa de la enfermedad en el grupo 1 según el estadiaje GDS ( $3.29 \pm 0.77$  vs  $3.64 \pm 0.78$ ,  $p < 0.01$ ).

Después de 12 meses el grupo 1 mostró una tendencia a la disminución en la puntuación total del Behave-AD ( $0.29 \pm 0.58$  vs  $0.17 \pm 0.39$ ) así como en sus ítems (tabla 18) que no alcanzó significación estadística.

Tabla 18. Variación en las puntuaciones de los ítems del Behave-AD a los 12 meses.

Ítem	Basal		Final		p
	Media	DE	Media	DE	
Ideas delirantes/paranoides	0.23	0.56	0.11	0.33	ns
Alucinaciones	0.05	0.03	0	0	ns
Actividad anómala	0.29	0.77	0.23	0.53	ns
Agresividad	0.58	1.17	0.47	0.87	ns
Trastorno de ritmos diurnos	0.23	0.43	0.17	0.39	ns
Trastornos afectivos	0.29	0.58	0.23	0.56	ns
Ansiedad/fobia	0.41	0.61	0.35	0.6	ns

DE: desviación estándar, p: significación estadística

Asimismo el grupo 1 evidenció una disminución del número de pacientes con sintomatología psíquica y/o conductual, estando presentes en 8 de los 17 enfermos, con disminución porcentual en los ítems ideas delirantes/paranoides (2 pacientes, 11.76%), agresividad (4 pacientes, 23.52%), trastorno de ritmos diurnos (2 pacientes, 11.76%), trastornos afectivos (3 pacientes, 17.64%), ansiedad/fobia (5 pacientes, 29.41%), y mantenimiento del porcentaje en los ítems alucinaciones (1 paciente, 5.88%) y actividad anómala (3 pacientes, 17.64%).

El estudio de correlaciones permitió observar la relación entre la puntuación total del ADAS-cog (y de varios de sus ítems) con el MEC y con la GDS y, de éstos últimos entre sí (tabla 19).

Tabla 19. Correlaciones entre ADAS-cog, MEC y GDS en la valoración final del grupo 1.

	<b>GDS</b>	<b>MEC</b>
<b>ADASCOG</b>	r: .6210 p<0.01	R: -.6905 p<0.005
<b>ADAS 1</b>	r: .6281 p<0.01	r: -.6502 p<0.005
<b>ADAS 2</b>	r: .6607 p<0.005	
<b>ADAS 3</b>		
<b>ADAS 4</b>		
<b>ADAS 5</b>	r: .6455 p<0.005	r: -.8283 p<0.001
<b>ADAS 6</b>		r: -.6384 p<0.01
<b>ADAS 7</b>	r: .6200 p<0.01	r: -.6122 p<0.01
<b>ADAS 8</b>	r: .6404 p<0.01	r: -.6460 p<0.005
<b>ADAS 9</b>		
<b>ADAS 10</b>		r: -.6487 p<0.005
<b>ADAS 11</b>		r: -.6406 p<.01
<b>MEC</b>	r: -.8211 p<0.001	

ADAS-cog: puntuación total del ADAS-Cog.

También permitió observar la relación entre los ítems de la Behave-AD, el ADAS-cog y la GDS (tabla 20), y entre los SPCD valorados por los ítems del Behave-AD (tabla 21).

Tabla 20. Correlación entre Behave-AD, ADAS-cog y GDS en el grupo 1.

	BHAD T	BHAD A	BHAD B	BHAD C	BHAD D	BHAD E	BHAD F	BHAD G
<b>ADASCOG</b>								
<b>ADAS 1</b>				r: .6850 p<0.005				
<b>ADAS 2</b>								
<b>ADAS 3</b>								
<b>ADAS 4</b>								
<b>ADAS 5</b>				r: .8204 p<0.001				
<b>ADAS 6</b>				r: .9008 p<0.001				
<b>ADAS 7</b>								
<b>ADAS 8</b>				r: .8043 p<0.001				
<b>ADAS 9</b>								
<b>ADAS 10</b>								
<b>ADAS 11</b>								
<b>GDS</b>				r: .6205 p<0.01				

Tabla 21. Correlaciones entre los SCPD valorados con el Behave-AD.

	BHAD A	BHAD B	BHAD C	BHAD D	BHAD E	BHAD F	BHAD G
<b>BHAD A</b>			r: .6583 p<0.005				
<b>BHAD B</b>							
<b>BHAD C</b>							
<b>BHAD D</b>							r: .7280 p<0.001
<b>BHAD E</b>						r: .6489 p<0.005	
<b>BHAD F</b>							

El grupo 2 (no Donepezilo) experimentó una disminución significativa en la puntuación media del MEC entre ambas exploraciones ( $28.39 \pm 4.16$  vs  $24.47 \pm 6.37$ ,  $p < 0.01$ ) (figura 4). Asimismo se evidenció un incremento significativo en las puntuaciones del ADAS-cog total ( $24.55 \pm 9.83$  vs  $32 \pm 12.67$ ,  $p < 0.001$ ) y en varios de sus ítems (tabla 22).

Los enfermos del grupo 2 sufrieron un incremento del deterioro según la valoración de la GDS ( $3 \pm 0.94$  vs  $3.47 \pm 0.96$ ,  $p < 0.01$ ) ligeramente superior al del grupo 1 (figura 5).

Figura 4. Modificación en las puntuaciones del MEC y del ADAS-cog en el grupo 2 a los 12 meses.

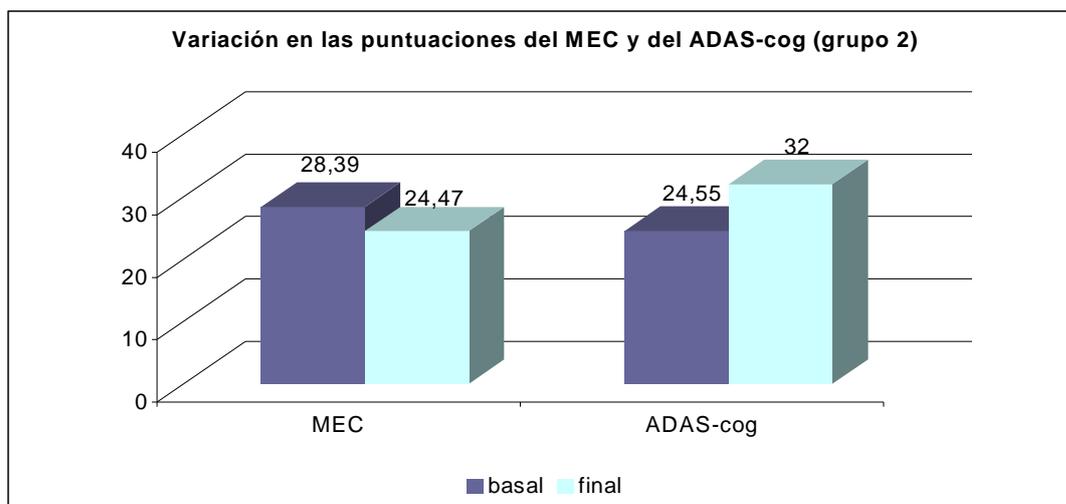
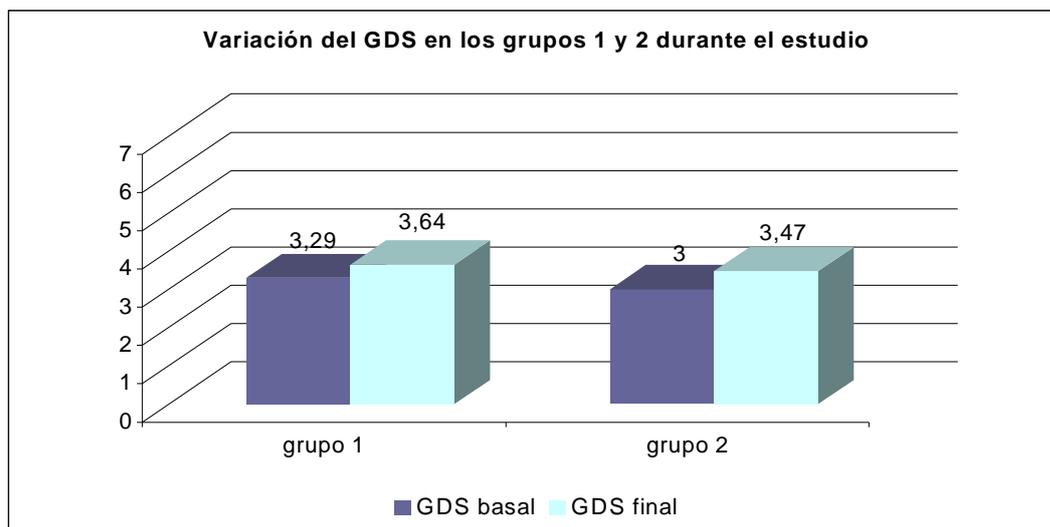


Tabla 22. Puntuaciones basales y finales del ADAS-cog en el grupo 2.

Ítem	Basal		Final		p
	Media	DE	Media	DE	
Capacidad de lenguaje hablado	0.89	0.93	1.15	1.25	ns
Comprensión de lenguaje hablado	1.1	1.15	1.52	1.26	<0.01
Recuerdo de la prueba de instrucciones	2.63	1.97	3.15	2.08	ns
Dificultad en el discurso espontáneo	2.52	1.38	2.89	1.41	<0.05
Siguiendo comandos	0	0	0.1	0.45	ns
Nombrar objetos/dedos	0.36	0.68	0.73	1.14	<0.02
Praxis constructiva	1.78	0.85	1.94	1.17	ns
Praxis ideacional	0.26	0.56	0.73	1.14	<0.05
Orientación	1.57	1.21	3.21	2.22	<0.001
Tarea de recuerdo de palabras	6.18	1.63	6.76	2.11	ns
Tarea de reconocimiento de palabras	7.31	3.51	8.89	3.84	<0.01

DE: desviación estándar, p: significación estadística

Figura 5. Variación de la escala GDS en los grupos 1 y 2 durante el estudio.



No se encontraron diferencias significativas en la valoración de los SCPD realizada con el Behave-AD entre los registros basal y final (tabla 23), aunque se apreció una tendencia al incremento en síntomas como ideas

delirantes/paranoides, alucinaciones, agresividad y ansiedad/fobia, decreciendo las puntuaciones en actividad anómala, trastorno de ritmos diurnos y trastornos afectivos.

Tabla 23. Variación en las puntuaciones de los ítems del Behave-AD a los 12 meses.

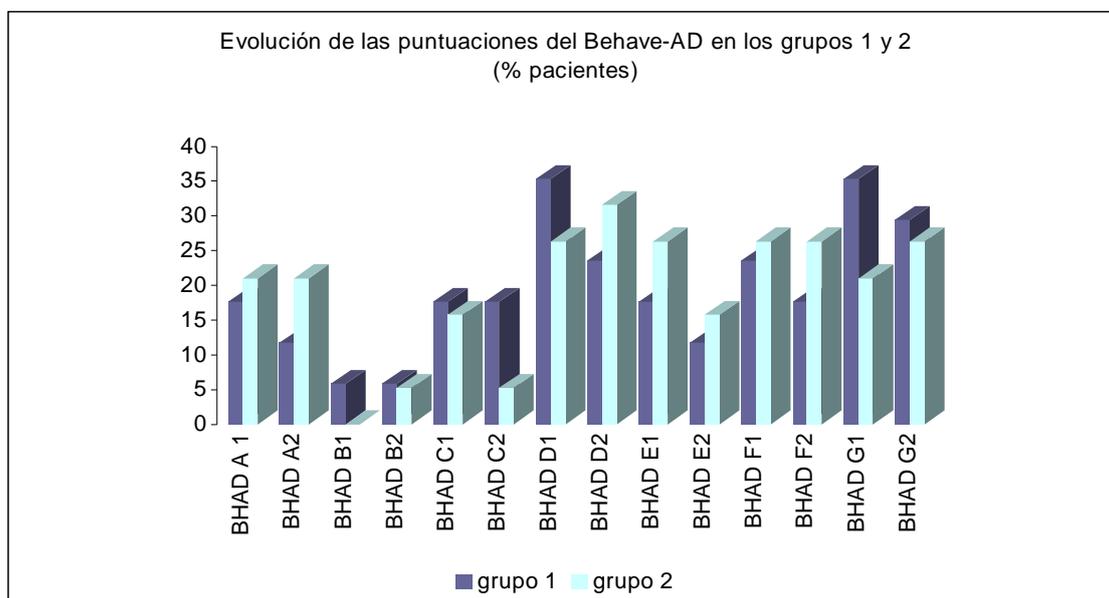
Ítem	Basal		Final		p
	Media	DE	Media	DE	
Ideas delirantes/paranoides	0.47	1.07	0.52	1.42	ns
Alucinaciones	0	0	0.05	0.22	ns
Actividad anómala	0.42	1.38	0.26	1.14	ns
Agresividad	0.47	1.02	0.57	1.07	ns
Trastorno de ritmos diurnos	0.36	0.68	0.31	0.67	ns
Trastornos afectivos	0.47	0.9	0.42	0.76	ns
Ansiedad/fobia	0.31	0.67	0.47	0.9	ns

DE: desviación estándar, p: significación estadística

Al final del estudio 9 de los pacientes incluidos en el grupo 2 mostraban SCPD en la escala Behave-AD, con la siguiente distribución, ideas delirantes/paranoides (4 pacientes, 21.05%), alucinaciones (1 paciente, 5.26%), actividad anómala (1 paciente, 5.26%), agresividad (6 pacientes, 31.57%), trastorno de ritmos diurnos (3 pacientes, 15.78%), trastornos afectivos (5 pacientes, 26.31%) y ansiedad fobia (5 pacientes, 26.31%).

La figura 6 muestra las variaciones porcentuales en los ítems del Behave-AD entre los registros basal y final en ambos grupos.

Figura 6. Variación porcentual de los ítems del Behave-AD en los grupos 1 y 2.



De los 8 pacientes del grupo 1 con SCPD al finalizar el estudio, 1 presentaba 1 sólo síntoma, 4 mostraron 2 síntomas y en 4 coexistían 3 o más síntomas. En el grupo 2, la valoración final mostró la existencia de 1 síntoma en 2 enfermos, 2 síntomas coexistían en uno de los pacientes, mientras que 6 pacientes presentaron 3 o más síntomas.

Se objetivaron correlaciones estadísticamente significativas entre las puntuaciones del ADAS-cog, el MEC y el GDS, y del MEC y el GDS entre sí (tabla 24). Además el MEC y el ítem 5 (siguiendo comandos) del ADAS-cog se correlacionaron significativamente con la presencia de fármacos antipsicóticos clásicos.

Por otra parte, diversos ítems del Behave-AD mostraron correlaciones significativas con el ADAS-cog, con el MEC, con la GDS, y con la existencia de tratamiento neuroléptico (tabla 25).

Tabla 24. Correlaciones entre ADAS-cog, MEC, GDS y tratamiento neuroléptico.

	CLÁSICOS	GDS	MEC
<b>ADASCOG</b>		r: .7931 p<0.001	r: -.8347 p<0.001
<b>ADAS 1</b>			
<b>ADAS 2</b>			
<b>ADAS 3</b>			r: -.6154 p<0.005
<b>ADAS 4</b>			
<b>ADAS 5</b>	r:.6437 p<0.005		r: -.6641 p<0.005
<b>ADAS 6</b>			r: -.6585 p<0.005
<b>ADAS 7</b>			r: -.7001 p<0.001
<b>ADAS 8</b>			r: -.7497 p<0.001
<b>ADAS 9</b>		r: .6758 p<0.001	r: -.6813 p<0.001
<b>ADAS 10</b>			
<b>ADAS 11</b>		r: .7039 p<0.001	r: -.6264 p<0.005
<b>MEC</b>		r: -.7891 p<0.001	

Tabla 25. Correlaciones entre el Behave-AD, el MEC, el ADAS-cog, la GDS y el tratamiento antipsicótico.

	BHAD T	BHAD A	BHAD B	BHAD C	BHAD D	BHAD E	BHAD F	BHAD G
<b>ADASCOG</b>								
<b>ADAS 1</b>								
<b>ADAS 2</b>								
<b>ADAS 3</b>								
<b>ADAS 4</b>								
<b>ADAS 5</b>								r: .6761 p<0.001
<b>ADAS 6</b>	r: .5842 p<0.01							
<b>ADAS 7</b>	r: .6997 p<0.001							
<b>ADAS 8</b>								
<b>ADAS 9</b>								
<b>ADAS 10</b>								
<b>ADAS 11</b>								
<b>MEC</b>	r: -.6015 p<0.01							
<b>GDS</b>								
<b>CLÁSICOS</b>								r: .7172 p<0.001
<b>ATÍPICOS</b>		r: .6665 p<0.005						

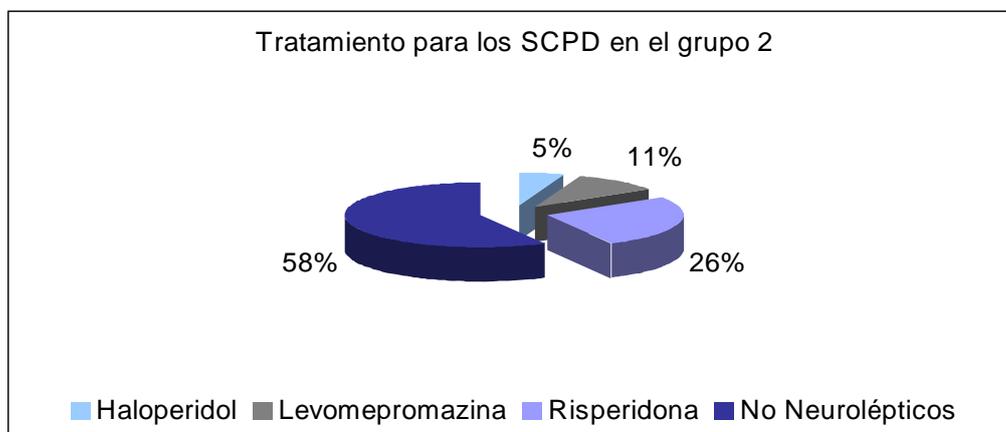
Además se observaron correlaciones significativas entre algunos de los ítems del Behave-AD, que reflejarían la relación entre síntomas psicológicos y síntomas conductuales (tabla 26).

Tabla 26. Correlaciones entre los SCPD valorados con el Behave-AD.

	BHAD A	BHAD B	BHAD C	BHAD D	BHAD E	BHAD F	BHAD G
BHAD A			r: .9278 p<0.001	r: .8794 p<0.001			
BHAD B							
BHAD C				r: .7738 p<0.001			
BHAD D						r: .7001 p<0.001	
BHAD E							
BHAD F							

Un dato de gran relevancia lo constituye el hecho de que de los 17 pacientes del grupo 1 que finalizaron el estudio, tan sólo 1 recibía tratamiento con neurolépticos (concretamente Risperidona), mientras que, de los 19 integrantes del grupo 2, 8 eran tratados en el momento de la valoración final con medicación antipsicótica (1 con Haloperidol, 2 con Levomepromazina y 5 con Risperidona) (Figura 7).

Figura 7. Tratamiento neuroléptico de los enfermos del grupo 2.



Las figuras 8 y 9 muestran la distribución de las puntuaciones totales del ADAS-cog en los grupos 1 y 2 respectivamente.

Figura 8. Distribución de las puntuaciones del ADAS-cog en las evaluaciones basal y final del grupo 1.

