

J. M. García-Alberca^{1,2}
J. Pablo Lara¹
S. González-Barón¹
M. Á. Barbancho¹
D. Porta²
M. Berthier³

Prevalencia y comorbilidad de síntomas neuropsiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer

¹ Unidad de Neurofisiología Cognitiva
Centro de Investigaciones Médico Sanitarias (CIMES)
Universidad de Málaga
Málaga
² Departamento de Psiquiatría
Instituto Andaluz de Neurociencia y Conducta (IANEC)
Málaga

³ Unidad de Neurología Cognitiva
Centro de Investigaciones Médico Sanitarias (CIMES)
Universidad de Málaga
Málaga

Introducción. Se describe la frecuencia y gravedad de los síntomas conductuales y psicológicos (SCP) en un grupo de 125 pacientes diagnosticados con enfermedad de Alzheimer (EA) siguiendo criterios diagnósticos DSM-IV-TR y NINCDS-ADRDA.

Metodología. La evaluación de los SCP se realizó mediante el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI; Cummings et al., 1994). Se recogieron los datos sociodemográficos y antecedentes personales de los pacientes y se estableció el estado de la demencia mediante la *Global Deterioration Scale* (GDS; Reisberg, 1982).

Resultados. Un total de 122 pacientes (98%) presentaron SCP, con una media de cinco síntomas por paciente. La frecuencia de su presentación fue la siguiente: apatía (75%), irritabilidad (66%), depresión (60%), agitación (55%), ansiedad (54%), actividad motora aberrante (47%), delirios (38%), alteraciones del sueño (36%), desinhibición (29%), alteraciones del apetito (28%), alucinaciones (20%) y euforia (4%).

Conclusiones. Estos resultados demuestran la alta incidencia de los SCP en los pacientes con EA y muestran la necesidad e importancia de tratar adecuadamente estas alteraciones.

Palabras clave:
Enfermedad de Alzheimer. Síntomas conductuales y psicológicos. *Neuropsychiatric Inventory*. Prevalencia. Comorbilidad.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(5):265-270

Prevalence and comorbidity neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease

Introduction. The objective of this study is to describe the frequency and severity of behavioral and psychological symptoms (BPS) in a group of 125 patients diagnosed of Alzheimer's disease (AD) (DSM-IV-TR and NINCDS-ADRDA criteria).

Correspondencia:
José María García-Alberca.
Departamento de Psiquiatría
Instituto Andaluz de Neurociencia y Conducta (IANEC)
Sancha de Lara, 7
29015 Málaga
Correo electrónico: jmgalberca@ianec.com

Methods. The evaluation of the BPS was carried out using the *Neuropsychiatric Inventory* (NPI; Cummings et al., 1994). The sociodemographic and personal background data of the patients were gathered and the dementia stage was established with the *Global Deterioration Scale* (GDS Reisberg, 1982).

Results. A total of 122 patients (98%) presented BPS, with an average of five symptoms per patient. Frequency of presentation was the following: apathy (75%), irritability (66%), depression (60%), agitation (55%), anxiety (54%), aberrant motor activity (47%), delirium (38%), sleeping disorders (36%), disinhibition (29%), eating disorders (28%), hallucinations (20%) and euphoria (4%).

Conclusions. These results show the high incidence of BPS in AD patients and point to the necessity and importance of treating these disorders appropriately.

Key words:
Alzheimer's disease. Behavioral and psychological symptoms. *Neuropsychiatric Inventory*. Prevalence. Comorbidity.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia en los países desarrollados, suponiendo del 50 al 70% de todas ellas¹⁻³. Sus síntomas se superponen a las manifestaciones del envejecimiento cerebral normal, siguen un curso progresivo y presentan una gran heterogeneidad que depende en gran medida de la fase evolutiva en que se encuentre el sujeto. Los síntomas se manifiestan en tres grandes ámbitos: cognitivo, conductual y funcional.

