

J.M. García-Alberca<sup>1</sup>  
J.P. Lara Muñoz<sup>2</sup>  
M. Berthier Torres<sup>3</sup>

# Sintomatología neuropsiquiátrica y conductual en la enfermedad de Alzheimer

<sup>1</sup>Unidad de Memoria y Alzheimer  
Instituto Andaluz de Neurociencia y Conducta (IANEC)  
Málaga  
Unidad de Neurofisiología Cognitiva  
Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES)  
Universidad de Málaga

<sup>2</sup>Unidad de Neurofisiología Cognitiva  
Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES)  
Universidad de Málaga

<sup>3</sup>Unidad de Neurología Cognitiva y Afasia  
Centro de Investigaciones Médico-Sanitarias (CIMES)  
Universidad de Málaga

Los síntomas conductuales y psicológicos están presentes en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y contribuyen de manera muy significativa al aumento de los costes asistenciales, a la pérdida de calidad de vida tanto del paciente como del cuidador y al incremento en éste de los niveles de carga y sufrimiento, a la vez que se constituyen como los principales predictores de institucionalización prematura del enfermo. Su importancia se ve incrementada porque la mayoría de ellos son susceptibles de ser tratados de manera eficaz gracias al empleo de medidas farmacológicas y de técnicas de modificación de conducta. En el presente trabajo se discuten sus posibles causas fisiopatológicas, así como su relación con el deterioro cognitivo y funcional del paciente, su influencia en la carga del cuidador y las opciones terapéuticas disponibles actualmente.

**Palabras clave:**  
Enfermedad de Alzheimer, síntomas conductuales y psicológicos, deterioro cognitivo, carga, tratamiento.

*Actas Esp Psiquiatr* 2010;38(4):212-222

## Neuropsychiatric and behavioral symptomatology in Alzheimer's disease

Patients with Alzheimer's disease (AD) show high incidence of behavioral and psychological symptoms (BPS). The occurrence of BPS have a great impact on the patients and caregiver's quality of life, increase caregiver's burden, and in many cases precipitates admission of the patients to a geriatric center. On the other hand, the importance of the BPS is increasing because most of them are susceptible to being treated effectively, mainly thanks

to the use of drug measures and behaviour modification techniques. This study to describe the mechanisms pathophysiological of BPS in AD and its relationship with cognitive and functional impairment of patient and caregiver's burden and current therapies.

**Key words:**  
Alzheimer's disease, cognitive impairment, behavioral and psychological symptoms, burden, treatment.

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) muestran con una alta prevalencia síntomas neuropsiquiátricos que aparecen junto a las otras dos características principales de la demencia, las alteraciones cognitivas y las dificultades en el desempeño de las actividades de la vida diaria. Inicialmente se consideraron este tipo de manifestaciones de la EA como de menor importancia que los síntomas cognitivos, lo que enmascaró durante un tiempo las asociaciones de las alteraciones conductuales con otros aspectos de la enfermedad<sup>1</sup>. Sin embargo, en la actualidad numerosos estudios han puesto de manifiesto las importantes relaciones que mantienen con la clínica y la neurobiología de la EA, así como su repercusión sobre los familiares y cuidadores informales de los pacientes<sup>2,3,4</sup>.

A partir del consenso obtenido, la Asociación Psicogeriátrica Internacional<sup>5</sup> recomendó denominarlos como signos y síntomas conductuales y psicológicos en las demencias (SCPD) y los definió como las alteraciones de la percepción, el contenido del pensamiento el humor o la conducta que se presentan frecuentemente en pacientes con demencia<sup>5,6</sup>.

Los SCPD dan lugar a un gran sufrimiento en el paciente y en las personas relacionadas con él<sup>7,8</sup>, al aumento de los costes asistenciales<sup>9</sup>, a su internamiento prematuro en alguna institución<sup>10</sup> y a una pérdida significativa de la calidad de vida tanto del paciente como de sus familiares y cuidadores<sup>11,12</sup>. Su presencia se asocia a un mayor uso de psicofármacos y de restricciones físicas en el paciente<sup>13,14</sup>.

Correspondencia:  
José María García-Alberca  
Unidad de Memoria y Alzheimer  
Instituto Andaluz de Neurociencia y Conducta (IANEC)  
C/ Álamos, 17  
29012 Málaga  
Correo electrónico: jmgalberca@ianec.com

Asimismo, los cuidadores de pacientes con EA expresan un mayor número de necesidades no satisfechas, manifestando la necesidad de ayuda diaria en casa y para la supervisión, así como para cuidados personales<sup>15</sup>, lo que se traduce en el gran número de cambios que los cuidadores tienen que introducir en su estilo de vida<sup>16,17</sup> y la falta de tiempo para ellos mismos<sup>18</sup>. Además, los cuidadores presentan peores indicadores de salud general, más días de incapacidad laboral y mayor utilización de recursos sanitarios<sup>19,20</sup> y consumo de psicofármacos que la población general<sup>21</sup>. Estudios epidemiológicos demuestran que las tasas de diagnósticos psiquiátricos, especialmente ansiedad y depresión, son sistemáticamente mayores en los familiares que cuidan a pacientes con EA que en la población general<sup>22,20,23</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

Las cifras de prevalencia de los SCPD en la EA varían de unos estudios a otros, oscilando entre el 61-100% en los pacientes que viven en su domicilio<sup>24-26</sup>, el 29-90% en los pacientes internados en residencias<sup>27</sup> y el 95% en pacientes hospitalizados a largo plazo<sup>28</sup>. La mayoría de los pacientes muestra varios de los SCPD y éstos pueden aparecer en cualquier etapa de la demencia, aumentando su presencia con la severidad de la demencia (Tabla 1).

La mayoría de los estudios coinciden en señalar la apatía como el síntoma más común, observándose entre el 50 y el 100% de los enfermos<sup>24,29,8,26</sup>. La agitación, irritabilidad y la actividad motora aberrante son también muy comunes y se hacen más evidentes a medida que la

enfermedad progresa, alcanzando una prevalencia entre el 3 y el 66%<sup>30,26</sup>. Presentan síntomas ansiosos y depresivos entre el 0% y el 86% de los pacientes<sup>31,32</sup>, aunque la frecuencia de la depresión mayor sería del 10-20%<sup>31</sup>. Menos frecuente, la prevalencia de los delirios y alucinaciones se sitúa entre el 11 y el 73% y entre el 3 y el 67% respectivamente<sup>33</sup>. Por el contrario, la presencia de euforia se revela como el síntoma menos habitual en la EA<sup>24,29,8,26</sup> [Tabla 1].