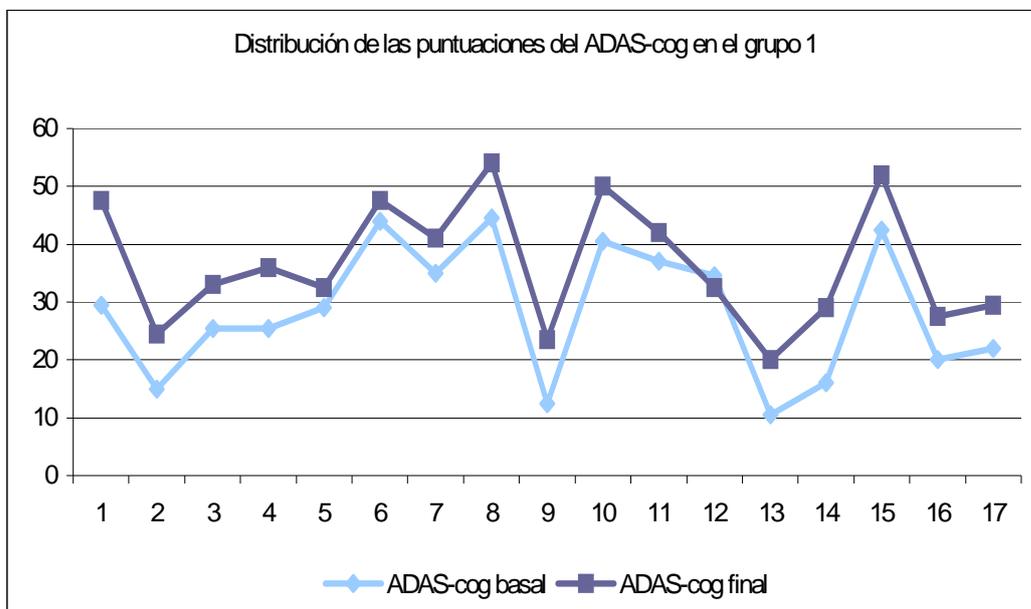
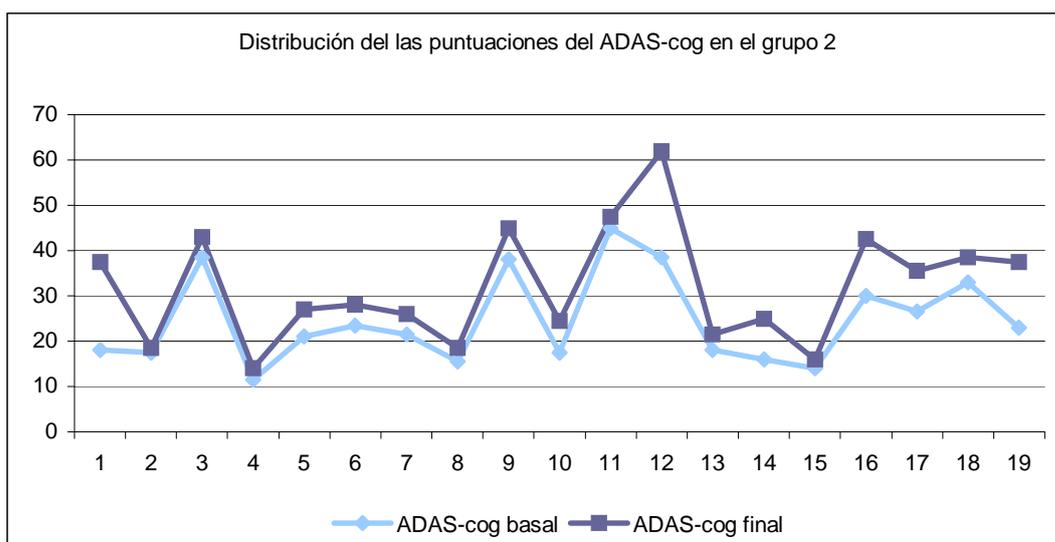


Figura 9. Distribución de las puntuaciones del ADAS-cog en las evaluaciones basal y final del grupo 2.



## V. DISCUSIÓN

El Behave-AD evalúa 4 categorías de síntomas psicológicos (ideas delirantes/paranoides, alucinaciones, trastornos afectivos, ansiedad/fobia) y 3 categorías de síntomas conductuales (actividad anómala, agresividad y trastornos de ritmo diurno) (294). Esta perspectiva es adecuada y útil para la valoración psicológica y conductual general del paciente con EA propuesta por nuestro estudio, aunque podría limitar el despistaje de algunos síntomas como los errores de identificación, la deambulación o la apatía.

Los resultados de la 1ª parte del estudio prospectivo muestran cómo de los síntomas psicológicos, el de mayor prevalencia en el grupo total de pacientes (n= 118) lo constituyen los trastornos afectivos, presentes en 1 de cada 3 enfermos con EA, seguido de cerca por ansiedad/fobia (27%) y, en menor medida, lo que podría constituir el síndrome psicótico de la EA (168), es decir, la presencia de ideas delirantes/paranoides en 1 de cada 4 enfermos de la muestra, y de alucinaciones en algo más del 12% de los pacientes.

En cuanto a severidad, los síntomas psicológicos fueron relativamente poco importantes, con valores medios discretos, destacando la moderada severidad de los síntomas afectivos, y la escasa severidad de las alucinaciones.

Al referirnos a los síntomas conductuales, el de mayor prevalencia fue la agresividad, presente en más del 40% de los enfermos, los trastornos de ritmo diurno se manifestaron en 1 de cada 3 enfermos, y la actividad anómala en 1 de cada 5 pacientes. La severidad fue moderada en el ítem agresividad y leve en el resto de los ítems.

Numerosos estudios sugieren una elevada prevalencia para los SCPD durante el curso de la EA (140-190).

En un estudio sobre una muestra de 50 pacientes con EA, Mega y cols. (296) hallaron que el 88% de los enfermos presentaban algún SCPD. La prevalencia por síntomas valorados mediante el Neuropsychiatric Inventory fue la siguiente: 72% apatía, 60% agitación, 48% ansiedad, 42% irritabilidad, 38% comportamiento motor aberrante y disforia, 36% desinhibición, 22% delirios, 10% alucinaciones y 8% euforia.

Katz y cols., por una parte, y De Deyn y cols., por otra, (215, 297) objetivaron una prevalencia muy similar de SCPD en la evaluación basal de los enfermos incluídos en sendos ensayos clínicos. En pacientes con nivel cognitivo parejo residentes en Norteamérica, Canadá y Europa, tomando como herramienta de evaluación el Behave-AD, observaron que el síntoma de mayor prevalencia era la agresividad (próxima al 60%), la actividad anómala se presentó en el 35% de los casos, y los trastornos de ritmos diurnos ocurrieron en un 24% de los enfermos. De los síntomas psicológicos, el más frecuente fueron los delirios (17%), los trastornos afectivos (16%), la ansiedad (15%) y, finalmente, las alucinaciones en el 7% de los casos.

En un reciente estudio, Lyketsos y cols. (298) objetivaron que el 80% de los pacientes con demencia presentaban síntomas neuropsiquiátricos en la evolución de la enfermedad y, al menos, el 60% lo hicieran en el mes previo a la inclusión en su estudio. La apatía fue el síntoma de mayor prevalencia y severidad, seguido de la depresión, la agitación, la irritabilidad y los trastornos del sueño.

En su muestra, los síntomas tenían gran repercusión clínica debido a que en más del 50% de los pacientes la severidad era relevante, y a que la mayoría de los enfermos sintomáticos mostraban 2 ó más SCPD. El estudio no evidenció

diferencias significativas entre los pacientes con EA (n= 258) y otros tipos de demencia (n= 104).

En nuestro medio, el estudio de Vilalta-Franch y cols. (299) de validación del NPI, evidenció la siguiente frecuencia para los SCPD, apatía/indiferencia (56%), irritabilidad (38%), depresión/disforia (35%), conducta motriz anómala (30%), agitación (29%), ansiedad (27%), desinhibición (24%), ideas delirantes (19%), alucinaciones (14%) y euforia (3%).

Se han postulado diversas hipótesis para explicar las diferencias en la epidemiología de los SCPD en los distintos estudios.

En primer lugar, los criterios de inclusión y los criterios diagnósticos no son homogéneos, pues permiten la participación de enfermos en diferentes estadios de enfermedad. Además, la edad y el sexo son factores que podrían influir, pues se ha referido que los síntomas psicóticos podrían ser más prevalentes en el sexo masculino y en los pacientes de más edad. También, la EA de inicio precoz se ha relacionado con una sintomatología psiquiátrica más florida. Sin duda el tamaño de la muestra, el que ésta sea o no representativa, el lugar de residencia habitual del paciente (comunidad o instituciones) y los factores ambientales, son aspectos a tener presentes (140, 149, 171, 296, 300).

Por otra parte, la heterogeneidad de las herramientas de evaluación podría condicionar los resultados, pues las distintas escalas, aunque validadas y sensibles, presentan diferentes grados de especificidad y, están influenciadas por el grado de entrenamiento del examinador. No podemos olvidar tampoco, el hecho de que en las 2 escalas más ampliamente empleadas, Behave-AD y NPI, los conceptos semiológicos no sólo no son superponibles, sino que para algunos ítems son realmente antagónicos (especialmente en el caso de la apatía, la

agresividad, o la agitación). Un condicionante habitual lo constituye el hecho de que el informante es el cuidador del paciente que puede sesgar la información (296-299). Tampoco es frecuente encontrar estudios de prevalencia en los que se refiera el tratamiento psicofarmacológico.

Aunque probablemente el hecho que más condicione la prevalencia de los SCPD sea el nivel de preservación de las funciones cognoscitivas (301).

Entendemos que nuestra muestra es homogénea al incluir pacientes de características similares y funciones cognitivas relativamente preservadas, aunque esta última condición podría haber reducido la prevalencia de los SCPD (asociados habitualmente a niveles de deterioro moderado-grave) en nuestros enfermos.

Además, la concepción naturalística de nuestro estudio confiere relevancia a los datos pues resulta ecológico al incluir enfermos sin selección terapéutica, sobre todo si los comparamos con los ensayos controlados doble ciego que incluyen pacientes muy homogéneos pero potencialmente sesgados, debido a la exigencia de los criterios, y que no suelen presentarse habitualmente en la práctica clínica (302, 303).

A nuestro parecer, la condición que más podría haber influido en la prevalencia de los síntomas ha sido el tratamiento farmacológico, pues no se limitó en ningún momento, y fue de la mayor heterogeneidad hasta la segunda fase del trabajo, cuyos hallazgos se comentarán posteriormente.

Las relaciones entre los diferentes SCPD han sido ampliamente descritas (95, 129, 130), siendo un importante elemento de valoración, pero los resultados de los diferentes trabajos no ofrecen datos concluyentes. Así, Gormley y cols.

(304), encontraron que un 34% y un 11% de los pacientes de su muestra presentaban respectivamente delirios y alucinaciones, pero no hallaron diferencias significativas en la prevalencia de los síntomas psicóticos entre los pacientes con o sin depresión. Harwood y cols. (146) encontraron que las modificaciones en el insight se relacionaban con los síntomas depresivos y de ansiedad que ocurren en pacientes con EA pero no con los síntomas psicóticos. Garre-Olmo y cols. (305) relacionaron la presencia de síntomas afectivos y factores externos como la carga del cuidador y los niveles de ansiedad.

Otros autores relacionan las alucinaciones con la actividad delirante, los trastornos motores, la agitación y la agresividad (306). Mega y cols. (296) evidenciaron que algunos síntomas se correlacionaban entre sí. La irritabilidad se relacionaba positivamente con la agitación, la disforia y la desinhibición; mientras que la apatía lo hacía con el comportamiento motor aberrante, y la ansiedad con la disforia. Deutsch y cols. (307), en una muestra de 170 enfermos con EA, objetivaron una prevalencia del 43.5% para los delirios, del 30% para los errores de identificación, y del 23.5% para las alucinaciones. Además, 50 (29.6%) de los enfermos habían mostrado conductas agresivas durante el estudio. De ellos, el 60% había presentado delirios, el 42% errores de identificación, y el 34% alucinaciones.

También se relacionaron las diferentes conductas de agitación entre sí y con los síntomas psicológicos, llegando a postularse la posibilidad de que existan formas diferentes de EA en función de la presentación o no de los SCPD (168, 308).

En cuanto a la co-existencia de diferentes síntomas psicológicos y conductuales, nuestro estudio mostró una relación estrecha entre la presencia de ideas delirantes/paranoides y manifestaciones conductuales como agresividad y

actividad anómala, y menos estrecha con las alucinaciones, los trastornos afectivos y la ansiedad, lo que es consistente con estudios previos (306, 307), a pesar del diferente status cognitivo de los enfermos de nuestra muestra, con un nivel de preservación de funciones claramente superior al de la mayoría de los estudios revisados. La alucinaciones se relacionaron especialmente con la actividad anómala y con la ansiedad, pero también con los trastornos afectivos y con la agresividad. Estos resultados parecen conferir valor predictivo sobre conductas hostiles a los síntomas psicóticos en nuestros enfermos.

Desde la perspectiva conductual, la actividad anómala se relacionó con la agresividad y con la ansiedad. La agresividad se correlacionó también, con los trastornos del ritmo diurno, con los trastornos afectivos y con la ansiedad. Esta observación estaría en consonancia con estudios previos en los que se hipotetiza en torno a que la agitación podría suponer la expresión de un trastorno de ansiedad generalizada en los enfermos con demencia (309).

La observación de que, en la muestra de pacientes, la actividad anómala se correlacionase con la agresividad pero no con el trastorno de ritmo diurno ni con los trastornos afectivos podría estar relacionado con una relativamente alta tasa de enfermos en los que la apatía estuviese presente y para cuya identificación el Behave-AD no fuese especialmente sensible.

Un punto de discusión que nuestro estudio no permite objetivar es la correlación etiopatogénica de los SCPD, que han sido relacionados con factores genéticos y explicados en base a modificaciones neuropatológicas, neurometabólicas y neuroquímicas (72, 91, 169, 170, 298, 308), presumiblemente acentuados por factores ambientales (123, 185, 191, 309).

A pesar de que la muestra estuvo formada por pacientes con una media de edad elevada, su función cognoscitiva general evaluada con el MEC y el ADAS-cog resultó relativamente preservada.

La puntuación media del MEC se situó en límites de lo que habitualmente se considera punto de corte (26 puntos), lo que unido a rangos de 10 a 35 puntos, podría poner en tela de juicio la fiabilidad del diagnóstico de EA.

En este sentido se interpretaron los criterios de inclusión desde una perspectiva amplia por varias razones. En primer lugar, el MEC es un buen test de despistaje de deterioro cognitivo, pero en ningún caso permite discriminar absolutamente síntomas muy precoces en una enfermedad de manifestaciones tan heterogéneas como la EA, dado que su especificidad es limitada (278). En segundo lugar, se ha considerado necesaria una reconceptualización de los criterios diagnósticos en la EA al amparo de los recientes descubrimientos etiopatogénicos, diagnósticos y de neuroimagen (existen diferentes propuestas de criterios más específicos para el despistaje de síntomas incipientes de la EA) (24), que ayuden a limitar las observaciones que postulan un retardo en el diagnóstico de la EA próximo a los 2 años (270). En 3º lugar valoramos como una oportunidad el hecho de que alguno de los enfermos que puntuaba 35 en el MEC recibía tratamiento con IACE, en el sentido de poder realizar un seguimiento longitudinal a 12 meses y realizar una confirmación diagnóstica transcurrido ese período.

Por lo que respecta al ADAS-cog, la muestra alcanzó una puntuación media superponible a un nivel de deterioro cognoscitivo general leve-moderado. Sin embargo, el hecho de que destacasen las puntuaciones medias en las 3 pruebas que evalúan la función mnésica, recuerdo de la prueba de instrucciones, tarea de recuerdo de palabras y tarea de reconocimiento de

palabras, que podrían corresponderse con un nivel de severidad moderado-alto, permitiría inferir que un elevado porcentaje de los pacientes se encontraban en fases incipientes de la enfermedad, dado que, con frecuencia son las funciones inicialmente afectadas en la EA.

Aunque otras funciones como las correspondientes a los ítems dificultad en el discurso espontáneo y praxis constructiva también alcanzaron puntuaciones relevantes.

A nuestro juicio, dan validez a los resultados del estudio los altos índices de correlación observados entre el ADAS-cog (y sus ítems) y el MEC, así como los alcanzados entre ambos y la GDS, lo que significaría que el deterioro cognitivo sería mayor en aquellos pacientes con una demencia más evolucionada, lo que ha sido repetidamente observado (111-114, 288, 310).

En este sentido, Gómez y cols. (284) encontraron correlaciones significativas entre el MEC, el ADAS-cog y la GDS, en una muestra de enfermos con EA y, específicamente, hallaron correlaciones positivas entre la subescala de memoria del ADAS-cog y la GDS, y negativas entre dicha subescala y el MEC. Estos hallazgos han sido replicados en nuestro estudio.

Otro de los aspectos frecuentemente objeto de discusión cuando nos referimos a la EA, es la repercusión que los síntomas conductuales y psicológicos tienen en la evolución de la enfermedad.

La presencia de SCPD se correlacionó con un mayor deterioro cognitivo en los enfermos de nuestro estudio. Esto se objetivó fundamentalmente con los ítems agresividad y actividad anómala del Behave-AD que parecieron afectar a los ítems de lenguaje, memoria, orientación y praxis ideacional del ADAS-cog, lo

que podría deberse a la propia evolución natural de la enfermedad (que afecta precozmente a funciones como memoria y lenguaje), acentuado por las dificultades para lograr adecuados niveles de colaboración ocasionados por el déficit atencional de una parte de los enfermos que presentan SCPD.

Sin embargo no encontramos relación entre el deterioro cognitivo medido con el MEC y el ADAS-cog y el ítem depresión del Behave-AD.

Las observaciones precedentes están de acuerdo con la gran mayoría de los estudios que relacionan la presencia de síntomas neuropsiquiátricos con la aceleración cognitiva y funcional de la EA (294, 311, 312).

Kuzis y cols. (313) en un estudio con 133 pacientes con EA, objetivaron que la apatía se relacionaba con menor rendimiento cognitivo en tareas de denominación, fluencia verbal y memoria verbal. Aquellos pacientes en quienes se asociaban la apatía y la depresión mostraban dificultades significativas en las pruebas de pensamiento abstracto. Sin embargo la sintomatología depresiva sin asociación con la apatía no parecía incidir en un deterioro cognitivo mayor. Datos similares obtuvieron Arkin y cols. (147) que no hallaron correlación entre insigth, depresión, deterioro cognitivo y déficit funcional.

Por otro lado, Hirono y cols. (308) observaron una prevalencia del 51.8% en la actividad delirante y del 10.5% para las alucinaciones en una muestra de 228 pacientes con EA, que se relacionaban con factores como la edad avanzada, la duración de la enfermedad o el déficit cognitivo general evaluado con el MMSE de Folstein. Resultados también referidos por Hope y su grupo en diferentes estudios (123, 129, 130). Además, las conductas agresivas verbales y no verbales parecen correlacionarse con el declinar cognitivo (314).

Sin embargo, no parece que la relación del deterioro cognitivo con todos los SCPD tenga un perfil evolutivo ascendente (315). Mega y cols. (296) objetivaron que la mayoría de los síntomas incrementaban su prevalencia a medida que aumentaba la severidad de la demencia, excepto las alucinaciones cuya frecuencia disminuyó en el grupo de demencia severa en comparación al grupo de enfermos con demencia moderada. El mismo estudio mostró como la frecuencia era significativamente mayor en los pacientes con demencia severa respecto a quienes presentaban una demencia leve. Además, la severidad era significativamente más elevada en los enfermos con demencia severa al compararlos con los pacientes en fase leve y moderada, todo ello en base a las puntuaciones totales del NPI.