Aunque los síntomas cognitivos y funcionales han sido los que han identificado característicamente a los sujetos con demencia, en los últimos años los síntomas conductuales y psicológicos (SCP) están adquiriendo una importancia cada vez más creciente. En la práctica clínica han recibido diferentes nombres a lo largo de los últimos años (alteraciones no cognitivas, alteraciones neuropsiquiátricas y síntomas conductuales), aunque a partir del consenso obtenido, la Asociación Psiquiátrica Internacional recomendó denominarlos

SCP⁴. Llama la atención que los sistemas de clasificación internacionales del síndrome demencial como el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV-TR)⁵ y la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10)⁶ aún no conceden una merecida atención a los síntomas no cognitivos, y ello a pesar de que cerca del 90% de los pacientes con EA presentan complicaciones psiquiátricas y conductuales tales como depresión, ansiedad, alucinaciones, delirios, agresividad, agitación, desinhibición conductual, euforia, apatía, irritabilidad, actividad motora aberrante o alteraciones del sueño y del apetito⁷⁻⁹. En algunas fases de la enfermedad pueden ser predominantes en el cuadro clínico e incluso presentarse con anterioridad a los síntomas cognitivos, aunque lo más habitual es que ambos se simultaneen.

La presencia de manifestaciones psiquiátricas y conductuales que acompañan al deterioro cognitivo producen un gran impacto en la calidad de vida del paciente, añadiendo más deterioro al ya existente, además de incrementar la sobrecarga emocional y conductual de sus familiares y cuidadores, todo lo cual contribuye a una mayor demanda de ayuda domiciliar y en muchos casos precipitan el ingreso de los pacientes en un centro geriátrico^{10,11}. Por otra parte, la importancia de los SCP se ve incrementada por el hecho de que la mayoría de ellos son susceptibles de ser tratados de manera eficaz gracias principalmente al empleo de medidas farmacológicas y de técnicas de modificación de conducta¹². Así pues, interesa la descripción y el análisis de los síntomas psiquiátricos y conductuales que acompañan a la EA.

Hemos estudiado en un grupo extenso de pacientes con EA y sus cuidadores principales la presencia de SCP y su relación con importantes aspectos de la EA, como son el estado cognitivo y funcional del paciente, la gravedad y el tiempo de evolución de la demencia, las variables sociodemográficas y los antecedentes personales de los pacientes, así como su relación con la carga y la presencia de ansiedad y depresión en el cuidador. Se trata, hasta donde alcanza nuestro conocimiento, del estudio más exhaustivo que se ha realizado en España. De este amplio trabajo hemos centrado nuestro interés en este artículo en el estudio de la prevalencia y comorbilidad de los SCP en la EA mediante la valoración con el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI)¹³, que permite evaluar las manifestaciones neuropsiquiátricas más frecuentes en las demencias y determinar también su frecuencia e intensidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos

El presente trabajo se ha realizado sobre una muestra clínica formada por 125 pacientes diagnosticados de EA siguiendo criterios diagnósticos internacionales DSM-IV-TR⁵, NINCDS-ADRDA¹⁴ y las recomendaciones del Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología¹⁵ y atendidos en la Unidad de Demencias del Instituto Andaluz de Neurociencia y Con-

ducta (IANEC) de Málaga. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los pacientes y en el caso de estar incapacitados éste se obtuvo de un representante legal. La evaluación de los pacientes fue llevada a cabo por un psiquiatra en todos los casos.

Variables sociodemográficas y clínicas

Las variables evaluadas incluían edad, sexo, estado civil, años de escolarización, antecedentes psiquiátricos personales, consumo de psicofármacos, consumo de fármacos anti-demencia, estadiaje y tiempo de evolución de la demencia desde el diagnóstico inicial efectuado por el especialista hasta el momento de la evaluación. La presencia de antecedentes psiquiátricos personales se valoró a partir de la información proporcionada por el propio paciente o sus familiares, así como por la revisión de la historia clínica del paciente. Se prestó particular atención a la existencia de una historia previa de trastornos afectivos, trastornos de ansiedad o trastornos psicóticos que necesitaron tratamiento psiquiátrico y cumplieron criterios diagnósticos internacionales.