## ETIOPATOGENIA

Estudios neuropatológicos, neuroquímicos y de neuroimagen, así como los posibles factores genéticos implicados, apoyan la idea de que los SCPD son una manifestación primaria de la EA<sup>34</sup>. Los SCPD podrían originarse en alteraciones genuinamente corticales o en una combinación de alteraciones córtico-corticales y córtico-subcorticales. Así por ejemplo, estudios neuropatológicos y de neuroimagen sugieren que la interrupción de los circuitos fronto-subcorticales juega un papel decisivo en el desarrollo de los síntomas SCPD, tanto en pacientes dementes como no dementes<sup>34</sup>, especialmente por lo que se refiere a la presencia de síntomas depresivos, impulsividad, desinhibición y alteración de las funciones ejecutivas.

## Neuropatología y circuitos cerebrales

En la EA se ha sugerido que la corteza frontal-temporal jugaría un papel decisivo en la etiología de los procesos psicóticos<sup>35-37</sup>. Los resultados de estudios hechos con SPECT parecen confirmar este patrón al encontrar hipoperfusión en lóbulos frontales o temporales en pacientes con ideas delirantes y alucinaciones<sup>38,39</sup>. También los estudios realizados con PET señalan la asociación entre la presencia de ideas paranoides y alucinaciones con disfunción de la corteza frontotemporal. De manera particular, el hipometabolismo en el córtex prefrontal derecho podría estar asociado con ideas delirantes<sup>40,41</sup>. Por otra parte, los trastornos psicóticos se han asociado con un incremento significativo de placas seniles en el prosubiculum y de ovillos neurofibrilares en el cortex frontal medio<sup>42</sup>. Asimismo, los pacientes con EA y delirios se caracterizan por un patrón específico de anormal asimetría de la atrofia cerebral frontal y temporal frente al patrón simétrico de los pacientes que no presentan delirios<sup>43</sup>.

La convergencia entre datos neuropatológicos y neurorradiológicos parece indicar que la depresión mayor estaría asociada a una disfunción frontal-subcortical en la EA con implicación de los núcleos aminérgicos y de la corteza cingular anterior<sup>34,44,3</sup>, así como a una disfunción a nivel temporal, lo que sugiere que es necesaria una alteración límbica más amplia (frontal-temporal) para causar depresión<sup>40</sup>. En

Tabla 1	SCPD en una muestra de 125 pacientes con enfermedad de Alzheimer*	
	N	%**
Apatía	92	74
Irritabilidad	82	66
Depresión	75	60
Agitación	69	55
Ansiedad	67	54
Actividad motora	59	47
Delirios	47	38
Alteraciones del sueño	45	36
Desinhibición	37	30
Alteraciones del apetito	35	28
Alucinaciones	25	20
Euforia	5	4

\* García-Alberca et al, 2008  
 \*\* La suma de porcentajes es superior al 100% pues todos los pacientes presentaban varios SCPD

este sentido, estudios realizados con SPECT han demostrado que los pacientes con EA y depresión tienen el flujo cerebral más bajo en la región ténporoparietal izquierda que en aquellos sin depresión<sup>45</sup>, así como hipoperfusión cerebral en el área prefrontal izquierda<sup>46,47</sup>. Estudios llevados a cabo con PET han demostrado que los pacientes con EA y depresión mayor tenían un mayor hipometabolismo en las regiones parietales bilaterales<sup>48</sup>, en las regiones frontales superiores bilaterales y en la corteza cingular izquierda<sup>44</sup>.

La presencia de agitación se ha relacionado con disfunción del lóbulo frontal, de tal forma que dicha disfunción predispondría a los pacientes con EA a sufrir agitación como una respuesta exagerada frente a múltiples estímulos ambientales<sup>49</sup>.

Disfunciones fronto-subcorticales y a nivel temporal estarían asociadas a la presencia de apatía en los pacientes con EA<sup>50,51,40</sup>. Además de una actividad metabólica reducida en el córtex cingulado anterior bilateral y en el córtex orbitofrontal medial, la apatía podría estar también asociada con una actividad reducida en el tálamo medial<sup>52</sup>. Estos resultados refuerzan la confluencia de evidencias que implican una disfunción frontal medial y los circuitos neuronales implicados en la neurobiología de la apatía en la EA<sup>52</sup>. Recientemente, disfunciones en los circuitos cerebrales de recompensa dopaminérgicos se han asociado, asimismo, a la presencia de apatía en EA<sup>53</sup>, mientras que una excesiva actividad de la amígdala se ha correlacionado con la presencia y severidad de síntomas de irritabilidad y agitación en EA. Estas alteraciones funcionales de la amígdala podrían representar un marcador fisiológico de ciertas manifestaciones neuropsiquiátricas en la EA<sup>54</sup>.

La EA es una proteinopatía con anomalías en las proteínas tau y en el péptido A $\beta$ -amiloide, manifestando un complejo fenotipo conductual. Se han obtenido evidencias de la asociación de esas anomalías con la presencia de SCPD. Así, una mayor densidad de ovillos neurofibrilares en el córtex orbitofrontal se ha correlacionado con la presencia de agitación y actividad motora aberrante, mientras que una mayor patología neurofibrilar en el cingulado anterior se correlacionaría con apatía<sup>55</sup>, a diferencia de los pacientes con alteraciones de la alfa-synucleína, que estarían especialmente predispuestos a sufrir alucinaciones y delirios. Esta aproximación molecular a la neuropsiquiatría puede ayudar a comprender los mecanismos de las enfermedades degenerativas, aportando conocimiento a la fisiopatología de los SCPD y contribuyendo al desarrollo de terapias modificadoras del curso de la enfermedad<sup>56</sup>.

Los resultados de un estudio reciente describen que el sufrimiento de un ACV anterior al inicio de la EA se asoció con un mayor riesgo de presentar delirios, depresión y apatía. El padecimiento de hipertensión arterial se asoció con un riesgo incrementado de delirios, ansiedad y agitación/agresión. No se observó asociación entre diabetes, hiperlipidemia, ataque cardíaco y presencia de SCPD en la EA. Estos

resultados sugieren que una historia de ACV o hipertensión arterial podría ocasionar alteraciones de circuitos cerebrales específicos en determinadas áreas cerebrales implicadas en la aparición de los SCPD<sup>57</sup>.