Paulsen y cols. (316) en un estudio de incidencia del síndrome psicótico en la EA, encontraron que la incidencia acumulada de delirios y alucinaciones alcanzaba el 51.3% a los 4 años, con incrementos anuales que llegaban al 20.1%, 36.1%, 49.5% y 51.3% (1º a 4º año), lo que suponía que el 95% de los enfermos mostraron síntomas psicóticos. Además el estudio evidenció que el déficit cognitivo basal y el declinar cognitivo eran predictivos de alucinaciones y delirios, acentuados en presencia de trastornos motrices de tipo parkinsoniano. Postularon, también, que la presencia de síntomas psicóticos tendría origen en los lóbulos frontales del cerebro, dado que se asociaban a disfunciones en la fluencia verbal, la construcción y la atención, hallazgo consistente con estudios previos que plantean que los enfermos con un patrón de hipofrontalidad son susceptibles de un declinar cognitivo acelerado y de presencia de psicosis (317).

En este sentido Alberca y cols. (301) en una muestra de 147 enfermos con EA que no seguían tratamiento con antipsicóticos, observaron una relación directa entre la sintomatología psicótica de baja intensidad y el deterioro cognitivo y

funcional, hipotetizando que la prevalencia de las manifestaciones psicóticas es constante para un mismo grado de demencia, constituyendo un marcador del momento evolutivo al que ha llegado la demencia. Consideran que las alucinaciones son un fenómeno tardío lo que justificaría la baja prevalencia, sin descartar factores de susceptibilidad individual que impliquen una participación temprana de los sistemas aminérgicos.

De ser ciertas esta hipótesis, estaría por esclarecer si la asociación entre los trastornos del lenguaje y las alucinaciones impediría que los enfermos que las presentan estén en condiciones de manifestarlas, cuando alcanzan fases avanzadas de la EA, así como la influencia de los cuidadores en la valoración de las mismas.

En Galicia, Gómez y cols. (318) estudiaron las relaciones entre SCPD, nivel cognitivo y estadio de la enfermedad en 173 enfermos residentes en la comunidad, que presentaban diagnósticos de EA, demencia mixta y demencia vascular. El estudio mostró una prevalencia ascendente de los SCPD (valorada mediante el Behave-AD y el subtest no cognitivo del ADAS) a medida que el deterioro funcional (estadio FAST) y cognitivo se incrementaban (puntuaciones de MMSE y ADAS-cog). En concreto, el 35.08% de los enfermos presentaban delirios, que pasaban de una prevalencia del 20% en niveles de deterioro leve al 57% en los enfermos con deterioro severo; mientras que las alucinaciones estaban presentes en el 18.12% de los enfermos con una variación según estadio del 6.67% al 43.75%. Además el incremento de las manifestaciones psicóticas se acompañaba de incremento en otros síntomas psicológicos (ansiedad y depresión) y en las manifestaciones conductuales (conducta motora y agresividad, entre otras).

Algunos autores consideran que, independientemente de que la EA curse en fases, existirían diversos subtipos (benigno, mioclónico, extrapiramidal, típico) que explicarían la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad (319). Siguiendo este esquema, Mangone y cols. (320) encontraron que el 37% de los enfermos de su muestra se correspondían con la forma típica de la EA, el 31% con la extrapiramidal, el 15% con la benigna, el 9% representaban una forma extrapiramidal inducida por psicofármacos, y el 8% pertenecían al tipo mioclónico. Objetivaron también cómo los enfermos con SCPD presentaban peores puntajes en el MMSE. Además, las pruebas de aprendizaje verbal, flexibilidad cognitiva y atención, construcción y función visuoespacial, predecían las ideas delirantes y la agitación, aspecto éste que no lograban las pruebas cognitivas globales. La aparición precoz de síntomas psicóticos estaría relacionada con la afectación de estructuras frontales y se podría considerar un marcador pronóstico del declinar cognitivo acelerado y un incremento en la presencia de signos extrapiramidales y mioclonías.

Los resultados del presente trabajo están condicionados por su metodología (estudio abierto, prospectivo y naturalístico) que permitía la inclusión de enfermos tratados con diferentes fármacos. Así, nos parece de interés el hecho de que más del 30% de los 118 pacientes recibiesen tratamiento neuroléptico al inicio de la investigación, a dosis altamente variables, mientras que sólo el 20% eran tratados con IACE.

Este dato pone de relieve una concepción más sintomática que etiopatogénica en las tendencias de afrontamiento terapéutico de la EA en nuestro medio, a pesar de las recomendaciones de diferentes instituciones y organismos en el sentido de iniciar el tratamiento con IACE precozmente (321-323).

Obviamente, esta circunstancia debiera influir significativamente en la prevalencia de los síntomas, en la disminución de la severidad de las manifestaciones conductuales y psicológicas de los enfermos, y en las correlaciones internas y externas.

En el estudio hemos observado una relación positiva entre la presencia de síntomas psicóticos positivos (delirios y alucinaciones) y síntomas conductuales (agresividad y actividad anómala) y la prescripción de fármacos antipsicóticos atípicos (APSA), sin que el ítem trastornos afectivos se relacionase con el tratamiento con APSA, lo que parece confirmar el empleo de tales fármacos como terapéutica de elección en los síntomas positivos del sd. psicótico y en el control conductual de la EA, más que en el control de los síntomas afectivos, aún teniendo en cuenta su eficacia en el control de los síntomas negativos (100, 215, 297).

La presencia de tratamiento neuroléptico (clásicos y atípicos) se correlacionó con un mayor déficit en algunas funciones cognitivas, especialmente en comprensión de lenguaje hablado, dificultad de discurso espontáneo y en el recuerdo de la prueba de instrucciones (para los antipsicóticos clásicos) y en los ítems siguiendo comandos, praxis constructiva, orientación y tarea de reconocimiento de palabras para los APSA, que obedecería a la heterogeneidad de las manifestaciones de la EA (que hacen preciso frecuentemente el tratamiento antipsicótico), o a los efectos extrapiramidales y anticolinérgicos propios de los neurolépticos, lo que había sido previamente descrito (324, 325).

La fase 2 del estudio valoró las manifestaciones clínicas de la progresión de la EA en una muestra de 36 enfermos, estableciéndose 2 grupos en función del tratamiento con el IACE Donepezilo en dosis de 10 mgrs/día (n= 17) o no (n= 19).

La edad media de los enfermos incluídos en el grupo 1 (Donepezilo) fue menor que la de los pertenecientes al grupo 2 (no Donepezilo) sin que existiesen diferencias significativas. Esta circunstancia no pareció afectar a las puntuaciones del MEC ni a las del ADAS-cog que mostraron un mayor déficit (no significativo) en el 1º de los grupos en el registro basal. También el grupo 1 mostró un déficit superior en la mayoría de los ítems del ADAS-cog, excepto en comprensión de lenguaje hablado y dificultad en el discurso espontáneo en las que destacó el grupo 2.

De igual manera el grupo 1 representaba a un conjunto de enfermos de estadio más evolucionado que los del grupo 2.

Sin embargo, al observar los SCPD al inicio del estudio, se vio cómo eran más frecuentes y más severos en el grupo que no era tratado con Donepezilo.

De los síntomas psicológicos, la prevalencia en el grupo 1 (Donepezilo) fue mayor para la ansiedad, los trastornos afectivos y las ideas delirantes/paranoides, y de poca relevancia para las alucinaciones. Los enfermos del grupo 2 mostraron una mayor prevalencia (y mayor severidad) de ideas delirantes y trastornos afectivos, pero se mostraron menos ansiosos y sin alucinaciones.

El grupo 1 presentó una elevada prevalencia de alteraciones conductuales, concretamente mostraron agresividad más enfermos que en el grupo 2, asociado a una mayor severidad del síntoma. Sin embargo el trastorno de ritmo diurno y la actividad anómala fueron mayores en el grupo 2. En ambos grupos fue elevada la co-morbilidad entre los SCPD.

La prevalencia de SCPD en la evaluación basal del estudio de seguimiento a 12 meses se sitúa en límites de los reportados por otros autores, aún teniendo en cuenta que la situación cognitiva de nuestros pacientes refleja un deterioro leve-moderado, mientras lo habitual es incluir enfermos en estadios más avanzados. Nuestros hallazgos parecen poner en discusión las observaciones que sugieren la asociación entre alta prevalencia de manifestaciones neuropsiquiátricas y deterioro cognitivo y funcional (300-318).

En cualquier caso no se evidenciaron diferencias significativas entre los grupos 1 y 2 en el registro basal en ninguno de los parámetros principales de valoración. Lo que si se observaron fueron modificaciones en la prevalencia de alguno de los SCPD en relación a nuestros resultados de la 1ª parte del estudio, que creemos confirman la hipótesis de que los criterios de selección son un factor clave en los estudios de prevalencia.

La progresión de la enfermedad a los 12 meses fue evaluada por comparación de las puntuaciones de las escalas protocolizadas, entre ambos grupos y por comparación intra-grupo.

Es necesario aclarar previamente que la progresión de la EA objetivable clínicamente, depende en esencia de 2 factores, el primero de ellos relacionado con la evolución y el devenir natural de la enfermedad (heterogéneo pero progresivo) ocasionado por los mecanismos patofisiológicos ya descritos; el segundo exógeno, relacionado con factores como la actitud terapéutica, que parece modificar de forma parcial la fisiopatología de la enfermedad.

Los estudios sobre la evolución natural de la EA no son concluyentes. Se ha sugerido un modelo basado en la existencia de estadios en los que las diferencias cognoscitivas se relacionarían con momentos evolutivos distintos y

con la gravedad de la enfermedad (113, 114). Otros autores defienden la existencia de subgrupos en la EA cuya variabilidad estaría marcada por el patrón de inicio de la demencia en lo cognoscitivo y lo conductual, lo que explicaría la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas (326).

En los enfermos de nuestro estudio, los resultados de las valoraciones al final mostraron una evolución de la EA similar en los 2 grupos de pacientes, en lo que se refiere a funciones cognoscitivas generales y evolución de la EA, ya que tan sólo el ítem siguiendo comandos, que evalúa la relación entre la capacidad de comprensión verbal y la puesta en práctica de órdenes verbales, diferenció ambos grupos.

La comparación intra-grupo permitió objetivar como nuestros resultados son similares a los descritos previamente que sugieren un incremento de 9 puntos en la subescala cognitiva del ADAS en pacientes no tratados (284), y un decremento de entre 1.87 a 4.2 en el MMSE (327), o de hasta 5.3 en el MEC después de un año (328).

Así, en el grupo 1 la progresión cognitiva de la EA se expresó en una pérdida de 3.88 puntos en el MEC y un incremento total del ADAS-cog de 8.14 puntos. El grupo 2 experimentó una variación en los puntajes de 3.92 (negativo) y 7.55 respectivamente para el MEC y el ADAS-cog. Además, de las funciones cognitivas examinadas, las más afectadas por la evolución de la EA en los enfermos del grupo 1 fueron la memoria y el lenguaje mientras en el grupo 2 lo fueron el reconocimiento de palabras, la orientación y la comprensión del lenguaje hablado. Esta evolución clínica reforzaría la impresión diagnóstica inicial.

En este sentido Tellería-Díaz y cols. (329) refieren que la mayoría de los pacientes incluidos en un estudio longitudinal sobre la EA, evolucionaron en alguno de los ítems del MMSE a los 2 años. Específicamente, el 70.7% progresó en el ítem orientación, el 46.3% lo hizo en memoria inmediata, un 14.6% en atención y cálculo, el 48.8% en memoria de evocación y un 61% para lenguaje-copia.

Por otro lado los trabajos de Fisher y su grupo (326) hablan de la existencia de tres patrones generales de deterioro cognoscitivo relacionados con diferencias en la afectación neuropatológica; el primero se denominaría EA global, en donde existiría una afectación bilateral y simétrica de los hemisferios cerebrales que progresaría desde áreas posteriores y conllevaría un deterioro neuropsicológico global; el segundo sería la EA derecha, iniciado por afectación asimétrica del lóbulo derecho del cerebro asociado a un déficit mayor en tareas visuoespaciales y visuoespaciales; finalmente, un tercer grupo se denominaría EA izquierda relacionada con un patrón de inicio asimétrico en áreas izquierdas que implicaría afectación de funciones relacionadas con el lenguaje. Estudios posteriores con tomografía de emisión positrónica (PET) parecen confirmar esta hipótesis (330). Recientemente, Jódar-Vicente ha sugerido que la forma de inicio de la enfermedad determinará la evolución de las funciones cognitivas de los pacientes con las lógicas repercusiones predictivas y de respuesta terapéutica (331).

De la validez de los resultados del estudio dan muestra las correlaciones existentes entre la puntuación total del ADAS-cog y el MEC en los 2 grupos de enfermos.

Los hallazgos de la progresión cognitiva se vieron reflejados en un incremento medio significativo de 0.5 puntos (con variabilidad individual en ambos grupos)

en el estadiaje de la EA medido con la GDS y, refrendados por las correlaciones existentes entre la función cognitiva general y el estadiaje de la enfermedad, con nivel de significación similar a estudios previos (283-285).

Sin embargo, algunos autores sugieren una evolución muy heterogénea de los pacientes con EA. Morris y Rubin (332) observaron cómo un 50% de los pacientes con EA ligera progresaban a formas moderada o severa en los primeros 15 meses de la enfermedad, y como solamente un 20% de los enfermos se mantenían en EA ligera después de 3 años. Otros investigadores, como Berg (333) sugieren que un 50% de los casos de EA ligera permanecen en el mismo estadio tras un año de evolución, un 38% progresan a fase moderada y un 12% lo hacen a estadios severos. Mientras que el grupo de Tellería (329), empleando como herramienta de estadiaje la CDR (111), observaron cómo después de 2 años un 34.2% de los casos había evolucionado hacia la forma moderada de demencia, un 12.2% de los enfermos lo había hecho hacia la severa, un 17% de los casos permanecía cómo demencia cuestionable, un 29.3% eran clasificados como demencia ligera, y un 7.3% eran reclasificados hacia la normalidad.

La literatura sugiere diversas explicaciones para estos hallazgos, algunas habituales relacionadas con sesgos metodológicos, otras a nuestro juicio muy convincentes, como el hecho de que la evolución de la EA desde fases preclínicas a iniciales sea heterogénea y realmente insidiosa, lo cual limitaría la capacidad de los enfermos y sus familiares para percibir los cambios (327), contribuyendo a explicar el retraso en el diagnóstico (270).

La evolución de la EA ha intentado modificarse desde diferentes estrategias terapéuticas, desde perspectivas farmacológicas y no farmacológicas.

La introducción de los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) abrió interesantes expectativas en el sentido de modificar la expresión clínica de la EA. Los IACE comercializados hasta la fecha, Tacrina, Donepezilo, Rivastigmina y Galantamina, han mostrado una eficacia variable en el control de los diferentes síntomas que acontecen en la EA (disminución de 2 ó 3 puntos en el ADAS-cog, frente a los 5 ó 6 puntos de elevación en los pacientes tratados con placebo a los 6 meses; incremento en la puntuación del MMSE de 1 ó 2 puntos frente al descenso de 4 ó 5 puntos de los enfermos con placebo a los 6 meses), constituyendo un tratamiento contrastado en ensayos clínicos y sugerido por organismos nacionales e internacionales (321-323).

Donepezilo es una piperidina, inhibidor reversible y selectivo de la acetilcolinesterasa que ha mostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas de la EA (334-336).

Feldman y cols. (337) en un estudio a 24 semanas constataron una diferencia media significativa de 1.79 puntos en el MMSE de los enfermos tratados con donepezilo frente a quienes recibieron placebo. Además, el grupo tratado incrementaba su puntuación mientras el grupo no tratado disminuía la puntuación media. La mejoría en el MMSE fue objetivada en la evaluación funcional, la impresión clínica y la valoración neuroconductual.

En un estudio naturalístico, de 18 meses de duración, Matthews y cols. (338) observaron un incremento significativo en las puntuaciones del MMSE de 0.96 durante los 3 primeros meses de tratamiento. El 24% de los enfermos mostraron un incremento superior a 3 puntos, en el 56% de los casos se incrementó la puntuación. El cambio medio a los 12 meses fue de 1.5 puntos (no significativo), y en los enfermos que siguieron el tratamiento hasta los 18 meses llegó a los 2.5 puntos. La investigación del grupo de Matthews mostró

una disminución en la puntuación del ADAS-cog de 1.07 a los 3 meses, período en el que un 39% de los enfermos mejoraron su puntuación por encima de los 4 puntos de media, y el 17% superaron los 7 puntos. La mejoría se mantuvo durante 6 meses, pero en las evaluaciones a 9 y 12 meses se produjo un incremento de 0.42 y 0.33 que alcanzó significación estadística.

La hipótesis que explicaría los resultados precedentes consistiría en la existencia de pacientes respondedores al tratamiento que serían los que se beneficiarían de la eficacia del mismo, frente a los no respondedores (por diversas causas) que tienden al abandono del tratamiento. Añaden, los autores, que este tipo de estudios aportan datos sobre una población enferma en un escenario más real que el selectivo de los ensayos controlados (338).

López-Pousa y cols. (339) investigaron la efectividad de donepezilo en 91 pacientes tratados frente a 84 enfermos con EA que no habían recibido tratamiento anticolinesterásico. Hallaron una variación media de -0.0329 para el grupo tratado, frente a los -2.2976 del grupo no tratado, en el MEC. De la misma manera se modificó el índice de valoración porcentual a los 6 meses (IVP6) pasando de 1.09 a -12.20 respectivamente. Explican los resultados del estudio, en el que se produce una pérdida de rendimiento cognitivo en ambos grupos de enfermos, postulando que los ensayos clínicos en fase II y III seleccionan enfermos de menor edad y con un buen nivel de salud general que se separan de la práctica clínica diaria, lo que desvía la interpretación de los resultados. Sugieren los autores, que el empleo de herramientas neuropsicológicas más específicas, como el ADAS-cog permiten acercarse a los resultados desde una perspectiva más acertada y con mayor sensibilidad al cambio, pudiendo explicar resultados de otros estudios (338).

Datos similares han sido descritos por Bengt Winblad y su grupo (340), quienes objetivaron un deterioro progresivo de funciones cognitivas en 286 pacientes, después de 12 meses de tratamiento doble ciego con donepezilo frente a placebo, en los 2 grupos de enfermos. Hasta el 9º mes se evidenciaba mejoría significativa en la puntuación del MMSE, sin que esto tuviera reflejo en el declinar funcional que era leve. Sin embargo, desde la 24 a la 52 semana, el grupo tratado con donepezilo, se diferenció significativamente del no tratado en cuanto a rendimiento cognitivo, de lo que los autores deducen que el fármaco modifica parcialmente el curso clínico de la EA en el período de estudio.

La evolución clínica de la EA está condicionada, además de por los déficits cognoscitivos, por la presencia de SCPD que modifican sensiblemente la función y dificultan la comprensión del entorno por parte del enfermo (y de los cuidadores y/o familiares). Esto es claro, sin embargo la progresión en el tiempo de los síntomas psiquiátricos no parece que haya sido esclarecida suficientemente. El problema radica en que la gran heterogeneidad del abordaje terapéutico de los SCPD, supone un sesgo inevitable para el estudio, pues no parece posible el mantenimiento de los enfermos sin tratamiento.

Mega y su grupo (296) sugieren que los diferentes síntomas conductuales y psicológicos que ocurren en la EA siguen un patrón altamente irregular si lo comparamos con la progresión del declinar cognitivo, algunos síntomas ocurren en fases muy precoces, otros aparecen en estadios avanzados; algunos -como la apatía- se manifiestan de forma longitudinal con la evolución de la demencia, otros -alucinaciones, desinhibición o delirios- tienden a desaparecer cuando el deterioro cognitivo es acusado, lo que supondría diferencias en cuanto a la fisiopatología de los síntomas, hecho éste, postulado por diferentes investigadores (316, 341).