Instrumentos de evaluación

El estudio de los trastornos psiquiátricos y conductuales se realizó mediante el NPI¹³ en su versión validada en castellano¹⁶. El NPI consiste en una entrevista estructurada basada en las respuestas que proporciona el cuidador principal del paciente. Está compuesta por 12 subescalas que evalúan los cambios conductuales y psicológicos que ocurren más comúnmente en los pacientes con demencia: delirios, alucinaciones, agitación/agresividad, depresión, ansiedad, euforia, apatía/indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad emocional, actividad motora aberrante, alteraciones del sueño y alteraciones del apetito. En cada subescala si un trastorno está presente el cuidador lo puntúa de 1 a 4 según su frecuencia y de 1 a 3 en cuanto a su gravedad. Una puntuación compuesta para cada subescala se obtiene multiplicando la frecuencia por la gravedad, con un máximo de 12 puntos. Se pueden obtener puntuaciones NPI totales referidas a la frecuencia (máximo: 48 puntos), a la gravedad (máximo: 36 puntos) y a la compuesta (máximo: 144 puntos). Además contiene una subescala (NPI-D) para medir el grado de sufrimiento que causan en el cuidador cada uno de los síntomas que presenta el paciente a su cargo. Para ello debe calificar cuánto malestar emocional le provocan dichos síntomas en una escala progresiva de 5 puntos (máximo: 60 puntos).

El estadiaje de la demencia se llevó a cabo mediante la *Global Deterioration Scale* (GDS)¹⁷, que evalúa la intensidad de la demencia en siete niveles, que van desde el GDS 1 (ausencia de alteración cognitiva) hasta el GDS 7 (defecto cognitivo muy grave). El presente estudio sólo incluyó a pacientes situados en los estadios GDS 4 (defecto cognitivo modera-

do), 5 (defecto cognitivo moderado-grave) y 6 (defecto cognitivo grave). Se establecieron tres grupos catalogados como demencia leve (GDS 4), demencia moderada (GDS 5) y demencia grave (GDS 6).

Análisis estadístico

Para la comparación de medias se utilizó la prueba *t* de Student en caso de variables con distribución normal y la prueba de Mann-Whitney para aquellas sin distribución normal. Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba chi cuadrado de Pearson. La relación entre los diferentes síntomas evaluados por el NPI se analizó mediante el coeficiente de correlación de Spearman. La relación entre el tiempo de evolución de la demencia y el estadio GDS se analizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Se exigió un nivel de significación de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Datos sociodemográficos y clínicos

La tabla 1 muestra las características sociodemográficas y clínicas de los 125 pacientes. La edad media de la serie fue de 76 años, y en ella predominan claramente las mujeres (70%). Entre ellas destacan las viudas con 45 casos (51,7%), mientras que en los hombres eran más frecuentes los casados con 29 casos (76,3%). Según el nivel de estudios de los pacientes, éstos se distribuyeron en 49 (39,2%) con educación básica (1-5 años; media: $4,10 \pm 1$ años), 65 (52%) con educación media (6-11 años; media: $7,05 \pm 1,25$ años) y 11 (8,8%) con educación alta (12-18 años; media: $12,45 \pm 1,81$ años).

Tabla 1	Características sociodemográficas y clínicas de los 125 pacientes
Características de los pacientes	Valor
Edad, media \pm DE (rango)	76,4 \pm 6,15 (57-95)
Mujeres, n (%)	87 (69,6%)
Hombres, n (%)	38 (30,4%)
Estado civil, n (%)	
Solteros	11 (8,8%)
Casados	64 (51,2%)
Viudos	50 (40%)
Meses de evolución, media \pm DE (rango)	62,21 \pm 26,16 (18-120)
Años de escolaridad, media \pm DE (rango)	6,34 \pm 2,7 (1-13)
Antecedentes psiquiátricos, n (%)	31 (24,8%)
Consumo de psicofármacos, n (%)	48 (38,4%)
Consumo de fármacos antidemencia	88 (70,4)

DE: desviación estándar.

Las mujeres presentaban mayor frecuencia de antecedentes psiquiátricos personales que los hombres (30 frente a 13%; $\chi^2 = 3,968$; $p < 0,05$). No se encontraron diferencias significativas entre sexos en cuanto a la edad, tiempo de evolución de la demencia, años de escolaridad, consumo de fármacos antidemencia y consumo de psicofármacos.

Estadaje de la demencia

Los pacientes se agruparon en los estadios de la escala GDS 4 (33 pacientes, 26,4%), GDS 5 (42 pacientes, 33,6%) y GDS 6 (50 pacientes, 40%). Se encontró una correlación positiva entre la duración de la demencia y el estadio GDS ($r = 0,74$; $p < 0,01$). Por lo tanto, la serie estudiada es representativa del espectro de gravedad de la EA.