## Neurotransmisión

El sistema colinérgico juega un papel fundamental no sólo en los procesos cognitivos de la demencia, sino también en los SCPD. Alteraciones del sistema colinérgico pueden dar origen a síntomas como apatía, alteraciones afectivas, agitación psicomotora y psicosis<sup>58-60</sup> en pacientes con EA, demencia vascular, DCL y demencia asociada a la enfermedad de Parkinson. Este hecho se ve corroborado por la experiencia clínica que demuestra la eficacia de los fármacos anticolinérgicos en la reducción de los SCPD, especialmente la apatía, la agitación y la psicosis (en especial las alucinaciones). Así pues, el déficit neuronal progresivo, la disminución de la función colinérgica y la consiguiente atrofia difusa cerebral pueden ser características claves de la aparición tanto de la sintomatología cognitiva como conductual. La funcionalidad del sistema colinérgico puede estar disminuida por la reducción del número de receptores nicotínicos postsinápticos y por la desaparición de receptores muscarínicos presinápticos en las fases tardías de la enfermedad<sup>61,62</sup>.

La depresión en la EA ha sido relacionada con la pérdida neuronal en el locus coeruleus, la sustancia negra y en el núcleo dorsal del rafe, cuyas consecuencias serían una disminución de la función serotoninérgica y noradrenérgica, con una relativa preservación de la función de la acetil-colintransferasa<sup>63,64</sup>. Estos hallazgos sugieren que en algunos pacientes con EA y depresión podrían estar afectados dos sistemas neuroanatómicos: por un lado, estructuras del lóbulo temporal medial y sistemas de neurotransmisión colinérgicos que afectarían sobre todo a la cognición, y, por otro, estructuras del tronco cerebral y sistemas aminérgicos, afectando al estado de ánimo.

La mayoría de los estudios indican que hay una pérdida de receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> en la EA y que este receptor podría ser importante en el desarrollo de síntomas conductuales<sup>65</sup>. También están involucrados con las alteraciones psicoconductuales los diferentes receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub><sup>65,66</sup>. Concretamente, el receptor 5-HT<sub>2A</sub> está relacionado con la ansiedad, mientras que el receptor 5-HT<sub>2B</sub> está asociado con la depresión, los trastornos del sueño y las alucinaciones. Aparentemente habría una mayor pérdida de receptores 5-HT<sub>2</sub> que 5-HT<sub>1</sub>. Estos hallazgos sugieren que el balance entre los sistemas colinérgico y serotoninérgico puede ser responsable tanto del deterioro cognitivo como de los SCPD asociados a la EA<sup>67</sup>.

Los pacientes con EA y síntomas psicóticos presentan niveles más altos de noradrenalina en la sustancia negra y

más bajos niveles de serotonina en el prosubiculum que los pacientes sin síntomas psicóticos<sup>42</sup>, lo que sugiere que es necesario un umbral mínimo de noradrenalina para que la presencia de las manifestaciones psicóticas sea posible. En este sentido, recientes estudios de autopsias indican que el sistema adrenérgico puede ser una importante diana terapéutica<sup>68</sup>.

A pesar de que se ha encontrado una disminución de los receptores dopaminérgicos D2, no se ha podido demostrar una relación directa entre niveles anormales de dopamina y los SCPD de la EA<sup>69</sup>. Así pues, en la EA el sistema dopaminérgico, a diferencia de los que ocurre en otras demencias, estaría relativamente preservado. Tampoco se cuenta con evidencias claras de una posible implicación del GABA y neuropéptidos como los factores neurotróficos, la somatostatina y el neuropéptido Y en los SCPD de la EA<sup>70,71</sup>, aunque estudios recientes sugieren que cambios en el sistema gabaérgico podrían contribuir a la presencia de apatía y depresión en los estadios finales de la EA<sup>72</sup>.

Estudios de autopsias muestran que los pacientes agitados y agresivos tienen mejor preservada la sustancia negra que los pacientes no agresivos, lo que se ha relacionado con alteraciones en los núcleos serotoninérgicos en el contexto de una preservación relativa de las áreas cerebrales dopaminérgicas<sup>73,74</sup>.

## Factores genéticos

Algunos estudios genéticos comienzan a mostrar la influencia de los factores genéticos en la expresión de los SCPD e indican que podría existir una predisposición genética para su aparición en la EA. Se ha encontrado que pacientes homocigotos para el receptor dopaminérgico D<sub>1</sub> B2/B2 tenían un mayor riesgo de desarrollar agresividad y psicosis durante el curso de la enfermedad, mientras que los homocigotos para el receptor dopaminérgico D<sub>3</sub> 1/1 y 2/2 tenían un riesgo mayor para desarrollar sólo psicosis<sup>75</sup>. Algunos estudios han mostrado una relación entre el alelo C102 del receptor serotoninérgico 5-HT<sub>2A</sub> con la presencia de alucinaciones visuales y auditivas<sup>76</sup>. También se ha encontrado una asociación entre el alelo Ser23 del receptor serotoninérgico 5-HT<sub>2C</sub> con alucinaciones visuales<sup>76</sup>. Estos estudios indicarían que existe una predisposición genética para desarrollar los SCPD, la cual se haría evidente al comenzar el proceso neurodegenerativo.

Un reciente estudio mostró cómo el genotipo  $\epsilon 4$  de la APOE modifica el fenotipo conductual y neuropsiquiátrico en la EA. De manera particular, los delirios, agitación y agresividad son más comunes y graves entre los homocigotos APOE  $\epsilon 4$  que entre los heterocigotos o APOE  $\epsilon 4$  negativos<sup>77</sup>.

En definitiva, todas estas observaciones juntas sugieren que los SCPD de la EA son manifestaciones primarias de los cambios neurobiológicos subyacentes. La presencia de estos

síntomas estaría determinada por diferentes áreas cerebrales afectadas en distintos momentos de la enfermedad.

## EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

Disponemos de diferentes instrumentos para la evaluación de los SCPD en la EA. Algunas de ellos llevan a cabo evaluaciones unidimensionales: Hamilton Depression Rating Scale<sup>78</sup>, Cornell Scale for Depression in Dementia<sup>79</sup>, Geriatric Depression Scale<sup>80</sup>, o la Cohen-Mansfield Agitation Inventory<sup>81</sup>. Otros, por el contrario, realizan una exploración multidimensional: BEHAVE-AD<sup>82</sup>, Neurobehavior Rating Scale<sup>83</sup>, CUSPAD<sup>84</sup>, Behavioral Rating Scale for Dementia<sup>85</sup>, subescala no cognitiva de la Alzheimer Disease Assessment Scale<sup>86</sup> y Neuropsychiatric Inventory<sup>87</sup>.

La BEHAVE-AD evalúa delirios, alucinaciones, actividad motora anómala, agresividad, alteraciones del ritmo diurno, depresión, ansiedad y fobias. Sin embargo, no evalúa otro tipo de conductas como apatía, desinhibición o irritabilidad que son frecuentes en la EA. Además, sólo recoge medidas de gravedad de los síntomas evaluados. La Neurobehavior Rating Scale, desarrollada inicialmente para evaluar los cambios conductuales que seguían a un traumatismo craneal, también se usa para evaluar los SCPD en la demencia y diferencia las alteraciones conductuales de la EA de las de la demencia vascular<sup>88</sup>. Su principal inconveniente radica en que su administración requiere un empleo de tiempo considerable, lo que dificulta su uso de manera rutinaria en la práctica clínica. La CUSPAD evalúa un rango de conductas menos amplio que otros instrumentos y presenta una menor capacidad para realizar diagnósticos diferenciales.

En la actualidad, el NPI es el instrumento más utilizado para la evaluación de los SCPD y está confeccionado de manera específica para valorar la presencia de psicopatología en pacientes con EA y otras demencias. Se trata de una entrevista estructurada basada en las respuestas que proporciona el cuidador principal del paciente. Está compuesta por 12 subescalas que evalúan los cambios psicoconductuales que ocurren más comúnmente en los pacientes con demencia: delirios, alucinaciones, agitación/agresividad, depresión, ansiedad, euforia, apatía/indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad emocional, actividad motora anómala, alteraciones del sueño y alteraciones del apetito.

La sintomatología recogida se refiere a los cambios experimentados después del inicio de la enfermedad y que se han mantenido en el mes anterior a la exploración. 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 puede obtener una puntuación NPI total referida a la frecuencia (máximo 48 puntos),

a la gravedad (máximo 36 puntos) y a la compuesta (máximo 144 puntos).

En cuanto a las propiedades psicométricas del instrumento, en su versión original ha demostrado una fiabilidad interobservadores situada entre el 93.6 y el 100% para las diferentes conductas. La fiabilidad test-retest global para la frecuencia fue de 0.79 y de 0.86 para la gravedad. Asimismo, demostró una elevada validez de contenido y un aceptable nivel de validez concurrente comparado con instrumentos estándar. El NPI ha sido adaptado al español y ha demostrado ser fiable y válido<sup>89</sup>.

### SCPD Y GRAVEDAD DE LA EA

Numerosos estudios han descrito que la frecuencia e intensidad de los SCPD son mayores a medida que aumenta el estadio evolutivo de la EA<sup>24,2,90-92</sup>, si bien otros, por el contrario, no han encontrado dicha relación<sup>93</sup>. De confirmarse esta asociación, los SCPD podrían representar un marcador del momento evolutivo en el que se encuentra la EA, pudiendo considerarse como indicadores de un estado más grave y avanzado de la demencia<sup>94</sup>.

Los síntomas psicóticos suelen ser más frecuentes en las fases moderadas o graves de la enfermedad<sup>95-98</sup>. Es menos clara la relación entre depresión y el estadio de la enfermedad: se ha informado tanto de una asociación entre depresión y estadios leves de la demencia<sup>99-100</sup>, como de una relación inversa<sup>24,101</sup> e incluso hay quien no ha encontrado relación alguna<sup>102-103</sup>. Probablemente estas variaciones reflejen diferencias metodológicas y en los criterios de selección de los pacientes entre los distintos estudios. Además, es posible que la menor presencia de depresión en las fases avanzadas de la EA se deba más a las dificultades para su detección, motivadas por el deterioro cognitivo del paciente, que a una auténtica disminución de su prevalencia. Por otra parte, los síntomas depresivos fluctúan con el tiempo<sup>104</sup> y estudios de seguimiento a largo plazo demuestran que la depresión persiste a lo largo de la evolución de la enfermedad<sup>105</sup>. Existe acuerdo en la mayoría de los estudios en que la apatía, la agitación y las conductas agresivas, la irritabilidad y las conductas motoras aberrantes tienden a ser más frecuentes a medida que aumenta la gravedad de la EA<sup>24,25,49,98</sup>. Por el contrario, la presencia de desinhibición suele asociarse a las fases iniciales de la enfermedad<sup>24</sup>.

Una posible razón de estos resultados contradictorios podría radicar en el hecho de que la mayoría de ellos utiliza las puntuaciones obtenidas en el MMSE para clasificar a los pacientes en los diferentes estadios de la EA. Se ha demostrado que el estudio de la progresión de la EA basado en medidas del funcionamiento cognitivo exclusivamente es menos preciso que si se utilizan instrumentos que evalúen las capacidades funcionales los cuales se han revelado como potentes marcadores del progreso de la enfermedad<sup>106-107</sup>.

### SCP Y DETERIORO COGNITIVO

Diferentes estudios<sup>4,108,109</sup> muestran la existencia de una relación entre el grado de deterioro cognitivo y la frecuencia y gravedad de los SCPD, al menos de algunos de ellos considerados de manera individual. En este sentido, la historia natural de la enfermedad revela, por ejemplo, que los pacientes con síntomas psicóticos presentan un declinar cognitivo más rápido<sup>110,111</sup>. Los resultados de otros estudios dan apoyo a la asociación entre el deterioro de las funciones ejecutivas y los SCPD<sup>4,112,113</sup>, especialmente por lo que se refiere a apatía, agitación y desinhibición, siendo independientes de otros déficits cognitivos como la memoria, el lenguaje y las funciones visuoespaciales.

### SCP Y DETERIORO FUNCIONAL

Aunque algunos estudios<sup>114,115</sup> sugieren que, globalmente, los SCPD no tienen un impacto sustancial en la capacidad de los pacientes para desempeñar las actividades de la vida diaria (AVD), dependiendo la incapacidad más de la extensión del deterioro cognitivo que del grado de alteraciones conductuales presentes, la mayoría de los resultados sí describen, por el contrario, una asociación significativa entre la presencia de SCPD y un mayor grado de deterioro funcional<sup>4,116</sup>. En este sentido, la presencia de SCPD específicos puede conducir a una disminución de la autonomía de los pacientes con EA, de tal forma que éstos ofrecerían unos niveles de funcionamiento en las AVD peor que aquellos otros con un nivel de deterioro cognitivo similar, pero sin manifestaciones conductuales<sup>117,118</sup>.