Haupt y cols. (342) analizaron la ocurrencia y persistencia de SCPD en un estudio de seguimiento a 2 años empleando el Behave-AD, en 60 pacientes con EA leve a severa, a los que realizaron evaluaciones anuales. La prevalencia acumulada (de registro basal a registro final) pasó del 35% al 53% para los delirios, 18% a 35% para alucinaciones, 57% a 78% depresión, 35% a 66% ansiedad, 87% a 100% agitación y, finalmente, de 47% a 74% para la agresividad. También objetivaron que las alucinaciones y los delirios no fueron persistentes, sino que se manifestaron de forma intermitente. Por el contrario, síntomas como la agitación, la depresión y la agresividad mostraron persistencia en el 67%, 33% y 22% de los casos respectivamente. Además observaron que la presencia temprana de alucinaciones se asociaba al riesgo de presentar síntomas conductuales como agitación y agresividad y a un incremento del deterioro funcional.

En un estudio longitudinal, Wilson y cols. (343) analizaron la presencia de alucinaciones y delirios en una cohorte de 410 pacientes enfermos de EA. La puntuación media del MMSE alcanzó los  $18.7 \pm 4.3$  (rango= 11-29). La presencia de alucinaciones se objetivó en el 41% de los enfermos en el registro basal, 39.7% en el segundo, 43.4 en el tercero, 33.6% en el cuarto y del 31.1% al final del estudio. Por lo que a los delirios se refiere, fueron apreciados en el 54.7%, 47.5%, 45.7%, 34.3% y 29.8% respectivamente del primer al quinto registro respectivamente. Además en el período total de estudio, las alucinaciones estuvieron presentes en al menos 1 evaluación en el 69.5% de los casos y los delirios en el 80.2% de los enfermos. Un hallazgo relevante lo constituyó el hecho de que los enfermos con alucinaciones mostrasen un mayor deterioro cognitivo con una puntuación inferior en el MMSE de 1.85 puntos, y que mientras los enfermos sin alucinaciones perdían una media de 3.19 puntos por año, aquellos que presentaban alucinaciones perdían 3.78 puntos, lo que

constituía un 18% de incremento del déficit que resultaba estadísticamente significativo. Sin embargo, los delirios no se asociaron con el declinar cognitivo.

Por lo que a los SCPD se refiere, los resultados del presente trabajo son parcialmente similares a los de Haupt y otros investigadores, pues muestran que, después de 12 meses, se redujo el número de enfermos con SCPD en ambos grupos; sin embargo mientras en el grupo 1 disminuyó la prevalencia y la severidad de la totalidad de síntomas, en el grupo 2 la prevalencia y la severidad de quienes presentaban SCPD, se mantuvieron o se incrementaron en todos los SCPD a excepción del ítem trastornos de ritmo diurno.

El estudio mostró también modificaciones en las relaciones entre SCPD en los 2 grupos de pacientes. Así en el grupo 1 la presencia de actividad delirante se relacionó con la actividad anómala pero no con la agresividad y, esta última, lo hizo de forma muy significativa con la ansiedad. En el grupo 2 se observó una estrecha relación entre delirio, actividad anómala y agresividad y, de ésta, con los trastornos afectivos. Datos similares a los hallados por Arrollo-Anyó y cols (344).

Relevante nos parece el hallazgo de que en el grupo 1 se observase una relación importante entre la actividad anómala y diferentes ítems del ADAS-cog, muy especialmente, los denominados siguiendo comandos, nombrar objetos/dedos, praxis ideacional y capacidad de lenguaje hablado. Así como la relación entre actividad anómala y la GDS.

En el caso del grupo 2 la correlación existió entre la puntuación total del Behave-AD y el MEC. Llama también la atención la relación directa entre los niveles de ansiedad y las dificultades en el ítem siguiendo comandos encontradas en el grupo de pacientes que no eran tratados con Donepezilo.

Los datos precedentes ponen en cuestión nuestros propios hallazgos del estudio de prevalencia (fase 1 del estudio), pues se objetivan sutiles modificaciones, además de no ajustarse absolutamente a los resultados previamente reportados.

Creemos que el factor tratamiento ha sido el elemento clave en los resultados de la investigación, pues podría extrapolarse de ellos la posibilidad de que la estrategia terapéutica adoptada ejercería como factor de modificación de las manifestaciones sintomáticas y funcionales de la EA.

De esta manera, una aportación de nuestro estudio y, dato que consideramos muy relevante, es que mientras los enfermos del grupo 1 eran tratados con donepezilo y, en un solo caso se le añadió Risperidona, los enfermos del grupo 2 no recibían Donepezilo y 8 de ellos eran tratados con neurolépticos en dosificación variable. Este hallazgo significaría que el donepezilo no sólo sería útil en el control de los SCPD, sino que permitiría limitar el empleo de otros fármacos peor tolerados, con más efectos secundarios y de más difícil manejo como los antipsicóticos.

En el estudio del Haupt (342) un 44% de los pacientes con síntomas psicóticos y un 42% de los que mostraron síntomas motores fueron tratados con neurolépticos. Un 32% de los que mostraban manifestaciones depresivas recibieron medicación antidepresiva, lo que sin duda influyó en los resultados.

Observaciones como las previas han sido documentadas en los últimos años al estudiar los efectos que distintos abordajes de tratamiento ejercían sobre la evolución natural de la EA.

Los IACE, en monoterapia o combinados con otros fármacos, ha sido sugeridos, no sólo para el tratamiento de los aspectos cognitivos de la EA, sino también para el abordaje de los SCPD y de las alteraciones funcionales (99, 321, 323, 345, 346).

Mega y cols. (347) en un interesante estudio, objetivaron diferencias significativas en pacientes con EA y SCPD, en función de su respuesta al tratamiento de 2 meses con donepezil. El 41% de los enfermos mejoraron, el 24% empeoraron, mientras el 31% no cambiaron. Los pacientes respondedores al tratamiento con donepezil mostraron diferencias significativas frente a los no respondedores en la evaluación basal en varios ítems del NPI, a saber, delirios, agitación, depresión, ansiedad, apatía, desinhibición e irritabilidad. Se observó que 5 ítems se modificaron significativamente desde la exploración basal, mejorando la puntuación en los respondedores y empeorando en los que no respondieron al tratamiento, concretamente, delirios, agitación, ansiedad, desinhibición e irritabilidad. En su estudio no se evidenció cambio significativo en las funciones cognitivas. Sugieren los autores que la condición de respondedor/no respondedor al tratamiento con IACE podría estar relacionada con defectos de perfusión en regiones orbitofrontales.

Weiner y cols. (348) observaron una mejoría significativa en los síntomas cognitivos, emocionales y conductuales a los 3 meses de inicio del tratamiento con donepezilo, que retornaban a la línea base después de 12 meses de tratamiento, lo que había sido también descrito por Matthews y cols. (338), y por Barak y su grupo (349).

J.L. Cummings en un trabajo reciente (350) observó el efecto beneficioso del tratamiento con donepezil en diversos SCPD, como ciertos tipos de agresividad y agitación. Además de confirmar el potencial efecto psicotrópico de los IACE,

objetivó una disminución significativa en el uso de fármacos con efecto sedativo.

La eficacia de los IACE en el tratamiento de los SCPD estaría relacionada, según los diferentes autores, con un potencial efecto modulador sobre el funcionamiento de otros neurotransmisores implicados en las manifestaciones clínicas como la dopamina, las monoaminas o la serotonina (91, 338, 349).

Aunque las características de nuestro estudio impiden conjeturas en este sentido, los resultados permitirían reforzar el papel de la hipótesis colinérgica en la génesis (y el tratamiento) de los SCPD.

La opción terapéutica más al uso para el control de los SCPD consiste en el tratamiento con psicofármacos, neurolépticos, ansiolíticos y antidepresivos.

El 42% de los pacientes del grupo 2 fueron tratados con neurolépticos sin un aparentemente adecuado control de los síntomas. Esto está en discordancia con diferentes estudios en los que se ha objetivado la eficacia de risperidona y otros antipsicóticos en el tratamiento de los SCPD (351, 352), aunque podría confirmar investigaciones que sugieren la mayor eficacia del abordaje conductual de los SCPD frente al tratamiento farmacológico con haloperidol, trazodona y placebo (353).

Consideramos que nuestra investigación presenta algunas limitaciones. La primera sería el hecho de que la muestra no es representativa desde un punto de vista epidemiológico, lo cual habría dado más valor a nuestros hallazgos. En segundo lugar, el planteamiento como estudio observacional y naturalístico, dificulta la interpretación de los resultados al restringir el control de los datos, aunque sea expresión de la práctica clínica. Tercero, metodológicamente nos ha

interesado realizar una valoración general de los SCPD usando como instrumento de medida el Behave-AD, lo que nos aconsejaba despreciar datos que podrían ser interesantes como la tipología de las alucinaciones y los delirios, o la categorización adecuada de los síntomas depresivos, la actividad inadecuada, la agitación o la apatía, aunque esta concepción facilita la interpretación de las relaciones entre los SCPD y el estado cognitivo. Cuarto, el hecho de que los SCPD sean reportados por los cuidadores de los enfermos introduce la posibilidad de sesgo por cuanto es difícil el acuerdo interindividual en la consideración de los síntomas. Finalmente, la inclusión de enfermos con diferentes tratamientos y dosis distintas hace que las comparaciones entre grupos deban interpretarse con cautela, aunque en el caso del grupo tratado con donepezilo consideramos que existió una adecuada homogeneidad.

## VI. CONCLUSIONES

1. Los síntomas psicológicos depresión, alucinaciones, delirios y ansiedad muestran una elevada prevalencia en la EA en los pacientes del estudio, destacando los síntomas afectivos.
2. Los síntomas conductuales asociados a la EA no sólo son frecuentes, sino que parecen estar condicionados por las manifestaciones psicológicas de la misma en la muestra estudiada.
3. La alta prevalencia y las características de los SCPD en los pacientes a estudio conceden igual relevancia al paradigma psico-conductual que al paradigma cognitivo en la EA.
4. La evolución de la función cognitiva general se relacionó parcialmente con las manifestaciones psicológicas y conductuales de los enfermos con EA.
5. La función cognitiva general evolucionó hacia un decremento similar en los dos grupos de enfermos de la muestra, siendo independiente de la opción terapéutica.
6. Predominó el tratamiento de los SCPD mediante fármacos antipsicóticos frente al tratamiento con IACE.
7. El IACE Donepezilo parece contribuir eficazmente al control de los SCPD en los enfermos con EA, a la vez que se asoció a un descenso en la prescripción de antipsicóticos en los enfermos de la muestra.

## **ANEXOS**

## **ANEXO I**

### **CLASIFICACIÓN DE LAS DEMENCIAS**

### **Clasificación de las demencias**

---

- I. Etiopatogénica
  - A. Degenerativas primarias
  - B. Vasculares
  - C. Secundarias
- II. Clínico-anatómica
  - A. Corticales
    - 1. Témpero-parietales
    - 2. Fronto-temporales
  - B. Subcorticales
  - C. Mixtas
- III. Respuesta al tratamiento
  - A. Demencias no tratables irreversibles
  - B. Demencias tratables irreversibles
  - C. Demencias tratables potencialmente reversibles

---

López Pousa S & Vilalta Franch J. Demencia, claves diagnósticas. Temis Pharma, SL. Barcelona 1999.

## Clasificación de las demencias según criterios etiopatogénicos

---

- I. Demencias degenerativas primarias
  - A. Enfermedad de Alzheimer
  - B. Demencias con signos extrapiramidales
    - Demencia con cuerpos de Lewy
    - Parálisis supranuclear progresiva
    - Degeneración córticobasal
    - Degeneración estriatonígrica
    - Demencia mesolimbocortical
    - Corea de Huntington
    - Enfermedad de Wilson
    - Enfermedad de Hallervorden-Spatz
  - C. Demencias frontales
    - Enfermedad de Pick
    - Gliosis subcortical progresiva
    - Demencia frontal con patología inespecífica
    - Demencia con afectación de motoneurona
    - Demencia con neuronas cromatolíticas
    - Demencia mesolimbocortical
  - D. Procesos degenerativos focales
    - Afasia no fluente progresiva
    - Amusia y aprosodia progresivas
    - Sordera pura para las palabras progresiva
    - Atrofia cortical posterior
    - Demencia semántica
    - Prosopagnosia primaria progresiva
    - Degeneración talámica
- II. Demencias vasculares
  - Infartos múltiples
  - Enfermedad de Binswanger
  - Estado lacunar
  - Hipoxia-isquemia
  - Hemorragias cerebrales
  - Vasculitis
  - Angiopatía congófila
  - CADASIL

---

Adaptado a partir de Gil Nécija et al. 1998, de Robles Bayón 1998, y de López Pousa & Vilalta Franch 1999.

### **Clasificación de las demencias según criterios etiopatogénicos (continuación)**

---

#### III. Demencias secundarias

##### A. Infecciosas

- Complejo demencia-SIDA
- Neurolúes
- Encefalitis herpética
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Enfermedad de Whipple
- Enfermedad por priones
  - Creutzfeldt-Jakob
  - Gerstman-Straussler-Scheinker
  - Insomnio familiar fatal
  - Kuru
- Meningoencefalitis brucelar
- Meningoencefalitis tuberculosa
- Meningoencefalitis por Borrelia
- Otras meningoencefalitis
- Abscesos cerebrales
- Cisticercosis cerebral

##### B. Demencias por hidrocefalia

- Normotensiva
- Obstructiva

##### C. Neoplasias intracraneales

- Tumores cerebrales primarios
- Metástasis cerebrales
- Meningitis neoplásica
- Síndromes paraneoplásicos

##### D. Endocrino-metabólicas

- Hipo/hipertiroidismo
- Hipo/hiperparatiroidismo
- Hipo/hiperfunción suprarrenal
- Hiperinsulinismo
- Enfermedad de Wilson
- Hepatopatía crónica
- Porfirias
- Insuficiencia respiratoria crónica

---

Adaptado a partir de Gil Nécija et al. 1998, de Robles Bayón 1998, y de López Pousa & Vilalta Franch 1999.

### **Clasificación de las demencias según criterios etiopatogénicos (continuación)**

---

- E. Demencias carenciales
  - Déficit de vitamina B12
  - Déficit de ácido fólico
  - Déficit de ácido nicotínico (pelagra)
  
- F. Demencias tóxicas
  - Alcohol
    - Síndrome de Wernicke-Korsakoff
    - Síndrome de Marchiafava-Bignami
  - Fármacos
  - Metales
  - Compuestos orgánicos
  
- G. Demencias traumáticas
  - Traumatismo craneo-encefálico
  - Demencias pugilísticas
- H. Esclerosis múltiples
- I. Demencia en enfermedades psiquiátricas
- J. Otras causas

---

Adaptado a partir de Gil Nécija et al. 1998, de Robles Bayón 1998, y de López Pousa & Vilalta Franch 1999.

### **Clasificación de las demencias según criterios de alteración clínico-anatómica**

---

- A. Cortical
  - 1. Témpero-parietal
    - a. Enfermedad de Alzheimer
  - 2. Fronto-temporal
    - a. Degeneración del lóbulo frontal
    - b. Enfermedad de Pick
    - c. Enfermedad de motoneurona con demencia
  
- B. Subcortical
  - a. Parálisis supranuclear progresiva
  - b. Corea de Huntington
  - c. Enfermedad de Parkinson
  - d. Degeneración córtico-basal
  - e. Demencia por cuerpos de Lewy
  - f. Hidrocefalia normotensiva
  - g. Hematoma subdural
  - h. Complejo demencia-SIDA
  - i. Esclerosis múltiple
  - j. Pseudodemencia
  
- C. Mixtas
  - a. Demencia vascular
  - b. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
  - c. Encefalopatías postraumáticas
  - d. Neoplasia cerebral

---

López Pousa & Vilalta Franch 1999.

### Códigos y clasificación de las demencias en el DSM-IV

---

#### Demencia tipo Alzheimer de inicio temprano

- 290.10 no complicado
- 290.11 con delirium
- 290.12 con ideas delirantes
- 290.13 con estado de ánimo depresivo

#### Demencia tipo Alzheimer de inicio tardío

- 290.0 no complicado
- 290.3 con delirium
- 290.20 con ideas delirantes
- 290.21 con estado de ánimo depresivo

#### Demencia vascular (antes multiinfarto)

- 290.40 no complicado
- 290.41 con delirium
- 290.42 con ideas delirantes
- 290.43 con estado de ánimo depresivo

#### Demencia debida a otras enfermedades médicas

- 294.9 Demencia debida a infección por VIH
- 294.1 Demencia debida a traumatismo craneal
- 294.1 Demencia debida a enfermedad de Parkinson
- 294.1 Demencia debida a enfermedad de Huntington
- 294.10 Demencia debida a enfermedad de Pick
- 294.11 Demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
- 294.1 Demencia debida a enfermedades médicas (no enumeradas antes)

#### Demencia persistente inducida por sustancias (alcohol, inhalantes, psicofármacos)

#### Demencia debida a múltiples etiologías

#### Demencia no especificada

---

American psychiatryc Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> ed. Washington, D.C., 1994

## Códigos y clasificación de las demencias de la ICD-10

---

### F00 Demencia en la enfermedad de Alzheimer

- F00.0 Demencia en la enfermedad de Alzheimer de inicio precoz
- F00.1 Demencia de la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío
- F00.2 Demencia de la enfermedad de Alzheimer mixta o atípica

### F01 Demencia vascular

- F01.0 Demencia vascular de inicio agudo
- F01.1 Demencia multiinfarto (predominantemente cortical)
- F01.2 Demencia vascular subcortical
- F01.3 Demencia vascular mixta, cortical y subcortical
- F01.8 Otras demencias vasculares

### F02 Demencia debida a otras enfermedades médicas

- F02.0 Demencia de la enfermedad de Pick
- F02.1 Demencia de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
- F02.2 Demencia de la enfermedad de Huntington
- F02.3 Demencia de la enfermedad de Parkinson
- F02.4 Demencia en la infección por VIH
- F02.8 Demencia en otras enfermedades específicas clasificadas en otros capítulos

### F03 Demencia sin especificar

Añadir un quinto dígito para especificar demencia (F00.03) con síntomas asociados:

- X0 Sin síntomas asociados
- X1 Con otros síntomas, predominantemente ideas delirantes
- X2 Con otros síntomas, predominantemente alucinatorios
- X3 Con otros síntomas, predominantemente depresivos

---

World Health Organization: The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders. World Health Organization, Ginebra, 1992.

## **ANEXO II**

### **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LAS DEMENCIAS**

### **Criterios CIE-10 para el diagnóstico de demencia (pautas resumidas)**

---

1. Deterioro de la memoria, verbal o no verbal

Leve, moderado, grave

2. Deterioro de la capacidad intelectual, caracterizado por deterioro del pensamiento y de la capacidad para procesar información

Leve, moderado, grave

3. Ausencia de obnubilación de la conciencia

4. Deterioro del control emocional, motivación o cambio en el comportamiento

5. Los apartados 1 y 2 deben estar presentes al menos seis meses antes
- 

CIE-10. Trastornos mentales y del comportamiento. 10ª Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades. Organización Mundial de la Salud, 1993. Edición española: López Ibor JJ. Madrid: Meditor, 1993.

### **Criterios DSM-IV para el diagnóstico de demencia tipo Alzheimer**

---

- A. Presencia de múltiples déficits cognoscitivos manifestada por:
  - 1. Deterioro de memoria
  - 2. Una o más de las siguientes alteraciones cognoscitivas:
    - a. Afasia
    - b. Apraxia
    - c. Agnosia
    - d. Alteración de las funciones ejecutivas
  
- B. Los déficits cognoscitivos de los criterios A-1 y A-2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y suponen una merma importante del nivel previo de actividad
  
- C. Curso caracterizado por inicio gradual y deterioro cognitivo continuo
  
- D. Los déficits cognoscitivos de los criterios A-1 y A-2 no se deben a ninguno de los siguientes factores:
  - 1. Otras enfermedades del sistema nervioso central que provocan déficit de memoria y de otras funciones cognitivas (por ejemplo: enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia normotensiva, tumor cerebral)
  - 2. Enfermedades sistémicas que pueden causar demencia (por ejemplo: hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico o niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH)
  - 3. Enfermedades inducidas por sustancias
  
- E. El trastorno cognitivo no se presenta exclusivamente en el transcurso de un delirium
  
- F. Los déficits no se explican mejor por la presencia de otro trastorno del eje I, como trastorno depresivo mayor o esquizofrenia

---

American psychiatryc Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> ed. Washington, D.C., 1994.