Síntomas conductuales y psicológicos

Presentaron SCP 122 pacientes (98%). Cada paciente presentó una media de 5 síntomas ($5,1 \pm 1,87$), con un rango de 0-10 síntomas. En la tabla 2 se muestra la distribución de las frecuencias de los diferentes síntomas evaluados mediante el NPI. El trastorno más prevalente fue la apatía, presente en el 74% de los casos. Más del 50% de los pacientes presentó irritabilidad (66%), depresión (60%), agitación (55%) y ansiedad (54%). Los trastornos menos frecuentes fueron la euforia (4%) y las alucinaciones (20%). La tabla 3 muestra las puntuaciones medias totales de la muestra en el NPI y la tabla 4 muestra las puntuaciones medias compues-

Tabla 2	Número de pacientes que presentaron síntomas conductuales y psicológicos (n) y frecuencia de ocurrencia expresada en porcentaje (%)	
	n	%*
Apatía	92	74
Irritabilidad	82	66
Depresión	75	60
Agitación	69	55
Ansiedad	67	54
Actividad motora aberrante	59	47
Delirios	47	38
Alteraciones del sueño	45	36
Desinhibición	37	30
Alteraciones del apetito	35	28
Alucinaciones	25	20
Euforia	5	4

* La suma de porcentajes es superior al 100%, pues todos los pacientes presentaban varios SCP.

Tabla 3	Puntuaciones medias totales del NPI
Media (DE; rango)	
Frecuencia (0-48)	13,46 (6,05; 0-26)
Gravedad (0-36)	9,86 (4,56; 0-21)
Compuesta (0-144)	27,9 (16,22; 0-66)
NPI: <i>Neuropsychiatric Inventory</i> ; DE: desviación estándar.	

tas de la muestra en las diferentes subescalas del NPI. La puntuación media del NPI-D fue de $14,28 \pm 6,66$ puntos.

La tabla 5 muestra las correlaciones obtenidas entre los distintos síntomas evaluados mediante el NPI. Debido al tamaño de la muestra y al elevado número de correlaciones obtenidas sólo se consideraron de interés aquellos hallazgos significativos al nivel $p < 0,01$.

DISCUSIÓN

El 98% de los pacientes manifestaron algún tipo de SCP. Sólo tres pacientes (2%) con demencias leves no presentaron ningún SCP. La mayoría de los trabajos publicados al respecto^{9,18-22} describen resultados que coinciden con los nuestros, con cifras situadas entre el 90 y el 100% de afectados. Todo ello confirma la alta prevalencia de los SCP en

Tabla 4	Puntuaciones medias en las distintas subescalas del NPI		
	Frecuencia (media \pm DE)	Gravedad (media \pm DE)	Compuesta (media \pm DE)
Delirios	0,94 \pm 1,33	0,66 \pm 0,95	1,73 \pm 2,97
Alucinaciones	0,42 \pm 0,93	0,30 \pm 0,67	0,72 \pm 1,95
Agitación	1,37 \pm 1,32	1,13 \pm 1,10	2,86 \pm 3,21
Depresión	1,80 \pm 1,60	1,17 \pm 1,07	3,84 \pm 3,54
Ansiedad	1,41 \pm 1,43	1,00 \pm 1,04	2,70 \pm 3,23
Euforia	0,08 \pm 0,45	0,06 \pm 0,32	0,14 \pm 1,10
Apatía	2,25 \pm 1,52	1,69 \pm 1,12	5,30 \pm 4,27
Desinhibición	0,55 \pm 0,93	0,39 \pm 0,68	0,78 \pm 1,65
Irritabilidad	1,66 \pm 1,33	1,24 \pm 1,03	3,18 \pm 3,05
Actividad motora aberrante	1,48 \pm 1,72	1,13 \pm 1,30	3,71 \pm 4,87
Alteraciones del sueño	0,94 \pm 1,45	0,68 \pm 0,99	1,78 \pm 2,91
Alteraciones del apetito	0,67 \pm 1,15	0,51 \pm 0,87	1,30 \pm 2,39
NPI: <i>Neuropsychiatric Inventory</i> ; DE: desviación estándar.			

la EA documentados tanto en estudios transversales como longitudinales²³⁻²⁵.