### SCPD Y CARGA DEL CUIDADOR

Existe evidencia empírica suficiente sobre la repercusión negativa que los SCPD ejercen sobre el cuidador<sup>8,119,120</sup>. La carga global experimentada por los cuidadores de EA tiene múltiples dimensiones que incluyen aspectos físicos, sociales, económicos y psicológicos<sup>121</sup>. Con relación a estos últimos, la literatura internacional identifica a los cuidadores de personas con EA como entre los que existe un mayor riesgo de sufrir problemas relacionados con el estrés, incluyendo ansiedad y depresión<sup>122,123</sup>. Los sentimientos subjetivos de los cuidadores se han asociado directamente con la carga percibida, y la reacción de los cuidadores ante los comportamientos problemáticos es uno de los más fuertes predictores de institucionalización<sup>124,125</sup>. Así pues, cuidar a pacientes con EA supone correr un riesgo elevado para la salud física y mental de los cuidadores<sup>126,127</sup>.

La presencia de SCPD se asocia con una mayor sobrecarga del cuidador, de tal forma que tanto la frecuencia como la gravedad de los SCPD correlacionan con distintas medidas de carga y sufrimiento del cuidador. La mayor par-

te de estos trabajos utilizan una medida de la carga global, como el Caregiver Burden Interview (CBI)<sup>18</sup> que informa de los diferentes aspectos implicados en la misma: físicos, emocionales y económicos. Otros trabajos han informado de altos niveles de ansiedad y depresión en los cuidadores<sup>19</sup>, así como de un mayor consumo de psicofármacos<sup>19</sup> y una peor salud autopercibida<sup>127</sup>. Vivir en el mismo domicilio<sup>129</sup> y la prolongación de la necesidad de cuidados<sup>130</sup> potencian una mayor afectación de la salud del cuidador.

## TRATAMIENTO

Los SCPD constituyen uno de los principales objetivos terapéuticos en el tratamiento integral de la EA. Su abordaje contempla el empleo de medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas<sup>131</sup>.

### Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de los SCPD se fundamenta en el empleo de los fármacos antidemencia, como los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACHÉ), y memantina, así como algunos antidepresivos, antipsicóticos atípicos. Menos frecuentemente, se recurre a la utilización de ansiolíticos, hipnóticos o anticonvulsivantes. En cualquier caso, la farmacoterapia de los SCPD debe considerarse de una forma prudente y plenamente informada, utilizando inicialmente dosis bajas; los incrementos de las dosis deben realizarse lentamente y con cuidado, controlando con detalle la posible aparición de efectos adversos<sup>132,133</sup>. Es necesario tener en cuenta la polifarmacia propia de este tipo de enfermos, que puede traer consecuencias negativas por la interacción de los antipsicóticos con otros medicamentos concomitantes que podrían, a través de la inhibición de su metabolismo, producir unos efectos farmacológicos excesivos de los antipsicóticos<sup>134,135</sup>.

Existe consenso en afirmar que los fármacos antidepresivos consiguen mejorar el estado de ánimo de los pacientes con demencia<sup>136,137</sup>, aunque se dispone de pocas evidencias sobre su eficacia<sup>138</sup>. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) resultan probablemente los antidepresivos de mayor interés para el tratamiento de la depresión en el paciente con EA por su buen perfil de efectos adverso y su menor riesgo relacionado con la ingesta de dosis elevadas<sup>139,140</sup> si bien su grado de eficacia disminuye en las fases avanzadas de la enfermedad. Por el contrario, no son recomendables los antidepresivos tricíclicos por su alto riesgo de efectos secundarios en el paciente anciano. También son útiles y resultan fármacos bien tolerados los antidepresivos de acción dual, que actúan tanto sobre la serotonina como sobre la noradrenalina<sup>141</sup>.

A pesar de haber demostrado su eficacia frente a los síntomas psicóticos y otras alteraciones comportamentales en la EA, no es recomendable la utilización de antipsicóticos convencionales debido a que se asocian con mucha frecuencia a la aparición de discinesia tardía, síntomas extrapiramidales, disminución del rendimiento cognitivo y efectos adversos cardiovasculares. Por el contrario, los denominados antipsicóticos atípicos han demostrado también su eficacia en el control de varios de los SCPD, principalmente delirios, alucinaciones, ansiedad, agitación y agresividad, pero con un porcentaje menor de efectos secundarios. Los dos más utilizados y evaluados son olanzapina y risperidona<sup>142-144</sup>, siendo este último el único con indicación en España para el tratamiento de los SCPD. Se utilizan a dosis bajas o moderadas y consiguen una eficacia moderada en el control de algunos SCPD. Su uso está asociado a índices más elevados de mortalidad e ictus vasculares y su administración concomitante con IACHÉ puede intensificar los síntomas extrapiramidales, lo que mantiene una polémica a favor o en contra de su empleo<sup>145,146</sup>. Otros antipsicóticos atípicos como quetiapina, ziprasidona y amisulpride pueden tener también cierta utilidad para el control especialmente de los síntomas psicóticos en la EA.

Los fármacos IACHÉ, donepezilo, rivastigmina y galantamina, así como la memantina, han mostrado su eficacia en el control de algunos SCPD, principalmente la apatía<sup>147,148</sup> y los síntomas psicóticos<sup>149,150</sup>. Algunos estudios<sup>151</sup> sugieren que la galantamina, además de ser efectiva en la conducta motora anómala, podría tener un efecto preventivo en la aparición de los síntomas conductuales. Un metaanálisis de 29 ensayos clínicos en relación a la eficacia de los IACHÉ en el tratamiento de los SCPD concluye que estos fármacos inducen un efecto beneficioso sobre este tipo de síntomas<sup>152,153</sup>. Por su parte, memantina ha demostrado su eficacia en la mejoría de agitación, agresividad e irritabilidad<sup>151</sup>.