### **Criterios DSM-IV para el diagnóstico de demencia vascular**

---

- A. Presencia de múltiples déficits cognoscitivos manifestada por:
  - 1. Deterioro de memoria
  - 2. Una o más de las siguientes alteraciones cognoscitivas:
    - a. Afasia
    - b. Apraxia
    - c. Agnosia
    - d. Alteración de la actividad constructiva
  
- B. Los déficits cognoscitivos de los criterios A-1 y A-2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y suponen una merma importante del nivel previo de actividad
  
- C. Los síntomas y signos neurológicos (por ejemplo: exageración de los reflejos tendinosos profundos, respuesta de extensión plantar, parálisis pseudobulbar, anomalías en la marcha, debilidad de una extremidad) o las pruebas de laboratorio sugerentes de la presencia de una enfermedad cerebrovascular se estiman etiológicamente relacionados con la alteración (por ejemplo: infartos múltiples que implican al córtex y a la sustancia blanca acompañante)
  
- D. El trastorno cognitivo no se presenta exclusivamente en el transcurso de un delirium

---

American psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> ed. Washington, D.C., 1994.

## Criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer

---

### Enfermedad de Alzheimer **probable**

- Demencia establecida por la exploración clínica, documentada y confirmada por pruebas neuropsicológicas:
  - Deficiencia en dos o más áreas cognitivas
  - Empeoramiento progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas
  - Nivel de conciencia normal
  - Inicio entre los 40 y los 90 años, con mayor frecuencia después de los 65
  - Ausencia de enfermedad sistémica u otra alteración cerebral que puedan explicar la deficiencia continua progresiva
- Apoyan el diagnóstico:
  - Deterioro progresivo de ciertas funciones cognitivas, como son lenguaje (afasia), habilidades motoras (apraxia), percepción (agnosia)
  - Dificultades para realizar las actividades diarias y cambios en el patrón de conducta
  - Antecedentes familiares de alteración similar, especialmente si tuvo confirmación histopatológica
  - Pruebas complementarias:
    - . resultado normal en un análisis estandar de líquido cefalorraquídeo
    - . electroencefalograma normal o con alteraciones inespecíficas, como aumento difuso de la actividad lenta
    - . atrofia cerebral en la tomografía computada, con progresión documentada en observaciones repetidas
- Otros aspectos compatibles con el diagnóstico, después de excluir las otras causas de demencia:
  - Mesetas en la evolución de la enfermedad
  - Asociación de depresión, insomnio, incontinencia, delirio, ilusiones, alucinaciones, reacciones catastróficas de tipo verbal, físico o emocional, alteraciones de la conducta sexual, pérdida de peso, alteraciones neurológicas como hipertensión, mioclonías o inestabilidad en la marcha en fases avanzadas de la enfermedad
  - Convulsiones en estadios avanzados de la enfermedad
  - Tomografía computada normal para la edad del paciente
- Aspectos que hacen improbable el diagnóstico:
  - Inicio brusco
  - Signos neurológicos focales como hemiparesia, deficiencia sensitiva, alteración de campos visuales, incoordinación en fases precoces de la enfermedad
  - Convulsiones o inestabilidad de la marcha al comienzo o en fases precoces

---

Mc Kahnn G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work group under the auspices of department of health and human services task force of Alzheimer's disease. Neurology 1984; 34: 939-944.

### **Criterios NINCDS-ADRDA para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer (continuación)**

---

#### Enfermedad de Alzheimer **posible**

- El inicio, la forma de presentación (por ejemplo, alteración progresiva de una sola función cognitiva) o la evolución, se consideran atípicas o
- Hay una segunda alteración sistémica o cerebral que podría producir demencia, aunque en el caso particular que se diagnostica no parece ser la causa; por ejemplo, reducción de vitamina B12 plasmática, hipotiroidismo o presencia de una lesión vascular en las pruebas de neuroimagen. Una vez corregidas estas alteraciones, el paciente podría cumplir criterios de enfermedad de Alzheimer probable, si ésta fuera la enfermedad demenciante subyacente

#### Enfermedad de Alzheimer **definitiva**

- Enfermedad de Alzheimer probable y,
- Confirmación histológica mediante biopsia o necropsia

---

Mc Kahn G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work group under the auspices of department of health and human services task force of Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34: 939-944.

## **Criterios NINDS/AIREN para el diagnóstico de demencia vascular**

---

### I. Criterios genéricos de demencia vascular:

1. Demencia definida por deterioro de la memoria y de otras dos o más áreas cognitivas, establecidas por la evaluación clínica y neuropsicológica, con una intensidad suficiente para interferir con las actividades de la vida diaria. Dicha interferencia no debe estar producida sólo por los efectos físicos del ictus. Se excluyen casos de alteración del nivel de conciencia, delirio, psicosis, afasia intensa y alteraciones sensoriales o motoras graves que impidan la exploración neuropsicológica. También se excluyen los casos con alteraciones sistémicas o cerebrales/neurológicas no vasculares que puedan producir deterioro cognitivo
2. Enfermedad cerebrovascular definida por la presencia de déficits focales consistentes con ictus, haya o no antecedente conocido del mismo, junto con infartos cerebrales múltiples en territorios de las grandes arterias cerebrales o infartos únicos de áreas estratégicas, numerosas lagunas o cambios extensos de la sustancia blanca periventricular, visibles en la tomografía computarizada o en la resonancia magnética
3. Relación temporal entre las lesiones cerebrovasculares y el deterioro cognitivo. Esta relación se acepta cuando el inicio de la demencia ocurre en los tres meses siguientes al ictus y cuando el deterioro cognitivo aparece de manera brusca y evoluciona escalonadamente o con fluctuaciones

### II. Criterios de demencia vascular **posible**:

Presencia de demencia y de signos neurológicos focales en ausencia de exploraciones de neuroimagen o de una clara relación temporal entre demencia e ictus, o en casos con evidencia de enfermedad cerebrovascular e inicio insidioso y evolución lineal del déficit cognitivo

### III. Criterios de demencia vascular **probable**:

Presencia de síntomas y signos de tipo subcortical, como trastornos precoces de la marcha/equilibrio, caídas frecuentes, micción imperiosa o incontinencia urinaria precoz sin causa urológica, parálisis pseudobulbar, cambios de personalidad/humor, abulia y/o labilidad emocional

### IV. Criterios de demencia vascular **definitiva**:

Cumplimiento de criterios clínicos de demencia vascular probable con evidencias histopatológicas de enfermedad cerebrovascular, ausencia de criterios neuropatológicos de enfermedad de Alzheimer (ausencia de ovillos neurofibrilares/placas neuríticas, o presencia en número aceptado como normal para la edad del enfermo), y ausencia de otras entidades clínico-patológicas capaces de causar demencia

---

Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-260.

## **Criterios ADDTC para el diagnóstico de la demencia vascular**

---

### **I. Demencia**

Deterioro del funcionamiento intelectual, no restringido a un área cognitiva, suficiente para interferir de modo significativo en la conducta y en las actividades habituales del individuo independientemente del nivel de conciencia

El deterioro viene definido por la anamnesis y documentado por un examen corto/rutinario del estado mental, o idealmente, por la aplicación de pruebas neuropsicológicamente cuantificables y reproducibles

### **II. Probable demencia vascular isquémica**

#### **A. El diagnóstico clínico debe incluir los siguientes criterios**

1. Demencia
2. Evidencia de 2 o más accidentes vasculares cerebrales por historia, el examen neurológico y/o las imágenes cerebrales o aparición de un accidente cerebral único con relación temporal clara con el inicio de la demencia
3. Evidencia de, al menos, un infarto fuera del cerebelo en la imagen cerebral

#### **B. Diagnóstico basado en**

1. Evidencia de infartos múltiples en las regiones cerebrales implicadas en los procesos cognitivos
2. Antecedentes de TIAs numerosos
3. Presencia de factores de riesgo vascular
4. Resultado igual o mayor de 7 en la escala de Hachinski

#### **C. Elementos clínicos relativamente precoces pero que no requieren ninguna investigación especial**

1. Aparición relativamente precoz de trastornos de la marcha e incontinencia urinaria
2. Cambios periventriculares profundos de la sustancia blanca en T2 en la resonancia excesivos para la edad
3. Cambios focales en los estudios electrofisiológicos y en las imágenes cerebrales dinámicas

#### **D. Elementos neutros**

1. Períodos de evolución lentamente progresiva
2. Existencia de trastornos perceptivos o delirio
3. Convulsiones

#### **E. Elementos que hacen dudar del diagnóstico**

1. Afasia transcortical sensitiva o ausencia de lesiones focales en las imágenes cerebrales
2. Ausencia de otros síntomas/signos neurológicos aparte de la alteración cognitiva

---

Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease and Treatment Centers. *Neurology* 1992; 42: 473-480.

### **Criterios ADDTC para el diagnóstico de la demencia vascular (continuación)**

---

III. Posible demencia vascular isquémica

El diagnóstico clínico puede efectuarse cuando existe:

1. Demencia + uno o varios de los siguientes:
2. Historia o evidencia de accidente cerebral único sin relación temporal clara con el inicio de la demencia
3. Síndrome de Binswanger, que incluye:
  - incontinencia urinaria precoz inexplicable o trastornos de la marcha sin causa periférica
  - presencia de factores de riesgo vascular
  - cambios extensos de la sustancia blanca en las imágenes cerebrales

IV. Demencia vascular isquémica definitiva

Requiere examen histopatológico

1. Demencia clínicamente evidente
2. Confirmación patológica de numerosos infartos cerebrales, fuera del cerebelo

V. Demencia mixta

Presencia de más de una enfermedad sistémica o cerebral potencialmente relacionada con la demencia clínica o histopatológica

---

Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease and Treatment Centers. *Neurology* 1992; 42: 473-480.

### **Criterios para el diagnóstico clínico de la degeneración Frontotemporal**

---

- I. Criterios esenciales
  - A. Inicio insidioso y progresión gradual
  - B. Trastorno precoz de la conducta social de relación interpersonal
  - C. Alteración precoz de la capacidad de autorregulación cuantitativa de la conducta personal
  - D. Superficialidad e indiferencia emocional precoces
  - E. Anosognosia precoz
  
- II. Manifestaciones que apoyan el diagnóstico
  - A. Comienzo antes de los 65 años
  - B. Agrupación familiar de demencias o antecedentes de un trastorno semejante en un familiar de primer grado
  - C. Trastorno de conducta
    - 1. Deterioro en el cuidado y aseo personal
    - 2. Inflexibilidad y rigidez mental
    - 3. Distractibilidad e impersistencia
    - 4. Conducta hiperoral y cambios en la conducta alimentaria
    - 5. Conducta estereotipada y perseverativa
    - 6. Conducta de utilización
  - D. Alteraciones de habla y lenguaje
    - 1. Alteraciones en la faceta expresiva
      - Pérdida de espontaneidad y concreción en el lenguaje
      - Habla entrecortada
    - 2. Lenguaje estereotipado
    - 3. Ecolalia
    - 4. Perseveración
    - 5. Mutismo
  - E. Signos físicos
    - 1. Reflejos de desinhibición cortical
    - 2. Incontinencia urinaria
    - 3. Acinesia, rigidez, temblor
    - 4. Presión arterial baja y lábil
    - 5. Parálisis bulbar, debilidad y atrofia muscular, fasciculaciones (enfermedad de la motoneurona)

---

Neary D, Snowden JS, Gustafson L et al. Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-1554.

### **Criterios para el diagnóstico clínico de la degeneración Frontotemporal (continuación)**

---

- F. Pruebas complementarias
  - 1. Exploración neuropsicológica: alteración intensa en las pruebas de exploración de las funciones frontales, en ausencia de un trastorno notable de la memoria, el lenguaje y la percepción espacial
  - 2. Electroencefalograma normal en estadíos con demencia evidente
  - 3. Pruebas de neuroimagen cerebral (estructural y/o funcional): anormalidad de predominio frontal y/o temporal anterior
  
- III. Criterios que excluyen el diagnóstico
  - A. Aspectos clínicos
    - 1. Inicio brusco, episodio intercurrente de deterioro agudo
    - 2. Traumatismo craneal previo próximo al inicio de las manifestaciones
    - 3. Trastorno de memoria intenso en fases iniciales de la demencia
    - 4. Desorientación espacial
    - 5. Logoclonías y pérdida del curso del pensamiento
    - 6. Mioclonías
    - 7. Debilidad de tipo corticoespinal
    - 8. Ataxia cerebelosa
    - 9. Coreoatetosis
  - B. Pruebas complementarias
    - 1. Alteraciones de localización predominantemente postrolándicas en las pruebas de neuroimagen estructural o funcional, o lesiones cerebrales multifocales en la tomografía computada o resonancia magnética cerebral
    - 2. Resultados en las pruebas de laboratorio indicativos de afectación cerebral de una alteración inflamatoria o metabólica (por ejemplo: esclerosis múltiple, sífilis, SIDA o encefalitis herpética)
  
- IV. Datos de exclusión relativa
  - A. Alcoholismo crónico
  - B. Hipertensión arterial de larga evolución
  - C. Antecedentes personales de enfermedad vascular (por ejemplo: angina de pecho o claudicación intermitente)

---

Neary D, Snowden JS, Gustafson L et al. Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-1554.

### **Criterios diagnósticos consensuados de la demencia con cuerpos de Lewy**

---

1. Deterioro cognitivo progresivo que altera las funciones sociales y profesionales. La pérdida de memoria puede faltar en las primeras fases. Los tests de atención, las funciones fronto-subcorticales y las habilidades visuoespaciales están llamativamente alterados.
2. Para el diagnóstico de DCL **probable** dos de los datos siguientes son necesarios y sólo uno para **posible**:
  - a) funciones cognitivas, atención y estado de alerta fluctuantes
  - b) alucinaciones visuales detalladas recurrentes
  - c) síntomas/signos motores parkinsonianos
3. Hallazgos que apoyan el diagnóstico:
  - a) caídas frecuentes
  - b) síncope y/o pérdida transitoria de conocimiento
  - c) excesiva sensibilidad a los neurolépticos
  - d) ilusiones, delirios y otros tipos de alucinaciones
4. Diagnóstico menos probable si:
  - a) existe evidencia de ictus cerebrales (clínica o neuroimagen)
  - b) se detectan otras enfermedades sistémicas o cerebrales que podrían producir una clínica comparable

---

McKeith IG et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB). *Neurology* 1996; 47: 1113-1124.

## **ANEXO III**

### **BATERÍA NEUROPSICOLÓGICA**

1. Mini-Examen Cognoscitivo (MEC)
2. Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS)
3. Global Deterioration Scale (GDS)
4. Behavioral Pathology in Alzheimer`s Disease (Behave-AD)



















## REFERENCIAS

1. Moliner M. Diccionario de uso del español. Madrid: Ed. Gredos. 1991.
2. Sanjuan J. Demencia. En: Ayuso JL (ed): Diez palabras claves en psiquiatría. Madrid, 1991.
3. Vannoy JF & Greene JA. Alzheimer`s disease: A brief history. J Tenn Med Assoc 1989; Jan: 15-17.
4. Balbuena A. Demencias. En: Vallejo Ruiloba J. (ed). Introducción a la psicopatología y a la psiquiatría. Masson. Barcelona, 1991. Masson.
5. Cacabelos R. Concepto nosológico, epidemiología y aspectos sociosanitarios. En: Enfermedad de Alzheimer. JR. Prous (eds), 1991. Pp: 1-33.
6. Fisher O. Miliare Nekrosen mit drusigen Wucherungen der Neurofibrillen, eine regelmässige Veränderung der Hirnrinde bei seniler Demenz. En: Monatsschrift für Psychiatrie und Neurologie. Ziehen, Th. (Ed.). S. Karger, Berlin 1907; XXII: 361-372.
7. Espert R, Navarro JF, Gadea M. Neuropsicología de la esquizofrenia. Psicología conductual, 6 (1), 1998: 29-48.
8. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. En: Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und psychisch-Gerichtliche Medizin. Schultze E. & Snell O. Eds. Georg Relmer, Berlin 1907; LXIV: 146-148.
9. Perusini G. Sul valore nosografico di alcuni reperti istopatologici caratteristici per la senilità. En: Rivista italiana di Neuropatologia, Psichiatria ed Elettroterapia. D`Àbundo, G. (Ed. ). Catania 1911; IV: 193-213.
10. Pérez Trullén JM. Alois Alzheimer. JANO 9-15. Vol XLVII (1105); Diciembre 1994: 57-61.
11. Katzman R. Research on Alzheimer disease: an historical perspective. En: Bagley S. (Ed). Accomplishments in research on aging. National Institute on Aging. National Institutes on Health, Bethesda 1986: 20892.
12. American Psychiatryc Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>th</sup> ed. Washington, D.C., 1994
13. World Health Organization: The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders. World Health Organization, Ginebra, 1992.
14. McKahn G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlam EM. Clinical diagnosis of Alzheimer`s disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work group under the auspices of department of health and human services task force of Alzheimer`s disease. Neurology 1984; 34: 939-944.

15. Katzman R. Alzheimer`s disease. N Engl J Med 1986; 314: 964-973.
16. López Pousa S & Vilalta Franch J. Demencia, claves diagnósticas. Temis Pharma, SL. Barcelona 1999.
17. Gil Nécija F, Boza García F, Garzón Maldonado F. Aspectos básicos en patología de la demencia. Medicine 1998; Septiembre. 7ª Ed. Número extraordinario. Pp: 3-10.
18. Robles Bayón A. Otras demencias de predominio cortical: demencia con cuerpos de Lewy, demencias de comienzo focal, atrofiás lobulares y otras demencias infrecuentes. En: Demencias: diagnóstico y tratamiento. Alberca Serrano R. Editor. Masson SA. Barcelona 1998; 189-217.
19. Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JM et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology 1993; 43: 250-260.
20. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer`s Disease and Treatment Centers. Neurology 1992; 42: 473-480.
21. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S et al. Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 1998; 51: 1546-1554.
22. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB). Neurology 1996; 47: 1113-1124.
23. Galasko D., Hansen LA., Katzman R., Wiederholt W., Masliah E., Terry R., et al. Clinical-neuropathological correlations in Alzheimer`s disease and related dementias. Arch Neurol 1994; 51: 888-895.
24. Robles A, Del Ser T, Alom J, Peña Casanova J, y Grupo de Demencias de la Sociedad Española de Neurología. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo ligero, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. Neurología 2002; 17 (1): 17-32.
25. Fratiglioni L., De Ronchi D., Agüero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. Drug Aging 1999, 15 (5): 365-375.
26. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM et al. Prevalence of dementia and mayor subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts, Neurology 2000, 54 (5): s4-s9.
27. Fratiglioni L., Launer LJ., Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF et al. Prevalence of dementia and mayor subtypes in Europe: A collaborative study of

- population-based cohorts, *Neurology* 2000, 54 (5): s10-s15.
28. Jorm AF. The epidemiology of Alzheimer`s disease and related disorders. London. Chapman and Hall. 1990.
  29. Del Rey Calero J, Rodríguez Artalejo, López Arrieta J y Alegre Del Rey E. Epidemiología de la Enfermedad de Alzheimer. En: Enfermedad de Alzheimer: Bases moleculares. Director invitado: Portera Sánchez A. Clínicas Médicas de España. Ed. Panamericana. Vol I, nº 4. Diciembre 1996.
  30. Valdivieso Amate F. Genética de la enfermedad de Alzheimer no genética, compleja. En: Alzheimer XXI: ciencia y sociedad. JM Martínez Lage y ZS Kachaturian (Eds). Masson. Barcelona 2001.
  31. Adroer R, Santacruz P, Blesa R, López-Pousa S, Acaso C, Oliva R. Apolipoprotein E4 allele frequency in Spanish Alzheimer and controls cases. *Neurosci Lett* 1995; 189: 182-186.
  32. Terry R, Katzman R. Senile dementia of the Alzheimer Type: defining a disease. En: Alzheimer Disease. Bick KL, Katzman R, Terry R., eds. Raven Press Ltd, New York 1994; 51-84.
  33. Martínez Lage JM, Moya M, Martínez Lage P. El puzzle etiopatogénico de la enfermedad de Alzheimer. En: el alzheimer: teoría y práctica. Martínez Lage y Láinez Andrés (eds). 2000.
  34. Braak H y Braak E. Neurofibrillary changes. The hallmark of Alzheimer disease. En: Concepts of Alzheimer disease. Biological, clinical and cultural perspectives. Whitehouse PJ., Maurer K., Ballenger JF. (eds). Baltimore: John Hopkins. 2000. 53-71.
  35. The NIA-Reagan Working Group. Consensus recommendations for the post-mortem diagnosis of Alzheimer`s disease. *Neurobiol Aging* 1997, 4 (18), S1-S2.
  36. Roses AD. Causes or consequences of inflammation and pathological signs of Alzheimer`s disease. *Neurobiol Aging* 2000, 21: 423-425.
  37. Corey-Bloom J, Thal LJ, Galasko D, Folstein M, Drachman D, Raskind M. et al. Diagnosis and evaluation of dementia. *Neurology* 1995; 45 (9): 211-218.
  38. Roses AD. Apolipoprotein E. The type of the susceptibility iceberg. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 855: 738-743.
  39. Hardy J. Disección genética de las enfermedades neurodegenerativas. En: Alzheimer XXI: ciencia y sociedad. JM Martínez Lage y ZS Kachaturian (Eds). Masson. Barcelona 2001.
  40. Schelleberg GD, Bird TD, Wijsman EM, Orr HT, Anderson L, Nemens E. et al. Genetic linkage evidence for a familial Disease locus on chromosome 14. *Science* 1992; 258: 668-671.