En nuestro estudio destaca el elevado número de SCP presentes en cada paciente, con cinco síntomas por término medio y un número entre 0 y 10 conductas diferentes examinadas. Otros estudios encuentran cifras similares a la nuestra: con una media de seis síntomas por paciente y un número de 2 a 10 alteraciones diferentes²¹; una media de cuatro síntomas por paciente¹⁸ y otro con un rango de 1 a 9 conductas, en el que un 27,4% de los pacientes presentaron sólo un síntoma, un 26% exhibieron dos síntomas y un 15,1% presentaron cinco o más síntomas²⁶, si bien estos autores utilizan la versión de 10 ítems del NPI.

La apatía (74%) fue el síntoma más frecuentemente encontrado, seguido por irritabilidad (66%), depresión (60%), agitación (55%) y ansiedad (54%), mientras que euforia (4%) y alucinaciones (20%) fueron las menos presentes. Estos datos coinciden con los aportados por la mayor parte de los trabajos^{9,21,22}, si bien algún estudio encuentra como síntoma más frecuente la actividad motora aberrante²⁰, aunque en este caso la serie estaba compuesta por pacientes con EA (53%) y otro tipo de demencias y el predominio de la actividad motora aberrante se manifestó sólo en los niveles moderados y graves de deterioro. Todos los trastornos estuvieron presentes a lo largo de los diferentes estadios evolutivos de la demencia, de tal forma que aunque la mayoría de los síntomas (delirios, alucinaciones, agitación, ansiedad, apatía, irritabilidad y actividad motora aberrante) fueron más frecuentes y graves a medida que se incrementaba la intensidad de la demencia, todos ellos pudieron observarse en las fases iniciales de la misma.

Las puntuaciones medias totales del NPI referidas a frecuencia, gravedad y puntuación compuesta, así como las puntuaciones medias compuestas correspondientes a cada una de las subescalas del NPI fueron superiores a las obtenidas por Mega et al.⁹ y similares a las de Binetti et al.²⁷. Una posible explicación residiría en las diferencias en el nivel de educación de los pacientes, ya que la muestra de Mega et al.⁹ está compuesta por individuos con el doble de años de escolaridad que la nuestra y la de Binetti et al.²⁷. En este sentido algunos autores han constatado la influencia del nivel educativo en el padecimiento de síntomas psicóticos²⁸ y depresivos²⁹, así como en apatía, desinhibición y conducta motora aberrante²⁶ en pacientes con demencia. Por lo tanto, un bajo nivel educativo podría tener un papel en el incremento tanto de las puntuaciones totales del NPI como de algunas conductas en particular. Así, por ejemplo, en nuestro estudio los pacientes con bajo nivel de escolaridad presentaron mayor frecuencia de delirios y ansiedad que los que tenían niveles de escolaridad medios o altos ($p < 0,001$ y $p < 0,05$, respectivamente).

Se encontraron correlaciones significativas entre diferentes SCP. Destaca la correlación entre depresión y ansiedad y entre delirios, agitación, ansiedad, irritabilidad y apatía. La relación entre distintos SCP hace pensar en la existencia de agrupacio-

Tabla 5 Correlaciones entre las puntuaciones medias compuestas de las 12 subescalas NPI

	Delirios	Alucinaciones	Agitación	Depresión	Ansiedad	Euforia	Apatía	Desinhibición	Irritabilidad	Motora	Sueño	Apetito
Delirios		0,13	0,11	0,14	0,28*	-0,09	0,45**	0,05	0,06	0,11	-0,03	-0,12
Alucinaciones			0,01	-0,11	0,11	0,10	0,02	0,15	0,03	-0,02	0,06	-0,18*
Agitación				0,09	0,14	-0,07	0,33**	-0,07	0,43**	0,22***	0,06	0,00
Depresión					0,33**	-0,07	0,22***	-0,11	-0,08	-0,04	0,17	0,13
Ansiedad						-0,08	0,30*	0,04	-0,04	-0,07	0,10	-0,13
Euforia							-0,13	0,20***	-0,01	-0,02	-0,07	-0,03
Apatía								-0,12	0,25*	0,20***	0,12	0,03
Desinhibición									-0,01	0,09	0,23***	0,22*
Irritabilidad										0,17	-0,06	0,07
Motora											0,28*	-0,01
Sueño												-0,11
Apetito												