### Tratamiento no farmacológico

Varias técnicas psicológicas se han propuesto para el abordaje no farmacológico de los SCPD: estrategias de modificación de conducta, intervención cognitiva y psicoestimulación, intervención sobre el entorno físico y programas de apoyo al cuidador.

Las técnicas de modificación de conducta pretenden el control y la contención de los síntomas no cognitivos. Han obtenido resultados positivos en el tratamiento de la apatía, depresión, agitación, agresiones, vagabundeo o las preguntas repetitivas<sup>154</sup>. Se centra en el manejo de contingencias, partiendo de un modelo de análisis que identifique claramente el problema (cómo, cuándo, dónde, en presencia de quién se produce, con qué frecuencia etc), lo cual permite elaborar un plan de acción sobre la alteración conductual identificada.

La intervención cognitiva y la psicoestimulación integral permiten tratar directamente al enfermo e indirectamente los SCPD. La intervención sobre el entorno físico y el control del entorno temporal, con alarmas, barreras visuales o establecimiento de rutinas, permitirá un tratamiento indirecto del enfermo y directo de los síntomas no cognitivos.

Finalmente, las medidas de ayuda a los familiares y cuidadores, los programas psicoeducativos, los grupos de autoayuda o la psicoterapia, hacen posible una intervención indirecta sobre el enfermo, de forma que todos los sectores implicados elaboren estrategias de contención o minimización<sup>155,156</sup>.

## CONCLUSIONES

Los SCPD presentan una elevada frecuencia en la EA, lo que sugiere que forman parte de la fisiopatología del propio síndrome demencial. Alteraciones en el funcionamiento de áreas corticales (frontales y temporales) y subcorticales estarían relacionadas con la mayoría de las manifestaciones comportamentales en la EA. Aunque no se conoce de manera precisa la relación entre los aspectos cognitivos y no cognitivos de la EA, cada vez existe más evidencia de que ambos tipos de síntomas establecen relaciones de influencia mutua en el transcurso de la demencia. Son por lo tanto necesarios más estudios para conseguir un conocimiento cada vez más exacto de los mecanismos fisiopatológicos implicados en los SCPD y su relación con el resto de las manifestaciones de la EA. La presencia de SCPD acentúa el deterioro de los pacientes a la vez que incrementa la carga de los cuidadores, favoreciendo la institucionalización prematura, por lo que su evaluación y tratamiento son esenciales para el bienestar del paciente y de las personas que lo cuidan.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ballard CG, Saad K, Patel A, Gahir M, Solis M, Coope B et al. The prevalence and phenomenology of psychotic symptoms in dementia sufferers. *Int J Geriatr Psychiatry* 1995; 10: 477-85.
- Tekin S, Fairbanks LA, O'Connor S, Rosenberg S, Cummings JL. Activities of daily living in Alzheimer's disease: neuropsychiatric, cognitive and medical illness influences. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 81-6.
- 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: 50-5.
- Senanarong V, Pongvarin N, Jamjumras P, Sriboonrourng A, Danchaivijit Ch, Udomphanthuruk S et al. Neuropsychiatric symptoms, functional impairment and executive ability in Thai patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2005; 17:81-90.
- International Psychogeriatric Association (IPA). Consensus Statement on Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD), 1996.
- Finkel SI, Costa e Silva, J, Cohen G. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr* 1996; 8 (Suppl 3): 497-500.
- Donaldson C, Tarriner N, Burns A. Determinants of carer stress in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 248-56.
- Craig D, Mirakhor A, Hart D. A cross-sectional study of neuropsychiatric symptoms in 435 patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 460-8.
- Fillit HM. The pharmacoeconomics of Alzheimer's disease. *Am J Manag Care* 2000; 6 (suppl 22): 1139-48.
- Chan DC, Kasper JD, Black BS, Rabins PV. Presence of behavioral and psychological symptoms predicts nursing home placement in community-dwelling elders with cognitive impairment in univariate but not multivariate analysis. *J Gerontology, Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 2003; 58: 548-54.
- De Toledo M, Bermejo F, Vega S et al. Alteraciones comportamentales en la enfermedad de Alzheimer. Datos de un estudio poblacional. *Rev Neurol* 2004; 38: 901-15.
- González-Salvador T, Aragano C, Lyketsos CG, Barba AC. The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 701-10.
- Teri L, Borson S, Kijak A, Yamagishi M. Behavioral disturbance, cognitive dysfunction, and functional skill. *J Am Geriatr Soc* 1989; 109: 109-16.
- Bianchetti A, Benvenuti P, Ghisla KM, Frisoni GB, Trabucchi M. An Italian model of dementia Special Care Units: results of a preliminary study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11: 53-6.
- Philip I, McKee KJ, Meldrum P. Community care for demented and non demented elderly people: a comparison study of financial burden, service use, and unmet needs in family supporters. *BMJ* 1995; 310: 1503-6.
- Grafström M, Winblad B. Family burden in the care of the demented and non demented elderly: a longitudinal study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1995; 9: 78-86.
- Livingston G, Manela M, Katona C. Depression and other psychiatric morbidity in carers of elderly people living at home. *BMJ* 1996; 312: 153-6.
- Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feeling of burden. *Gerontologist* 1980; 20: 649-55.
- Schulz R, O'Brien A, Boohwala J, Flussner K. Psychiatric and physical morbidity effects of dementia caregiving: prevalence, correlates, and cause. *Gerontologist* 1995; 35: 771-91.
- Cochrane JJ, Goering PN, Rogers JM. The mental health of informal caregivers in Ontario: an epidemiological survey. *Am J Public Health* 1997; 87: 2002-7.
- Clipp EC, George LK. Psychotropic drug use among caregivers of patients with dementia. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 227-35.
- Boss P, Caron W, Horbal J, Mortimer J. Predictor of depression in caregivers of dementia patients: boundary, ambiguity and mastery. *Fam Process* 1990; 29: 245-54.
- Lawlor B, Bhriain SN. Psychosis and behavioural symptoms of dementia: defining the role of neuroleptic interventions. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 2-6.
- Mega MS, Cummings JL, Tara F. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46: 130-5.
- Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner J. Mental and behavioral disturbances in dementia: Findings from the Cache County Study on memory in aging. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 708-14.
- García-Alberca JM, Lara P, González-Barón S, Barbancho MA, Porta D, Berthier M. Prevalencia y comorbilidad de síntomas neuropsiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer. *Actas Esp*