41. Tandon A, Rogaeva E, Mullan M, St George-Hyslop PH. Molecular genetics of Alzheimer`s disease: The role of  $\beta$ -amyloid and the presenilins. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 377-384.
42. Pérez Tur J. Genética de la enfermedad de Alzheimer. En: el alzheimer: teoría y práctica. Martínez Lage y Láinez Andrés (eds). 2000.
43. McGeer PL, McGeer EG. The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases. *Brain Res* 1995; 21: 195-218.
44. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*, 1993; 50: 873-880.
45. Terry R, Katzman R. Senile dementia of the Alzheimer type: defining a disease. En: Alzheimer Disease. Bick KL, Terry R, Katzman R. (Eds). Raven Press LTD, New York 1994, pp 51-84.
46. Davies P, Maloney AJF. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer`s disease. *Lancet* 1976; 1403.
47. Deutsch JA. The cholinergic synapse and the site of memory. *Science* 1971; 174: 788-794
48. Whitehouse P, Price DL, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR. Alzheimer`s disease: evidence from selective loss of cholinergic neurons in the Nucleus Basalis. *Ann Neurol* 1981; 10: 122-126.
49. Whitehouse P, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR. Alzheimer`s disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 1982; 215: 1237-1239.
50. Schoroeder H, Giacobini E, Struble RG, Zilles K, Maelicke A. Nicotinic Cholinoreceptive neurons on the frontal cortex are reduced in Alzheimer`s disease. *Neurobiol Aging* 1991; 12: 259-262.
51. Geula C, Mesulam MM. Cholinergic systems and related neuropathological predilection patterns in Alzheimer disease. En: Alzheimer Disease. Bick KL, Terry R, Katzman R. (Eds). Raven Press LTD, New York 1994, pp 263-291.
52. Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, Bergman K, Gibson PH, Perry RH. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *Br Med J* 1978; 2 (6150): 1457-1459.
53. Knapp MJ, Knopman DS, Solomon PR, Pendlebury WW, Davis CS, Gracon SI. A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer`s disease. *JAMA* 1994; 271: 985-991.
54. Stern Y, Sano M, Mayeux R. Long-term administration of oral physostigmine in Alzheimer`s disease. *Neurology* 1988; 38: 1837-1841.

55. Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER, Davis CS, Woolson RF, Gracom SI. et al. A double-blind, placebo controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer`s disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1253-1259.
56. Rogers SL, Friedhoff LT and the Donepezil Study Group. The efficacy and Safety of Donepezil in Patients with Alzheimer`s Disease: Results of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Dementia* 1996; 7: 293-303.
57. Agid Y, Dubois B, Anand R, Gharabawi G. Efficacy and tolerability of rivastigmine in patients with dementia of the Alzheimer type. *Current Therapeutic Research* 1998; 59 (12): 837-845.
58. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. The Galantamine USA-10 Study Group. *Neurology* 2000; 54: 2269-2276.
59. Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA, Greiner LH, Wekstein DR, Makesbery WR. Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer`s disease in late life. *JAMA* 1996; 275: 528-532.
60. Small BJ, Fratiglione L, Viitanen M, Winblad B, Bäckman L. The course of cognitive impairment in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 839-844.
61. Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, D`Agostino RB. The preclinical phase of Alzheimer`s disease: a 22 year study of Framingham cohort. *Arch Neurol* 2000; 57: 808-813.
62. Gibert Rahola J. Neurotransmisión y aspectos básicos de los psicofármacos. En: Lo que siempre quiso saber de los psicofármacos y nunca se atrevió a preguntar. 2ª edición. Gibert Rahola J. (Ed). EDIMSA. 2000.
63. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50: 873-880.
64. López OL. Las bases fisiopatológicas de los síntomas no cognitivos de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 1988; 27 (supl 1): s44-s48.
65. Kumar A, Miller D. Neuroimaging in late-life mood disorders. *Clinical Neuroscience* 1997; 4: 8-15.
66. Kumar A, Schewizer E, Zhisong J et al. Neuroanatomical substrates of late-life minor depression. *Arch Neurol* 1997; 54: 613-617.
67. Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson`s disease. *Ann Neurol* 1990; 42: 1791-1797.
68. López OL. La base neurobiológica de las alteraciones conductuales en la enfermedad de alzheimer y otras demencias. En: Tratamiento de las alteraciones conductuales en la

- enfermedad de Alzheimer y otros procesos neurológicos. Roman Alberca ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid 2002. Pp 43-63.
69. Terry R. Where in the brain does Alzheimer`s disease begin?. *Ann Neurol* 2000, 47, 421.
  70. López OL, Zivkovic G, Smith G, Becker JT, Meltzer CC, DeKosky ST. Psychiatric symptoms associated with cortical-subcortical dysfunction in Alzheimer`s disease. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 2001; 13: 56-60.
  71. Zubenko GS Moosy J. Major depression in primary dementia: clinical and neuropathological correlates. *Arch Neurol* 1988; 45: 1182-1186.
  72. Martínez-Castillo E, Arrazola J, Fernández A, Maestú F, Ortiz T. Atrofia del complejo amigdalino y expresión neuropsiquiátrica de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2001; 33 (5): 47-482.
  73. Zubenko GS, Moosy J, Martínez J. Neuropathologic and neurochemical correlates of psychosis in primary dementia. *Arch Neurol* 1991; 48: 619-624.
  74. Förstl H, Burns A, Levy R, Cairns N, Luther P, Lantos P. Neuropathological correlates of behavioral disturbance in confirmed Alzheimer`s disease. *Brit J Psychiatry* 1993; 163: 364-368.
  75. López OL, Smith G, Becker JT, Meltzer CC, DeKosky ST. The psychotic phenomenon in probable Alzheimer`s disease: A positron emission tomographic study. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 2001; 13: 50-55.
  76. Kotrla K, Chacko RC, Harper RG, Jhingran S, Doody R. SPECT findings on psychosis in Alzheimer`s disease. *Am J Psychiatry* 1995; 152 (10): 1470-1475.
  77. Bolger JP, Carpenter BD, Strauss ME. Behavior and affect in Alzheimers disease. *Clin Geriatr Med*. 1994; 10: 315-337.
  78. Cacabelos R. Neuroquímica y factores neurotróficos. En: *Enfermedad de Alzheimer*. JR. Prous (eds), 1991. Pp: 139-200.
  79. Murphy DL, Andrews AM, Wichems CH. Brain serotonin neurotransmission: an overview and update with an emphasis on serotonin subsystem heterogeneity, multiple receptors, interactions with other neurotransmitter systems, and consequent implications for understanding the actions of serotonergic drugs. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 15): 4-12.
  80. Dubosky SL, Thomas M. Serotonergic mechanisms and current future psychiatric practice. *J Clin psychiatry* 1995; (suppl 2): 38-48.
  81. Lawlor BA, Bierer LM, Ryan TM. Plasma 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (MHPG) and clinical symptoms in Alzheimer`s disease. *Biol Psychiatry* 1995; 38: 185-188.

82. De Deyn P & Katz IR. Control of aggression and agitation in patients with dementia: efficacy and safety of risperidone. *Int J Geriatr Psychiat* 2000; 15 (S1): S14-S23.
83. Martín Carrasco M & Agüera Ortiz LF. Tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos: el papel de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y de los antipsicóticos. Martínez Lage JM et al. *El alzheimer: teoría y práctica*. Ed. Aula Médica. 2000.
84. Folstein MF. Differential diagnosis of dementia. *The clinical process*. *Psychiatr Clin North Am* 1997, (1) 45-57.
85. Mesulam MM. Structure and function of cholinergic pathways in the cerebral cortex, limbic system, basal ganglia, and thalamus of the human brain. En: Bloom FE, Kupfer DJ (Eds). *Psychopharmacology: the Fourth generation of Progress*. New York. Raven Press 1995; 135-146.
86. Nordberg A. Use of PET technique to monitor effect of drugs in Alzheimer disease treatment. *Alzheimer disease: Therapeutic Strategies*. Giacobini E & Becker R (Eds) 1994 Birkäuser. Boston. 405-411.
87. Svensson AL, Warpman U, Hellstrom-Lindahl E, Bogdanovic N, Lannfelt L, Nordberg A. Nicotinic receptors, muscarinic receptors and choline acetyltransferase activity in the temporal cortex of patients with differing apolipoprotein E genotypes. *Neuroscience Letters* 1997; 232: 37-40.
88. Giacobini E, Cuadra G. Second and third generation cholinesterase inhibitors: from preclinical studies to clinical efficacy. *Alzheimer disease: Therapeutic Strategies*. Giacobini E & Becker R (Eds) 1994 Birkäuser. Boston. 155-171.
89. Becker RE, Moriarty P, Surbek R, Unni L, Varney A, Vicari SK. Second and third generation cholinesterase inhibitors: clinical aspects. *Alzheimer disease: Therapeutic Strategies*. Giacobini E & Becker R (Eds) 1994 Birkäuser. Boston. 172-178.
90. Paterson D, Nordberg A. Neural nicotinic receptors in the human brain. *Progress in Neurobiology* 2000; 61: 75-111.
91. Minger SL, Esiri MM, McDonald B, Keene J, Carter J, Hope T, Francis PT. Cholinergic deficits contribute to behavioral disturbance in patients with dementia. *Neurology* 2000; 55: 1460-1467.
92. Schneider LS. Cholinergic deficiency in Alzheimer's disease. Pathogenesis model. *Am J Geriatric Psychiatry* 1998; 6 (Suppl 1): S49-55.
93. Schneider LS. Inhibidores de la colinesterasa: presente y futuro. En: *Alzheimer XXI: ciencia y sociedad*. Martínez Lage JM & Khachaturian ZS (Eds). 2001 Masson. 245-262.
94. Sirviö J. Strategies that support declining cholinergic neurotransmission in Alzheimer's disease patients. *Gerontology* 1999; 45 (Suppl 1): 3-14.

95. Cummings JL & Back C. The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatr* 1998, 6 (1): 64-78.
96. Levy ML, Cummings JL, Kahn-Rose R. Neuropsychiatric symptoms and cholinergic therapy for Alzheimer's disease. *Gerontology* 1999; 45 (Suppl 1): 15-22.
97. Procter A. Abnormalities in non-cholinergic neurotransmitter systems in Alzheimer's disease. En: *Dementia*. O'Brien JAD & Burns A (Eds). London: Arnold 2000. Pp 433-442.
98. Martín Carrasco M, Agüera Ortiz L, Pelegrín Valero C, Moríñigo Domínguez A. Las Demencias. Tratamiento farmacológico de los síntomas psicológicos y comportamentales de la demencia. En: *Psiquiatría Geriátrica*. Agüera Ortiz L, Martín Carrasco M, Cervilla Ballesteros J (Eds). Masson. Barcelona. 2002. Pp285-290.
99. Shua-Haim J, Shua-Haim V, Ross JS. Combination therapy with donepezil and setraline in the treatment of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Report* 1998; 1 (5): 303-308.
100. Weiser M, Rotmensch HH, Korczyn AD, Hartman R, Cicin-Sain A, Anand R. A pilot, randomized, open-label trial assessing safety and pharmacokinetic parameters of co-administration of rivastigmine with risperidone in dementia patients with behavioral disturbances. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17 (4): 343-346.
101. Hodges JR. The amnestic prodrome of Alzheimer disease. *Brain* 1998; 121: 1601-1602.
102. Burns A, Jacoby R, Levy R. Progression of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 39-45.
103. Cacabelos R. Aspectos clínicos y evaluación neuropsicológica. En: *Enfermedad de Alzheimer*. JR. Prous (eds), 1991. Pp: 139-200. Pp: 201-247.
104. Bäckman L, Andersson JLR, Nyberg L, Winblad B, Nordberg A, Alkvist O, Brain regions associated with episodic retrieval in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52: 1861-1870.
105. Dubois B. Prodromal Alzheimer's disease: a more useful concept than middle cognitive impairment?. *Current Opinion Neurol* 2000; 13: 367-369.
106. Wallin A, Blennow K. Clinical subgroups of the Alzheimer syndrome. *Acta Neurol Scand* 1996; suppl 165: 51-57.
107. Cummings JL, Frank JC, Cherry D, Kohatsu ND, Kemp B, Hewett L, Mittman B. Guidelines for Managing Alzheimer's Disease: Part I. Assessment. *Am Fam Physician* 2002; 65: 2263-2272.
108. Alberca R, Salas D. El cuadro clínico de la enfermedad de Alzheimer. *Medicine* 1998; 7: 19-31.
109. Del Ser T & Martínez Espinosa S. Evaluación neuropsicológica y conductual de la enfermedad de Alzheimer. EN: *Enfermedad de Alzheimer: Bases moleculares*. Director

- invitado: Portera Sánchez A. Clínicas Médicas de España. Ed. Panamericana. Vol I, nº 4. Diciembre 1996. Pp: 51-69.
110. Marín Carrasco M, Agüera Ortiz L, Calcedo Barba A, Franco Martín M, Mateos Álvarez R, Sánchez Ayala I, Sánchez Pérez M. El proceso diagnóstico. En: Consenso Español sobre Demencias. Sociedad Española de Psiquiatría. Drug Farma 2000. Pp: 21-49.
111. Hughes CP, Berg L, Danzinger WL, Coben LA, Martin RL. A new rating scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatr* 1982; 140: 566-572.
112. Peña-Casanova J. Exploración neuropsicológica de la demencia. En: *alzheimer 2001: teoría y práctica*. Martínez-Lage JM & Robles Bayón A (Eds). Aula Médica Ediciones 2001. Pp:199-222.
113. Reisberg B, Ferris SH, De Leon MD, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiat* 1982, 139: 1136-1139.
114. Reisberg B. Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacology Bulletin* 1988; 24: 653-659.
115. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H, Auguste D. The history of Alzheimer`s first case. En: Withehouse PJ, Maurer K, Ballenger JB, eds. *Concepts of Alzheimer`s disease*. Baltimore: Johns Hopkins, 2000; 5-29.
116. Cummings JL & Chung JA. Alteraciones neuropsiquiátricas en la enfermedad de Alzheimer. En: *Alzheimer XXI: Ciencia y Sociedad*. JM Martínez Lage y Z. Khachaturian. Masson. Barcelona. 2001. Pp: 285-298.
117. Chen ST, Sultzer DL, Hinkin CH, Mahler ME, Cummings JL. Executyve dysfunction in Alzheimer`s disease: association with neuropsychiatric symptoms and functional impairment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 426-432.
118. Drevets WC & Rubin EH. Psychotic symptoms and the longitudinal course of senile dementia of the Alzheimer type. *Biol Psychiatry* 1989; 25: 39-48.
119. Rosen J & Zubenko GS. Emergence of psychosis and depression in the longitudinal evaluation of Alzheimer`s disease. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 224-232.
120. Cummings JL & Victoroff JI. Noncognitive neuropsychiatryc syndromes in Alzheimer`s disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology* 1990; 3: 140-158.
121. Kral VA, Emery OB. Long-term follow-up of depressive pseudodementia of the aged. *Can J Psychiatry* 1989; 34: 445-446.
122. Teri L, Larso EB, Reifler BV. Behavioral disturbance in dementia of the Alzheimer`s type. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36 (1): 1-6.
123. Patel H, Hope T. Aggressive behavior in elderly people with dementia: a review. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1993; 8: 457-472.

124. Gil Nécija F, Boza García F, Garzón Maldonado F. Aspectos básicos en patología de la demencia. *Medicine* 1998; Septiembre. 7ª Ed. Número extraordinario. Pp: 3-10.
125. Robles Bayón A. Tratamiento de las alteraciones conductuales en otras demencias corticales. En: *Tratamiento de las alteraciones conductuales en la enfermedad de Alzheimer y en otros procesos neurológicos*. Alberca Serrano R. Editor. Editorial Médica Panamericana. Madrid 2002. Pp: 173-188.
126. Agüera Ortiz LF. En: *Demencia. Una aproximación práctica*. Masson SA. Barcelona. 1988.
127. Bolger JP, Carpenter BD, Strauss ME. Behavior and affect in Alzheimers disease. *Clin Geriatr Med*. 1994; 10: 315-337.
128. Calcedo Barba A. Aspectos básicos en el tratamiento de las demencias. En: *Demencias, diagnóstico y tratamiento*. R. Alberca (Director). Masson 1998. Pp: 95-118.
129. Hope T, Keene J, Gedling K, Cooper S, Fairburn C, Jacoby R. Behaviour changes in dementia 1: point of entry data of a prospective study. *Int Journal Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 1062-1073.
130. Hope T, Keene J, Fairburn C, McShane R, Jacoby R. Behaviour changes in dementia 2: are there behavioural syndromes?. *Int Journal Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 1074-1078.
131. Del Ser T, Muñoz D, Hachinski V. Temporal pattern of cognitive decline and incontinence is different in Alzheimer´s disease and diffuse Lewy body disease. *Neurology* 1996; 46: 682-686.
132. Vera Vera J. ABC de los problemas de pérdida de memoria y enfermedad de Alzheimer. Vera Vera J (ED). Lab. Esteve 1998.
133. Finkel SI, Costa e Silva JC, Cohen G, Miller S, Sartorius N. Behavioral and psychological sings and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr* 1996; 8 (Suppl 3): 497-500.
134. Reisberg B, Burns A, Brodaty H, Eastwood R, Rossor M, Sartorius N, Winblad B. Diagnosis of Alzheimer`s disease. Report of an International Psychogeriatric Association Special Meeting Work Group. *Int Psychogeriatr* 1997; 9 (Suppl 1): 11-38.
135. Eastwood R & Reisberg B. Abnormal behaviour in Alzheimer`s disease. En Gauthier S (Ed): *Clinical diagnosis and manegement of alzheimers` disease*. 2ª ed revisada. Martin Dunitz Ltd. 2001: 197-212.
136. Berthier ML. Síntomas conductuales y psicológicos en la demencia. *Alzheimer 2001: teoría y práctica*. JM Martínez Lage y A. Robles Bayón (Eds). Aula Médica. Madrid. 2001. Pp: 223-234.
137. Tariot PN & Blazina L. The psychopathology of dementia. In: Morris JC, editor. *Handbook of Dementing Illnesses*. New York: Marcel Decker Inc, 1994.