NPI: *Neuropsychiatric Inventory*. *p < 0,01. **p < 0,001. ***p < 0,05 (coeficientes de correlación de Spearman).

nes sintomáticas en diferentes síndromes clínicos. Cada uno de estos síndromes permitiría describir mejor los SCP, y presumiblemente contribuirían a un mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a estos síntomas. La mayoría de los estudios efectuados en este sentido describen con claridad tres grupos de síntomas³⁰⁻³² clasificados como afectivo (depresión y ansiedad), psicótico (delirios y alucinaciones) y discontrol (desinhibición, agitación, irritabilidad, apatía y actividad motora aberrante).

La puntuación media del NPI-D fue de $14,28 \pm 6,66$ puntos, cifra similar a la encontrada por Craig et al.²² y que de acuerdo con los criterios expuestos por Chow et al.³³ se corresponde con un grado de sufrimiento moderado.

Aunque existe un número amplio de instrumentos para valorar los SCP en la EA, en nuestro estudio hemos elegido el NPI por varias razones. En primer lugar, porque el NPI evalúa un rango de conductas (algunas de las cuales, como la apatía, son las más frecuentes en la EA) más amplio que otras pruebas (BEHAVE-Alzheimer's disease³⁴, Columbia University scale for the psychopathology in Alzheimer's disease³⁵, *Hamilton Rating Scale for Depression*³⁶). En segundo lugar, el NPI es superior a otros instrumentos porque evalúa tanto la frecuencia como la gravedad de los SCP, a diferencia de otras pruebas que sólo evalúan la frecuencia (*The Revised Memory and Behavior Problems Checklist*³⁷ o la *CERAD Behavioral Rating Scale for Dementia*³⁸) o la gravedad (*Alzheimer's Disease Assessment Scale-Non Cognitive*³⁹, BEHAVE-AD³⁴). Finalmente, porque el NPI facilita una rápida evaluación de los SCP, a diferencia de otras pruebas que requieren un mayor tiempo de aplicación (*Neurobehavior Rating Scale*)⁴⁰.

En conclusión, el análisis sistemático de los SCP en la EA es importante, pues genera malestar en el propio paciente y

cuidadores⁴¹ y en general precipitan el ingreso en un centro geriátrico. Su diagnóstico temprano permite instaurar un tratamiento adecuado y prevenir a aparición de otros SCP⁴².

BIBLIOGRAFÍA

1. Fratiglioni L, de Ronchi D, Agüero-Torres H. Worldwide prevalence and incidence of dementia. *Drugs Aging* 1999;15: 365-75.
2. Garay Lillo J, Garay Burdeos JM. Demografía y epidemiología de la enfermedad de Alzheimer. *Geriatrka* 2003;19(Suppl. 1):15-21.
3. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler M, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology* 2000;54(Suppl. 5):4-9.
4. International Psychogeriatric Association (IPA). Consensus Statement on Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD), 1996.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Text revision. Washington, 2000.
6. Organización Mundial de la Salud. 10.ª Revisión de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10). Trastornos mentales y del comportamiento. Madrid: Meditor, 1993.
7. Cummings JL, Victoroff JL. Noncognitive neuropsychiatric syndrome in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1990;3:140-58.
8. Cummings JL, Miller B, Hill MA, Neshkes R. Neuropsychiatric aspects of multiinfarct dementia and dementia of the Alzheimer type. *Am J Psychiatry* 1991;148:1159-63.
9. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46:130-5.
10. Bédard M, Molloy W, Pedlar D, Lever JA, Stones MJ. Associations between dysfunctional behaviours, gender and burden in spousal