- Psiquiatr 2008; 36: 265-70.
27. Brodaty H, Draper B, Saab D. Psychosis, depression, and behavioural disturbances in Sydney nursing home residents: prevalence and predictors. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16: 504-12.
  28. Sourai R, McCusker J, Cole M. Agitation in demented patients in an acute care hospital: prevalence, disruptiveness and staff burden. *Int Psychogeriatr* 2001; 13:183-97.
  29. Lyketsos CG, López O, Jones B. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment. Results from cardiovascular health study. *JAMA* 2002; 288: 1475-83.
  30. Colenda C. Agitation: a conceptual overview. En: Lawlor (Ed.), *Behavioural complications in Alzheimer's disease*. Washington: American Psychiatric Press, 1995.
  31. Wragg RE, Jeste DV. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 577-87.
  32. Borson S, Fletcher PM. Mood disorders. In: Reichman WE, Katz PR, Eds. *Psychiatric care in the nursing home*. New York: Oxford University Press, 1996; p. 67-93.
  33. Molchan SE, Little JT, Cantillon M, Sunderland T. Psychosis. In: Lawlor BA, Eds. *Behavioral complications of Alzheimer's disease*. Washington: American Psychiatric Press, 1995; p. 55-76.
  34. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behaviour. *Arch Neurol* 1993; 50: 873-80.
  35. Blyma FW, Folstein MF, Devenand DP. Delusions and patterns of cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Neuropsychiat Neuropsychol Behav Neurol* 1994; 7: 98-103.
  36. Jeste DV, Wragg RE, Salmon DP. Cognitive deficits of patients with Alzheimer's disease with and without delusions. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 184-9.
  37. López OL, Becker JT, Brenner RP. Alzheimer's disease with delusions and hallucinations: neuropsychological and electroencephalographic correlates. *Neurology* 1991; 41: 906-12.
  38. Kotrla KJ, Chacko RC, Harper RG. SPECT findings on psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1470-5.
  39. Starkstein SE, Vazquez S, Petracca G. A SPECT study of delusions in Alzheimer's disease. *Neurology* 1994; 44: 2055-9.
  40. 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.
  41. Sultzer DL, Brown CV, Mandelkern MA, Mahler ME, Mendez MF, Chen ST, Cummings JL. Delusional thoughts and regional frontal/temporal cortex metabolism in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 341-9.
  42. Zubenko GS, Moossy J, Martínez J. Neuropathologic and neurochemical correlates of psychosis in primary dementia. *Arch Neurol* 1991; 48: 619-24.
  43. Geroldi C, Bresciani L, Zanetti O, Frisoni GB. Regional brain atrophy in patients with mild Alzheimer's disease and delusions. *Int Psychogeriatr* 2002; 14: 365-78.
  44. Hirono N, Mori E, Ishii K et al. Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50: 380-3.
  45. Starkstein SE, Migliorelli R, Teson A, Petracca G, Leiguarda R. SPECT study of depression in Alzheimer's disease. *Neuropsychiat Neuropsychol Behav Neurol* 1995; 8: 38-43.
  46. Benoit M, Clairet S, Kkoulbaly PM, Darcourt J, Robert PH. Brain perfusion correlates of the apathy inventory dimensions of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 864-9.
  47. Akiyama H, Hashimoto H, Kawabe J, Higashiyama S, Kai T, Kataoka K et al. The relationship between depressive symptoms and prefrontal hypoperfusion demonstrated by eZIS in patients with DAT. *Neurosci Lett* 2008; 441: 328-31.
  48. Sultzer DL, Mahler ME, Mandelkern MA. Psychiatric symptoms are associated with regional cortical metabolism in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 1995; 7: 476-84.
  49. Senanarong V, Cummings JL, Fairbanks L, Mega M, Masterman DM, O'Connor SM et al. Agitation in Alzheimer's disease is a manifestation of frontal lobe dysfunction. *Dement Geriatr Cogn Dis* 2004; 17: 14-20.
  50. Starkstein SE, Migliorelli R, Manes F, Teson A, Petracca G, Chemerinski E. The prevalence and clinical correlates of apathy and irritability in Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 1995; 2: 540-6.
  51. Craig AH, Cummings JL, Fairbanks L. Cerebral blood-flow correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 1116-20.
  52. Marshall GA, Monserratt L, Harwood D, Mandelkern M, Cummings JL, Sultzer DL. *Arch Neurol* 2007; 64: 1015-20.
  53. Lanctôt KL, Herrmann N, Black SE, Ryan M, Rothenburg LS, Liu BA et al. Apathy associated with Alzheimer disease: use of dextroamphetamine challenge. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 551-7.
  54. Wright CI, Dickerson BC, Feczko E, Negeira A, Williams D. A Functional magnetic resonance imaging study of amygdala responses to human faces in aging and mild Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 1388-95.
  55. Tekin S, Mega MS, Masterman DL. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex: neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2001; 49: 355-61.
  56. Cummings JL. Toward a molecular neuropsychiatry of neurodegenerative diseases. *Ann Neurol* 2003. 54: 147-54.
  57. Treiber KA, Lyketsos CG, Corcoran C, Steinberg M, Norton M, Green RC et al. Vascular factors and risk for neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Cache County Study. *Int Psychogeriatr* 2008; 20: 538-53.
  58. Cummings JL, Back C. The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Psychiatry* 1998; 6 (Supp 1): 64-78.
  59. Kurz AF. What is vascular dementia? *Int J Clin Pract* 2001; 120: 5-8.
  60. Campbell S, Stephens S, Ballard C. Dementia with Lewy bodies: clinical features and treatment. *Drugs Aging* 2001; 18: 397-407.
  61. McKeith IG, Fairbairn A, Perry R. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *Br Med J* 1992; 305: 673-8.
  62. Perry EK, Haroutunian V, Davis KL. Neocortical cholinergic activities differentiate Lewy body dementia from classical Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1994; 5: 747-9.
  63. Zubenko GS, Moossy J, Koop U. Neurochemical correlates of major depression in primary dementia. *Arch Neurol* 1990; 47: 209-14.
  64. Jellinger KA. The basis for behavioural disturbances in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 303-4.
  65. Proctor AW, Middlemiss DN, Bowen DM. Selective loss of serotonin recognition sites in the parietal cortex in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1988; 3: 37-44.
  66. Cross AJ, Crow TJ, Ferrier IN. The selectivity of the reduction of serotonin S2 receptors in Alzheimer type dementia. *Neurobiol Aging* 1986; 7: 3-7.
  67. Garcia-Alloza M, Gil-Bea FJ, Diez-Ariza M, Chen CP, Francia PT, Lasheras B et al. Cholinergic-serotonergic imbalance contributes to cognitive and behavioral symptoms in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2005; 43: 442-9.
  68. Ballard C, Day S, Sharp S, Wing G, Sorensen S. Neuropsychiatric symptoms in dementia: importance and treatment considerations. *Int Rev Psychiatry* 2008; 20: 396-404.
  69. Itoh M, Meguro Kk, Fujiwara T. Assessment of dopamine metabolism in brain of patients with dementia by means of 18F-fluorodopa and PET. *Ann Nucl Med* 1994; 8: 245-51.