138. Tariot PN, Podgorski CA, Blazina L, Leibovici A. Mental disorders in nursing home: another perspective. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1063-1069.
139. Schneider L. Psychiatric and behavioral disturbances associated with Alzheimer`s disease: are these valid targets for a medication treatment claim?. *Alzheimer Insights online. An International Educational Newsletter* 2002; vol 6 (2): 1-4.
140. Burns A. Affective symptoms in Alzheimer`s disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1991; 6: 371-376.
141. Ballard CG, Bannister C, Oyebode F. Depression in dementia sufferer. *Int J Geriatr Psychiatry* 1996; 11: 507-515.
142. Ballard CG, Patel A, Solis M, Lowe K, Wilcock G. One-year follow-up study of depression in dementia sufferers. *Br J Psychiatry* 1996; 168: 287-291.
143. Vilalta-Franch J, Llinás-Reglá J, López-Pousa S. Depresión y demencia: estudio caso-control. *Rev Neurol* 1999; 29 (7): 599-603.
144. Vilalta-Franch J, Llinás-Reglá J, López-Pousa S. Aspectos no cognitivos de las demencias. *Rev Neurol* 1998; 27: 409-414.
145. López-Pousa S. Manifestaciones depresivas y enfermedad de Alzheimer. En: Tratamiento de las alteraciones conductuales en la enfermedad de Alzheimer y en otros procesos neurológicos. Román Alberca (Ed). Panamericana 2002. Pp: 103-115.
146. Harwood DG, Sultzer DL, Wheatley MV. Impaired insight in Alzheimer`s disease: association with cognitive deficits, psychiatric symptoms and behavioral disturbances. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000; 13 (2): 83-88.
147. Arkin S, Mahendra N. Insight in Alzheimer`s patients: results of a longitudinal study using three assessment methods. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2001; 16 (4): 211-224.
148. International Psychogeriatric Association. Síntomas conductuales y psicológicos de la demencia. Finkel S (ed). Gardiner-Caldwell Communications Ltd. 2000.
149. Burns A, Jakoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer`s disease. III. Disorders of mood. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 81-86.
150. Haup MM, Kurz A, Greinsfenhagen A. Depression in Alzheimer`s disease: phenomenological features and association with severity and progression of cognitive and functional impairment. *Int J Geriatr Psychiatr* 1995; 10: 469-476.
151. Chemerinski E, Petracca G, Sabe L, Kremer J, Starkstein SE. The specificity of depressive symptoms in patients with Alzheimer`s disease. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 68-72.
152. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ. Senile dementia of the Alzheimer`s type: diagnostic and differential diagnostic features with special reference to functional assessment

- staging. En: *Senile dementia of the Alzheimer's type*. Traber J, Gispen WH. Eds. Springer-Verlag. Berlín 1985; 18-37.
153. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Masterman D, Miller BL, Craig AH, Paulsen JS, Litvan I. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10 (3): 314-319.
  154. Silva SG, Marin RS. Apathy in neuropsychiatric disorders. *CNS Spectrums* 1999; 4: 31-50.
  155. Brown RG, Pluck G. Negative symptoms: the "pathology" of motivation and goal-directed behaviour. *Trends Neurosci* 2000; 23: 412-417.
  156. Starkstein SE, Sabe L, Vázquez S, Di Lorenzo G, Martínez, Petracca G, Chemerinski E, Leiguarda R. Neuropsychological, psychiatric, and cerebral perfusion correlates of leukoaraiosis in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 66-73.
  157. Aguilar Barberá M. Tratamiento de otras manifestaciones de la enfermedad de Alzheimer. En: *Tratamiento de las alteraciones conductuales en la enfermedad de Alzheimer y otros procesos neurológicos*. Roman Alberca ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid 2002. Pp: 153-171.
  158. Ferreti L, McCurry SM, Logsdon R et al. Anxiety and Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2001; 14: 52-58.
  159. Maletta GJ. Management of behavior problems in elderly patients with Alzheimer's disease and other dementias. *Clinics Geriatr Med* 1988; 4: 719-747.
  160. Snyder M, Egan EC, Burns KR. Interventions for decreasing agitation behaviors in persons with dementia. *J Gerontol Nurs* 1995; 21: 34-40.
  161. Hinchcliffe AC, Hyman IL, Blizard B. Behavioural complications of dementia – can they be treated?. *Int J Geriatr Psychiatry* 1995; 10: 839-847.
  162. Pollock B & Mulsant BH. Behavioral disturbances of dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998, 4: 206-212.
  163. Goldberg RJ, Goldberg J. Antipsychotics for dementia-related behavioral disturbances in elderly institutionalized patients. *Clinical Geriatrics* 1996; 4 (2): 58-68.
  164. Boada Rovira M. Manifestaciones psicóticas de la enfermedad de Alzheimer. *Tratamiento de las alteraciones conductuales en la enfermedad de Alzheimer y otros procesos neurológicos*. Roman Alberca ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid 2002. Pp: 127-140.
  165. Ballard CG, Saad K, Patel A, Gahir M, Solis M, Cooper B et al. The prevalence and phenomenology of psychotic symptoms in dementia sufferers. *Int J Geriatr Psychiatry* 1995; 10: 477-485.
  166. Ballard CG, Oyebode F. Psychotic symptoms in patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1995; 10: 743-752.

167. Mega MS, Cummings JL. Fronto-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosc* 1994; 6: 358-370.
168. Jeste DV, Finkel SI. Psychosis of Alzheimer`s disease and related dementias. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000; 8 (1): 29-34.
169. Geroldi C, Maalikjy Akkawi N, Galluzzi S, Ubezio MC, Binetti G, Zanetti O, Trabucchi M, Frisoni GB. Temporal lobe asymetry in patiens with Alzheimer`s disease with delusions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 187-191.
170. Mega MS, Lee L, Dinov ID, Mishkin F, Toga AW, Cummings JL. Cerebral correlates of psychotic symptoms in Alzheimer`s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 167-171.
171. Burns A. Psychiatric phenomena in dementia of the Alzheimer type. *International Psychogeriatrics* 1992; 4 (1): 43-54.
172. Brodaty H, Draper B, Saab D, Low LF, Richards V, Paton H et al. Psychosis, depression and behavioural disturbances in Sydney nursing home residents: prevalence and predictors. *Int J Geriatr Psychiatr* 2001; 16: 504-512.
173. Migliorelli R, Petracca G, Teson A, Sabe L, Leiguarda R, Starkstein SF. Neuropsychiatric and neuropsychological correlates of delusions in A lzheimer`s disease. *Psychol Med* 1995; 27: 505-513.
174. Gilley DW, Wilson RS, Beckett LA, Evans DA. Psychotic symptoms and physically aggressive behavior in Alzheimer`s disease. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 1074-1079.
175. Jobst BC, Grossberg GT. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer`s disease: a natural history study. *JAGS* 1996; 44: 1078-1081.
176. Cummnigs JL, Knopman D. Advances in the treatment of behavioral disturbances in Alzheimer`s disease. *Neurology* 1999; 53: 899-901.
177. Rubin E, Drevets W, Burke W. The nature of psychotic symptoms in senile dementia of the Alzheimer type. *J Geriatr Psychiatr Neurol* 1988; 1: 16-20.
178. Merrian A, Aronson N, Gaston P, Wey S, Katz R. The psychiatric symptoms of Alzheimer`s disease. *JAGS* 1988; 36: 7-12.
179. Peter Birkett. Psiquiatría clínica y accidente vascular cerebral. Peter Birkett D. (ed). Masson. Barcelona. 1998.
180. Harwood Dg, Barker WW, Ownby RL, Duara R. Prevalence and correlates of Capgras syndrome in Alzheimer`s disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14 (6): 415-420.
181. Lamas Crego S. El síndrome de Capgras y los síndromes delirantes de identificación errónea. En: *Temas Psiquiátricos III*. Lamas Crego (coord). Edita Feito SL. 2001. Pp: 13-93.

182. Cohen-Mansfield J, Billing N. Agitated behaviors in the elderly: A conceptual review. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 711-721.
183. Cohen-Mansfield J, Marx MS, Rosenthal AS. A description of agitation in a Nursing Home. *Journal of Gerontology, Medical Sciences*, 1989, Vol 44, nº 3: M77-84.
184. Levy ML, Cummings JL et al. Longitudinal assessment of symptoms of depression, agitation, and psychosis in 181 patients with Alzheimer`s disease. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1438-1443.
185. Sloane PD, Mitchell CM, Preisser JS, Phillips C, Commander C, Burker E. Correlatos ambientales de la agitación en residentes de unidades de cuidados especiales para la enfermedad de Alzheimer. *JAGS* 1998; 46: 862-869.
186. Ryden MB. Agressive behavior in persons with dementia who live in the community. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1988; 2: 342-355.
187. Vaccaro FJ. Application of operant procedures in a group of institutionalized aggressive geriatric patients. *Psychol Aging* 1988; 3: 22-28.
188. Pruchno RA, Michaels JE, Potashnik SL. Predictors of institutionalization among Alzheimer`s disease victims with caregiving spouses. *J Gerontol* 1990; 45: S259-S256.
189. Colenda CC. Agitation: a conceptual overview. En: *Behavioural Complications in Alzheimer`s Disease*. Lawlor B (Ed). Washington DC. American Psychiatric Press 1995. Pp: 3-17.
190. Hussian RA. Severe behavioral problems. En: *Geropsychological Assessment and Treatment*. Teri L & Levinsohn P (Eds). New York, Springer 1985. Pp: 121-143.
191. Finkel SI. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Current Focus for Clinicians, Researches and Caregivers. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 21): 3-6.
192. Teri L, Uomoto J. Reducing excess disability in dementia patients: Training caregivers to manage patient depression. *Clin Gerontologist* 1991; 10: 49-63.
193. Bozzola FG, Gorelick PB, Freels S. Personality changes in Alzheimer`s disease. *Archives of Neurology*, 1992: 297-300.
194. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer`s disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1356-1364.
195. Reisberg B, Borenstein J, Fransen E, Shulman E, Steinberg G, Ferris SH. BEHAVE-AD: A clinical rating scale for the assessment of pharmacologically remediable behavioral symptomatology in Alzheimer`s disease. En: *Alzheimer`s disease. Problems, prospects and perspectives*. Altman HJ., Ed. Plenum Press, New York, 1997; 1-16.

196. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-2314.
197. Burgio L. Interventions for the behavioral complications of Alzheimer's disease: behavioral approaches. *Int Psychogeriatr* 1996; 8 (1): 45-52.
198. Rogers SI, Farlow MR, Mohs RC et al. A 24 week, double blind, placebo controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50: 136-145.
199. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D. Effect of tacrine on behavioral symptoms in Alzheimer's disease: an open-label study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1996, 9 (1) 6.
200. Kaufer DL. Beyond the cholinergic hypothesis: the effect of metrifonate and other cholinesterase inhibitors on neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998, 2 (9), 8-14.
201. Pettenati D. Behavioral symptoms of Alzheimer's disease: improvement by donepezil. *Neurobiol Aging* 1988, 19 (S182) 763.
202. Mega MS, Masterman DM, O'Connor SM, Barclay TR, Cummings JL. The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1999, 56: 1388-1393.
203. Hecker J, Feldman H, Subbiah P, Whalen E, Vellas B, Gauthier S and the Donepezil MSAD Study Group. Benefits of donepezil in the treatment of behavioral problems in moderate to severe Alzheimer's disease. *Proceedings of the World Alzheimer Congress*. Washington, 9-13 July, 2000.
204. Anand R. The effects of rivastigmine on behavioral symptoms in severe AD patients in a nursing home setting. *Neurobiol Aging* 2000. 21 (S1), S240.
205. Azanza Perea JR. Los nuevos inhibidores de la acetilcolinesterasa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En: *Elementos de geriatría en atención primaria*. 3º Ed. 1998. Enrique Arriola Manchola (Ed). S. Sebastián.
206. Almenar C. Tratamiento de los síntomas no cognitivos de la demencia. En: *Manejo de psicofármacos en pacientes de edad avanzada*. Álvarez E. (ed). EDIKA MED. Lab Almirall Prodesfarma. 2000. 123-144.
207. Tariot NP & Kershaw P. Galantamine postpones the emergence of behavioral symptoms in Alzheimer's disease: a 5 month, randomized, placebo-controlled study. *Neurobiol Aging* 2000, 21 (supl 1), S40.
208. Aarsland D, Bronnick K, Karlsen K. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a case study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 69-74.

209. Burke WJ, Rocaforte WH, Wengel SP. Treating visual hallucinations with donepezil. *Am J Psychiatry* 1999; 156 (7): 1117-1118.
210. McKeith IG, Grace JB, Walker Z, Byrne EJ, Wilkinson D, Stevens T et al. Rivastigmine in the treatment of dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open trial. *Int J Geriatr Psychiat* 2000; 15: 387-392.
211. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, on the B303 Exelon Study Group. Safety and efficacy of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: results of an international, 26-week, multicenter, randomised, placebo-controlled trial. *BMJ* 1999; 318: 633-638.
212. Medrano J, Uriarte JJ, Malo P. Farmacología en la demencia con cuerpos de Lewy. *Psiquiatría Biológica* 1997; 4 (6): 247-253.
213. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Berisford MA, Mahler ME. A double blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Ger Psychiatr* 1997; 5 (1): 60-69.
214. Devanand DP, Marder K, Michaels KS, Sackeim HA, Bell K, Sullivan MA et al. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviors in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1512-1520.
215. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 107-115.
216. Iruín A. Los nuevos neurolépticos: risperidona y olanzapina. Experiencia en el anciano. En: *Elementos de geriatría en atención primaria*. 3º Ed. 1998. Enrique Arriola Manchola (Ed). S. Sebatián.
217. Pérez V & Puigdemont D. Utilización de antipsicóticos en geriatría. En: *Manejo de psicofármacos en pacientes de edad avanzada*. Álvarez E. (ed). EDIKA MED. Lab Almirall Prodesfarma. 2000. 87-107.
218. Chan YC, Pariser SF, Neufeld G. Atypical antipsychotics in older adults. *Pharmacotherapy* 1999; 19 (7): 811-822.
219. Street J, Clark WS, Gannon KS, Cummings JC, Bymaster FP, Tamura RN et al. Olanzapine in the treatment of psychosis and behavioral disturbance-associated with Alzheimer's disease. *Eur J neurol* 1998; 5 (3): 39.
220. Madhusoodanan S, Suresh P, Brenner R, Pillari R. Experience with the atypical antipsychotics-risperidone and olanzapine in the elderly. *Ann Clin Psychiatry* 1999; 60 (5): 292-298.
221. Madhusoodanan S, Brenner R, Alcantra A. Clinical experience with quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000; 13 (1): 28-32.

222. Sipahimalani A & Masand PS. Olanzapine in the treatment of delirium. *psychosomatics* 1998; 39 (5): 422-430.
223. Carl Salzman. *Clinical Geriatric Psychopharmacology*. III Ed. Carl Salzman (ed). Williams & Wilkins. 1998.
224. Defilippi J, Crismon ML. Antipsychotic agents in patients with dementia. *Pharmacotherapy* 2000; 20 (1): 23-33.
225. Cooney C, Mortimer A, Smith A. Carbamazepine use in aggressive behaviour associated with senile dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1996; 11: 901-905.
226. Casais L, Ferrando L, Gibert Rahola J, Gutiérrez Fraile M, Micó JA, Tejedor del Real P. Antipsicóticos. En: *Lo que siempre quiso saber de los psicofármacos y nunca se atrevió a preguntar*. Gibert Rahola J. et al. (eds). EDIMSA. 1997.
227. Cuenca E, Álamo C, López-Muñoz L. Variaciones farmacocinéticas de los psicofármacos en la edad avanzada. En: *Manejo de psicofármacos en pacientes de edad avanzada*. Álvarez E. (ed). EDIKA MED. Lab Almirall Prodesfarma. 2000. 19-43.
228. Álvarez E. Utilización de fármacos antidepresivos en la edad avanzada. En: *Manejo de psicofármacos en pacientes de edad avanzada*. Álvarez E. (ed). EDIKA MED. Lab Almirall Prodesfarma. 2000. 44-56.
229. Bleuler E. *Textbook of Psychiatry*. Translated by Bull AA. New York: McMillan, 1924.
230. Jarvik L & Greenson H . Alzheimer A. About a peculiar disease of the cerebral cortex. Translated by Jarvik L & Greenson H. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1987; 1: 7-8.
231. Foerstl H & Levy R. Arteriosclerotic brain atrophy. Translation of Alzheimer A. *Int J Geriatr Psychiatry* 1991; 6: 129-130.
232. Berrios GE. Dementia: Historical overview. En: *Dementia*. Burns A, Levy R. (Eds). Chapman Hall, London 1994; 5-19.
233. Moller HJ & Greber MB. The case described by Alzheimer, Alois in 1911 – historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1998; 248: 111-122.
234. Sjögren H. Twenty-four cases of Alzheimer's disease. A clinical analysis. *Acta Med Scand* 1950; supl, 246: 225-233.
235. Sjögren T, Sjögren H, Lindgren DGH. Morbus Alzheimer and morbus Pick: genetic, clinical and patho-anatomical study. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1952; supl, 82: 4-152.
236. Kurita A, Blass JP, Nolan KA, Black RS, Thaler HT. Relationship between cognitive status and behavioral symptoms in Alzheimer's disease and mixed dementia. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41 (7): 732-736.

237. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell scale for depression in dementia. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 271-284.
238. Mortimer JA, Ebbitt B, Jun SP, Finch MD. Predictors of cognitive and functional progression in patients with probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1992; 42: 1689-1696.
239. Sanford I. Tolerance of disability in elderly dependents by supporters at home: its significance for hospital practice. *Bri Med J* 1975; 3: 471-473.
240. Rabins PV, Mace NL, Lucas MJ. The impact of dementia on the family. *JAMA* 1982; 248: 333-335.
241. Pruchno RA & Resch NL. Aberrant behaviors and AD: mental health effects on spouse caregivers. *J Gerontol* 1989; 44: S177-S182.
242. Vedhara K, Cox NK, Wilcock GK, Perks P, Hunt M, Anderson S et al. Chronic stress in elderly carers of dementia patients and antibody response to influenza vaccination. *Lancet* 1999; 353: 627-631.
243. Cohen D, Luchins D, Eisdorfer C. Caring for relatives with Alzheimer's disease: The mental health risks to spouses, adult children and other family caregivers. *Behavior, Health & Aging* 1990; 1: 171-182.
244. Pardo Ríos B. Apoyo psicológico ós familiares de enfermos de Alzheimer. *Cadernos de Psicología* 1999; 25: 35-43.
245. Zarit SH & Zarit JM. Cognitive impairment. In: Levinsohn PM, Teri L (eds). *Clinical Gerontopsychology*. Elmsford. New York. Pergamon. 1993; pp:33-81.
246. Teri L, Truax P, Logsdon R, Uomoto J, Zarit S, Vitaliano PP. Assessment of behavioral problems in dementia: The Revised Memory and Behavioral Problems Checklist. *Psychol Aging* 1992; 7: 622-631.
247. Bazo MT. El cuidado familiar en las personas ancianas con enfermedades crónicas: el caso de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1998; 33 (1): 49-56.
248. Hernández Rodríguez G & Millán Calentí JC. Ancianidad, familia y enfermedad de Alzheimer. Ed.: Universidade da Coruña. 2000.
249. O'Donnell BF, Drachman DA, Barnes HJ, Peterson KE, Swearer JM, Lew RA. Incontinence and troublesome behaviors predict institutionalization in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992; 5: 45-52.
250. Bradley L, Siddique CM, Dufton B. Reducing the use of physical restraints in long-term care facilities. *J Gerontol Nurs* 1995; 21: 21-34.
251. Snyder M, Egan EC, Burns KR. Interventions for decreasing agitation behaviors in persons with dementia. *J Gerontol Nurs* 1995; 21: 34-40.

252. Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1049-1051.
253. Rovner BW, German PS, Broadhead J, Morris RK, Brant LJ, Blainstein J et al. The prevalence and management of dementia and other psychiatric disorders in nursing homes. *Int Psychogeriatr* 1990; 2: 13-24.
254. Everitt DE, Fields DR, Sourmerral SS, Avorn J. Resident behavior and staff distress in the nursing homes. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 792-798.
255. Patterson MB & Whitehouse PJ. Behavioral Symptoms in Dementia: Theories and Therapies. *Alzheimer's Dis Assoc Dis* 1994; 8 (3): 1-3.
256. Tinker G. Accidents in geriatric departments. *Age Ageing* 1979; 8: 196-199.
257. Burns A. Psychiatric symptoms and behavioral disturbances in dementia: a review of therapy. *Int Psychogeriatr* 1996; 8 (2): 201-207.
258. McShane RM, Keene J, Gedding K, Fairburn C, Jacoby R, Hope T. Do neuroleptics drugs hasten cognitive decline in dementia? Prospective study with necropsy follow-up. *Br Med J* 1997; 314: 266-270.
259. Canadian Study of Health and Aging Workig Group. Canadian Study of Health and Aging: study methods and prevalence of dementia. *Can Med Assoc J* 1994; 150 (6): 899-913.
260. Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B et al. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 prevalence findings. In *J Epidemiol* 1991; 20: 736-748.
261. Ott A, Breteler Mb, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: associated with education. The Rotterdam study. *Br Med J* 1995; 310: 970-973.
262. Keefover RW. The clinical epydemiology of Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1996; 14 (2): 337-351.
263. Ritchie K & Kildea D. Is senile dementia "age-related" or "ageing-related"?- evidence from meta-analysis of dementia prevalence in the oldest old. *Lancet* 1995; 346: 931-934.
264. López-Pousa S, Vilalta J, Llinás J. Epidemiología de las demencias en España. *Rev Gerontol* 1995; 5: 28-33.
265. Comisión asesora en materia de psicoxeriatria 1999. Plan galego de atención o enfermo de Alzheimer e outras demencias. 1999. Xunta de Galicia.
266. Ernst RL, Hay JW. The Us economic and social costs of Alzheimer's disease revisited. *Am J Public Health* 1994; 84: 1261-1264.
267. Max W. The cost of Alzheimer's disease – will drug treatment ease the burden? *Pharmacoeconomics* 1996; 9 (1): 5-10.

268. Ernst RL, Hay JW, Fenn C, Tinklenberg J, Yesavage JA. Cognitive function and the costs of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1997; 54: 687-693.
269. Guillén F, Bermejo F, Boada, Peña-Casanova J, Hart WM, Espinosa C et al. Estudio sobre la estimación del coste de la enfermedad de Alzheimer en España. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1997; 32 (S1): 33.
270. Caamaño Ponte JL, Elizalde Valdelomar B, Vinagre Torres MD, Gómez Vecino MJ. Costes de demencia en enfermos no institucionalizados de Galicia. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1997; 32 (S1): 33-34.
271. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: A practical method of grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 1975; 12: 189-198.
272. Lobo A, Ezquerro J, Gómez FB, Sala JM, Seva Díaz A. El Mini-Mental Cognoscitivo. Un test sencillo y práctico para detectar alteraciones intelectuales en pacientes médicos. *Actas Luso-Esp Psiquiatr Cienc Afines* 1979; 3: 189-202.
273. Manubens JM, Martínez-Lage P, Martínez-Lage JM, Larumbe R, Muruzábal J, Martínez-González MA et al. Variación en las puntuaciones en el Mini-Mental State con la edad y el nivel educativo. Datos normalizados en la población mayor de 70 años en Pamplona. *Neurología* 1998; 13: 112-118.
274. Lobo A, Saz P, Marcos G, Día JL, De La Cámara C, Ventura T et al. Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental State Examination) en la población general geriátrica. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 767-774.
275. Pascual LF, Fernández T, Saz P, Lobo A, Morales F. Exploración de la memoria de trabajo con el minexamen cognoscitivo. *Rev Neurol* 2000; 30 (1): 1-4.
276. Fillembaum GG, Wilkinson WE, Welsh KA, Mohs RD. Discrimination between stages of Alzheimer's disease with subtest of Mini-Mental State Examination items. *Arch Neurol* 1994; 51: 916-921.
277. Ríos C, Pascual LF, Santos S, López E, Fernández T, Navas I et al. Memoria de trabajo y actividades complejas de la vida diaria en el estadio inicial de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2001; 33 (8): 719-722.
278. Vinyoles Bargalló E, Vila Doménech J, Argimón Pallás JM, Espinás Boquet J, Abos Pueyo T, Limón Ramírez E. Concordancia entre el Mini-Examen Cognoscitivo y el Mini-Mental State Examination en el cribado del déficit cognitivo. *Aten Primaria* 2002; 30 (1): 5-13.
279. Benítez del Rosario MA. Diagnóstico del deterioro cognitivo: dificultades metodológicas en la frontera de la normalidad cognitiva. *Aten Primaria* 2002; 30 (1): 14-15.

280. M.J. Gómez, J. Caamaño, R. Cacabelos. Alzheimer's disease assessment scale in senile dementia and in geriatric patients without cognitive impairment. *Annals of Psychiatry* 1994; vol 4: 69-81.
281. Grupo de Trabajo de Neuropsicología Clínica de la Sociedad Neurológica Argentina. La escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer en la Argentina: instrucciones para su administración. *Rev Neurol Arg* 1999; 24: 139-145.
282. Peña-Casanova J, Aguilar M, Santacruz P, Bertran-Serra I, Hernández G, Sol JM et al. Adaptación y normalización españolas de la ADAS (NORMACODEM) (y II). *Neurología* 1997; 12: 69-77.
283. Weyer G, Erzigkeit H, Kanowski S, Ihl R, Hadler D. Alzheimer`s disease Assessment Scale: reliability and validity in a multicenter clinical trial. *Int Psychogeriatr* 1997; 9 (2): 123-138.
284. Doraiswamy PM, Bieber F, Kaiser L, Krishnan KR, Runing-Scherer J, Gulanski B. The Alzheimer`s Disease Assessment Scale: patterns and predictors of baseline cognitive performance in multicenter alzheimer`s disease trials. *Neurology* 1997; 48 (6): 1511-1517.
285. Ihl R, Grass-Kapanke B, Janner M, Weyer G. Neuropsychometric tests in cross sectional and longitudinal studies - a regression analysis of ADAS-cog, SKT and MMSE. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32 (6): 248-254.
286. Blesa R & Álvarez E. Galantamina. Un nuevo tratamiento para la enfermedad de Alzheimer. *Drugs of Today* 2001; 37 (supl 15): 1-17.
287. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Venkata Damaraju Ch. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer`s disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1283-1290.
288. MJ. Gómez, D. Vinagre, J. Caamaño, Cacabelos R. Diagnóstico de la Demencia. Evaluación neuropsicológica y funcional. Estadía de la enfermedad. Libro de ponencias del 7º Curso de Geriátria "Ciudad de San Sebastián". E. Arriola y MI. Genua Eds. S. Sebastián 1995.
289. Sclan CG, Saillon A, Franssen E, Kluger A, Ferris SH, Reisberg B. BEHAVE-AD: Reliability and analysis of symptom category scores. *Int J Geriatr Psychiatry* 1996; 11: 423-430.
290. Patterson MB, Schnell AH, Martin RJ, Mendez MF, Smyth KA, Whitehouse PJ. Assessment of behavioral and affective symptoms in Alzheimer`s disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1990; 3: 21-30.
291. Monteiro IM, Boksay I, Auer SR, Torossian C, Ferris SH, Reisberg B. Addition of a frequency-weighted score of to the Behavioral Pathology in Alzheimer`s Disease Rating

- Scale: the BAHAVE-AD-FW: methodology and reliability. *Eur Psychiatry* 2001; 16 (1): 5s-24s.
292. Mendez MF, Perryman KM, Miller BL, Cummings JL. Behavioral differences between frontotemporal dementia and Alzheimer`s disease: a comparison on the BEHAVE-AD rating scale. *Int Psychogeriatr* 1998; 10 (2): 155-162.
293. The Behavioral Pathology in Alzheimer`s Disease Scale (BEHAVE-AD): factor structure among community-dwelling Alzheimer`s disease patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13 (11): 793-800.
294. Harwood DG, Barker WW, Ownby RL, Duara R. Relationship of behavioral and psychological symptoms to cognitive impairment and functional status in Alzheimer`s disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15 (5): 393-400.
295. De Deyn PP & Wirshing WC. Scale to assess efficacy and safety of pharmacologic agents in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (21): 19-22.
296. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer`s disease. *Neurology* 1996; 46: 130-135.
297. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dantzenberg PL, Erikssons S et al. A Randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53: 946-955.
298. Lyketsos CG, López O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia and Mild Cognitive Impairment. Results from the cardiovascular health study. *JAMA*, september 25, 2002 - vol 288, No. 12, 1475-1483.
299. Vilalta-Franch J, Lozano-Gallego M, Hernández-Ferrándiz M, Llinás-Reglá J, López-Pousa S, López OL. Neuropsychiatric inventory. Propiedades psicométricas de su adaptación al español. *Rev Neurol* 1999; 29 (1): 15-19.
300. Gilley DW, Wilson RS, Bennet DA, Bernard BA, Fox JH. Predictors of behavioral disturbance in Alzheimer`s disease. *J Gerontol* 1991; 46: 362-371.
301. Alberca R, Gil-Nécija E, Salas D, Pérez JA, Lozano P. Síntomas psicóticos y enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 2000; 15 (1): 8-14.
302. Schneider LS, Olin JT, Lyness SA, Chui HC. Eligibility of Alzheimer`s disease clinic patients for clinical trials. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 923-928.
303. López-Pousa S, Lombardía Fernández J, Villalta-Franch J. El ensayo clínico en la enfermedad de Alzheimer. En: *El ensayo clínico en neurología*. Pascual Gómez J (Ed). Ergón. Majadahonda. Madrid. 1988.

304. Gormley N, Rizwan MR. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Alzheimer`s disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13 (6): 410-414.
305. Garre-Olmo J, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Turón-Estrada A, Hernández-Ferrándiz M, Lozano-Gallego M y cols. Carga del cuidador y síntomas depresivos en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Evolución a los 12 meses. *Rev Neurol* 2002; 34 (7): 601-607.
306. Lerner AJ, Koss E, Patterson MB, Ownby RL, Hedera P, Friedland RP, Whitehouse PJ. Concomitants of visual hallucinations in Alzheimer`s disease. *Neurology* 1994; 44: 523-527.
307. Deutsch L, Bylsma F, Rovner B, Steele C, Folstein MF. Psychosis and phisical agression in probable Alzheimer`s disease. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1159-1163.
308. Hirono N, Mori E, Yasuda M, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T et al. Factors related with psychotic symptoms in Alzheimer`s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 648-652.
309. Mintzer JE, Brawman-Mintzer O. Agitation as a possible expression of generalized anxiety disorder in demented elderly patients: toward a treatment approach. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (7): 55-63.
310. MJ. Gómez, J. Caamaño, D. Vinagre, A. Franco, Fernández-Novoa L, Álvarez XA et al. Cognitive and Non-cognitive profiles in cerebrovascular disorders and senile dementia: a neuropsychological study. *Neurogerontology & Neurogeriatrics* 1995; vol. 1: 107-118.
311. Harwood DG, Ownby RL, Barker WW, Duara. The behavioral pathology in Alzheimer`s disease scale (BEHAVE-AD): factor structure among community-dwelling Alzheimer`s disease patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13 (11): 793-800.
312. Assal F, Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Curr Opin Neurol* 2002; 15: 445-450.
313. Kuzis G, Sabe L, Tiberti C, Dorrego, Starkstein SE. Neuropsychological correlates of apathy and depression in patients with dementia. *Neurology* 1999; 52: 1403-1407.
314. Cohen-Mansfield J, Culpepper II WJ, Werner P. The relationship between cognitive function and agitation in senior day care participants. *Int J Geriatr Psychiatry* 1995; 10: 585-595.
315. Homma A, Ishii T, Niina R. Relationship of behavioral complications and severity of dementia in japanese elderly persons with dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 1994; 8 (3): 46-53.
316. Paulsen JS, Salmon DP, Thal LJ, Romero R, Weisstein-Jenkins C, Galasko D et al. Incidence and risk factors for hallucinations and delusions in patients with probable AD. *Neurology* 2000; 54: 1965-1971.

317. Jeste DV, Wragg RE, Salmon DP, Harris MJ, Thal LJ. Cognitive deficits of patients with Alzheimer`s disease with and without delusions. *AM J Psychiatry* 1992; 149: 184-189.
318. M.J. Gómez, J. Caamaño, D. Vinagre, Franco-Maside A, Álvarez XA, Fernández-Novoa L et al. Non-cognitive profiles in patients with senile dementia. *Annals of Psychiatry* 1995; vol. 5: 31-40.
319. Mayeux R, Stern Y, Spanton S. Heterogeneity in dementia of the Alzheimer`s type: evidence of subgroups. *Neurology* 1985; 35: 453-461.
320. Mangone CA., Allegri RF., Baumann D, De Pascale AM, Arizaga RL, Taragano FE, Sica REP. Heterogeneidad clínica de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol Arg* 1999; 24: 123-126.
321. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of donepezil, rivastigmine and galantamine for the treatment of Alzheimer`s disease. NICE Technology Appraisal Guidance Nº 19. January 2001 - December 2003. Pp: 1-19.
322. Cuesta Terán MT, Martínez de la Gándara M. Nuevos principio activos: donepezilo. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*. Vol 22. Nº 3, 1988.
323. California Workgroup on Guidelines for Alzheimer`s Disease Management. Guidelines for Alzheimer`s Disease Management. Final Report. 2002. Pp: 1-43.
324. Lonergan E, Luxenberg J, Coldford J. Haloperidol for agitation in dementia (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software Ltd.
325. Edell WS, Tunis SL. Tratamiento antipsicótico de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia en paciente psicogeríátricos hospitalizados. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 289-298.
326. Fisher NJ, Rourke BP, Bieliauskas L, Giordani P, Berent S, Foster NL. Subgroups of patients with Alzheimer`s disease. *J Clin Exp Neuropsychol* 1996; 18: 349-370.
327. Alberca R. Demencias degenerativas de predominio cortical: enfermedad de Alzheimer. En: Demencias: diagnóstico y tratamiento. Alberca Serrano R. Editor. Masson SA. Barcelona 1998.
328. Sánchez JL, Sayago AM. Diagnóstico precoz y evolución de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2000; 30 (2): 121-127.
329. Tellería-Díaz JA, Roselló-Silva H, Gómez-Viera N. Estudio longitudinal sobre el curso de la demencia tipo Alzheimer. *Rev Neurol* 1997; 25 (146): 1551-1556.
330. Santens P, De Reuck J. Positron emission tomography in Alzheimer`s disease and related disorders. En: Vellas B & Fitten L, Eds. *Research and practice in Alzheimer`s disease*. Vol 2. New York: Springer; 1999. Pp: 65-69.

331. Jódar-Vicente M. Deficiencias iniciales en la enfermedad de Alzheimer: tres ejemplos prácticos. *Rev Neurol* 2001; 32 (12): 1173-1177.
332. Morris JC & Rubin EH. Clinical diagnosis and course of Alzheimer`s disease. *Psychiatr Clin Noth Am* 1987; 14: 223-235.
333. Berg L. Mild senile dementia of Alzheimer Type: Research diagnostic criteria, recruitment, and description of study population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 962-968.
334. Boada M. Estrategias terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer: concepto *ad continuum*. *Rev Neurol* 2001; 32 (11): 1074-1084.
335. Gauthier S. Alzheimer`s disease: current and future perspectives. *Prog Neuro-Psychofarmacol & Biol Psychiat* 2001; 25: 73-89.
336. Ibbotson T & Goa KL. Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Definición de la utilidad de donepezilo. *Dis Manage Health Outcomes* 2002; 10 (1): 41-55.
337. Feldman H, Gauthier S, Hecker J, Vellas B, Subbiah P, Whalen E & the Donepezil MSAD Study Investigators Group. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer`s disease. *Neurology* 2001; 57: 613-620.
338. Mattews HP, Korbey J, Wilkinson DG, Rowden J. Donepezil in Alzheimer`s disease: eighteen month results from southampton memory clinic. *Int J Geriatr Psychiatr* 2000; 15: 713-720.
339. López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J, Turón-Estrada A, Hernández-Ferrándiz M, Lozano-Gallego M, Cruz-Reina MM. Efectividad a los seis meses del donepezilo en el tratamiento del deterioro cognitivo en pacientes con demencia tipo Alzheimer. *Rev Neurol* 2000; 31 (8): 724-728.
340. Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, et al. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate Alzheimer`s disease. *Neurology* 2001; 57 (3): 489-495.
341. Bourin M & Vercelleto M. Treatment of mood and behavioral disorders in Alzheimer`s disease. *Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 1999; 9 (3): 118-125.
342. Haupt M, Kurz A, Jänner M. A 2-year follow-up of behavioral and psychological symptoms in Alzheimer`s disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 147-152.
343. Wilson RS, Gilley DW, Bennet DA, Beckett LA, Evans DA. Hallucinations, delusions, and cognitive decline in Alzheimer`s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 172-177.
344. Arroyo-Anlló EM, Torres Pereira J, Castañeda Alegre JC. Agitación/agresividad en la demencia tipo Alzheimer. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2001; 36 (3): 156-162.

345. Cummings JL, Frank JC, Cherry D, Kohatsu ND, Kemp B, Hewett L, Mittman B. Guidelines for Managing Alzheimer`s Disease: Part II. Treatment. *Am Fam Physician* 2002; 65: 2525-2534.
346. Burt T. Donepezil and related cholinesterase inhibitors as mood and behavioral controlling agents. *Current Psychiatry Reports* 2000; 2: 473.478.
347. Mega MS, Masterman DM, O`Connor SM, Barclay TR, Cummings JL. The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 1388-1393.
348. Weiner MF, Martin-Cook K, Foster BM, Saine K, Fontaine CS, Svetlik DA. Effects of donepezil on emotional/behavioral symptoms in Alzheimer`s disease patients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 487-492.
349. Barak Y, Bodner E, Zemishlani H, Mirecki I, Aizenberg D. Donepezil for the treatment of behavioral disturbances in Alzheimer`s disease: a 6-month open trial. *Arch Gerontol Geriatr* 2001; 33: 237-241.
350. Cummings JL, Donohue JA, Brooks RL. The relationship between donepezil and behavioral disturbances in patients with Alzheimer`s disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000; 8: 134-140).
351. Veiga Fernández F, Herráiz ML y el Grupo para el Estudio de la Risperidona en la Demencia. La risperidona en el tratamiento de los síntomas psicóticos y trastornos de la conducta en pacientes con demencia. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2001; 36 (2): 94-101.
352. Street JS, Clark WS, Kadam DL, Mitan SJ, Julian BE, Feldman PD, Breier A. Eficacia a largo plazo de olanzapina en el control de los síntomas psicóticos y de la conducta en demencia por Alzheimer ingresados en residencias. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: S62-S71.
353. Teri L, Logsdon RG, Peskind E, Raskind M, Weiner MF, Tractenberg RE et al. Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology* 2000; 55 (9): 1271-1278.