- caregivers of cognitively impaired older adults. *Int Psychogeriatr* 1997;9:277-90.
11. Coen RF, Swanwick GR, O'Boyle CA, Coakley D. Behavior disturbance and other predictors of carer burden in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:331-6.
 12. Deberdt WG, Dysken MW, Rappaport SA, Feldman PD, Young CA, Hay DP, et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioral disturbances in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:722-30.
 13. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-14.
 14. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group. *Neurology* 1984;34:939-44.
 15. Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. Guías en demencias. Barcelona: Masson, 2003.
 16. 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;29:15-9.
 17. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MD, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136-9.
 18. Frisoni GB, Rozzini L, Gozzetti A, Binetti G, Zanetti O, Bianchetti A, et al. Behavioral syndromes in Alzheimer's disease: description y correlates. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:130-8.
 19. Lyketsos CG, López O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, Dekosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment. Results from cardiovascular health study. *JAMA* 2002;288:1475-83.
 20. Artaso B, Goñi A, Gómez AR. Síntomas neuropsiquiátricos en el síndrome demencial. *Rev Neurol* 2004;38:506-10.
 21. De Toledo M, Bermejo-Pareja F, Vega-Quiruga S, Muñoz-García D. Alteraciones comportamentales en la enfermedad de Alzheimer. Datos de un estudio poblacional. *Rev Neurol* 2004;38:901-5.
 22. Craig D, Mirakhor A, Hart DJ, McLroy SP, Passmore AP. A cross-sectional study of neuropsychiatric symptoms in 435 patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:460-8.
 23. Eustace A, Coen R, Walsh C, Cunningham CJ, Walsh JB, Coakley D, et al. A longitudinal evaluation of behavioral and psychological symptoms of probable Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:968-73.
 24. Hope T, Keene J, Fairburn CG, Jacoby R, McShane R. Natural history of behavioral changes and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1999;174:39-44.
 25. Haupt M, Kurz A, Janner M. A two-year follow-up of behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:147-52.
 26. Mok WY, Chu LW, Chung CP, Can NY, Hui SI. The relationship between non-cognitive symptoms and functional impairment in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:1040-6.
 27. Binetti G, Mega MS, Magni E, Padovani A, Rozzini L, Bianchetti A, et al. Behavioral disorders in Alzheimer's disease: a transcultural perspective. *Arch Neurol* 1998;55:539-44.
 28. Binetti G, Padovani A, Bianchetti A, Lenzi GL, Trabucchi M. Delusions in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 1993;88:5-9.
 29. Migliorelli R, Teson A, Sabe L, Petracchi M, Leiguarda R, Starkstein SE. Prevalence and correlates of dysthymia and major depression among patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1995;152:37-44.
 30. Lyketsos CG, Sheppard JM, Steinberg M, Tschanz JA, Norton M, Steffens D, et al. Neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease clusters into three groups: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16:1043-53.
 31. Mirakhor A, Craig D, Hart DJ, McLroy SP, Passmore AP. Behavioural and psychological syndromes in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:1035-9.
 32. Amer-Ferrer G, de la Peña A, García Soriano MT, García Martín A. Main components of Neuropsychiatric Inventory in Alzheimer's disease. Definition of behavioral syndromes. *Neurología* 2005;20:9-16.
 33. Chow TW, Liu CK, Fuh JL, Leung VPY, Tai CT, Li-Wen Chen, et al. Neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease differ in Chinese and American patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;17:22-8.
 34. Reisberg B, Borenstein J, Franssen E, Salob S, Steinberg G. BEHAVE-AD: a clinical rating scale for assessment of pharmacologically remediable behavioral symptomatology in Alzheimer's disease. En: Altman HJ, editor *Alzheimer's disease problems: prospects and perspectives*. New York: Plenum, 1987; p. 1-16.
 35. Devanand DP, Miller L, Richards M. The Columbia University scale for the psychopathology in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1992;49:371-6.
 36. Hamilton MA. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960;23:56-62.
 37. Teri L, Truax P, Logsdon R. Assessment of behavioral problems in dementia: The Revised Memory and Behavior Problems Checklist. *Psychol Aging* 1992;7:622-31.
 38. Tariot P, Mack IL, Patterson MB. The behavioural Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1995;152:1349-57.
 39. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984;141:1356-64.
 40. Levin HS, High WM, Goethe KE. The neurobehavior rating scale: assessment of the sequelae of head injury by the clinician. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:183-93.
 41. Gruffydd E, Randle J. Alzheimer's disease and the psychosocial burden for caregivers. *Community Pract* 2006;79:15-8.
 42. Rayner AV, O'Brien JG, Shoenbachler B. Behavior disorders of dementia: recognition and treatment. *Am Fam Physician* 2006;73:647-52.