70. Porsteinsson AP, Tariot PN, Galle S. An open trial of valproate for agitation in geriatric neuropsychiatric disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5: 344-51.
71. Minthon L, Edvinsson L, Gustafson L. Correlates between clinical characteristics and cerebrospinal fluid neuropeptide Y levels in dementia of the Alzheimer type and frontotemporal dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1996; 10: 197-203.
72. Lanctôt KL, Herrmann N, Rothenburg L, Eryavec G. Behavioral correlates of GABAergic disruption in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2007; 19: 151-8.
73. Procter AW, Francis PT, Stratman GC, Bowen DM. Serotonergic pathology is not widespread in Alzheimer patients without prominent aggressive symptoms. *Neurochem Res* 1992; 17: 917-22.
74. Victoroff J, Zarow C, Mack WJ. Physical aggression is associated with preservation of substantia nigra pars compacta in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 428-34.
75. Sweet RA, Nimganokar VL, Kamboh MI. Dopamine receptor genetic variation, psychosis and aggression in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998; 55: 1335-40.
76. Holmes C, Arranz MJ, Powell JF, Collier DA, Lovestone S. 5-HT<sub>2A</sub> and 5-HT<sub>2C</sub> receptor polymorphisms and psychopathology in late onset Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics* 1998; 7: 1507-9.
77. van der Flier WM, Staekenborg S, Pijnenburg YA, Gillissen F, Romkes R, Kok A et al. Apolipoprotein E genotype influences presence and severity of delusions and aggressive behavior in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23: 42-6.
78. Hamilton MA. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
79. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for depression in dementia. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 271-84.
80. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1983; 17: 37-49.
81. Cohen-Mansfield J. Conceptualization of agitation results based on the Cohen-Mansfield Agitation Inventory and the Agitation Behaviour Mapping Instrument. *Int Psychogeriatr* 1996; 8: 309-15.
82. 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 (Ed.). *Alzheimer's disease problems: prospects and perspectives*. New York: Plenum, 1987; p. 1-16.
83. 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.
84. Devanand DP, Miller L, Richards M. The Columbia University scale for the psychopathology in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1992; 49: 371-6.
85. 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.
86. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1356-64.
87. Cummings JL, Mega MS, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-14.
88. Schutzer DL, Levin HS, Mahler ME. Assessment of cognitive, psychiatric, and behavioral disturbances in patients with dementia: the Neurobehavior Rating Scale. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 549-55.
89. Vilalta-Franch J, Lozano-Gallego M, Hernández-Ferrándiz M, Llinás-Reglá J, López-Pousa S, López O. El Neuropsychiatric Inventory. Propiedades psicométricas de su adaptación al español. *Rev Neurol* 1999; 29: 15-9.
90. Cummings JL, McPherson S. Neuropsychiatric assessment of Alzheimer's disease and related dementias. *Aging Clin Exp Res* 2001; 13: 240-6.
91. García-Alberca JM, Berthier M, González-Barón S, Lara P. Frecuencia y gravedad de los síntomas conductuales y psicológicos en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2005; 41 (Supl 2): 55-95.
92. García-Alberca JM, Berthier M, González-Barón S, Lara P. Prevalencia y evolución de los síntomas psicológicos y conductuales en la enfermedad de Alzheimer. *Actas Esp Psiquiatr* 2005; 33: 60-1.
93. Mohs RC, Schmeidler J, Aryan M. Longitudinal studies of cognitive, functional and behavioural change in patients with Alzheimer's disease. *Statist Med* 2000; 19: 1401-9.
94. Drachman DA, O'Donnell BF, Lew RA, Swearer JM. The prognosis in Alzheimer's disease. "How far" rather than "how fast" best predicts the course. *Arch Neurol* 1990; 47: 851-6.
95. Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. I: Disorders of thought content. *B J Psychiatry* 1990; 157: 72-6.
96. Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. II: Disorders of perception. *B J Psychiatry* 1990; 157: 76-81.
97. Alberca R, Gil-Néciga E, Salas D, Pérez JA, Lozano P. Síntomas psicóticos y enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 2000; 15: 8-14.
98. Piccininni M, Di Carlo A, Baldereschi M, Zaccara G, Inzitari D. Behavioral and Psychological symptoms in Alzheimer's disease: frequency and relationship with duration and severity of the disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 19: 276-81.
99. Pearson JL, Teri L, Reifler BV, Raskind MA. Functional status and cognitive impairment in Alzheimer's patients with and without depression. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37: 1117-21.
100. Teri L, Wagner A. Alzheimer's disease and depression. *J Consult Clin Psychol* 1992; 3: 379-91.
101. Rosen J, Zubenko GS. Emergence of psychosis and depression in the longitudinal evaluation of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 1991; 29: 224-32.
102. Fitz AG, Teri L. Depression, cognition, and functional ability in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 186-91.
103. Verhey FRJ, Rozendal N, Ponds RWHM, Jolles J. Dementia, awareness, and depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 1993; 8: 851-6.
104. Olin JT, Schneider LS, Katz IR, Meyers BS, Alexopoulos GS, Breitner JC et al. National Institute of Mental Health-Provisional Diagnostic Criteria for Depression of Alzheimer Disease: rationale and background. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 125-8.
105. Devanand DP, Jacobs DM, Tang MX, Castillo-Casteneda C, Sano M, Marder K et al. The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer's disease. *Arch Gen Psych* 1997; 54: 257-63.
106. Nomer B. Equity and efficiency policy in community care: needs, service productivities. Efficiencies and their implications. Aldershot: Ashgate, 2001.
107. McDonnell J, Redekop WK, Van der Roer N, Goes E, Ruitenbergh A, Busschbach JJ et al. The cost of treatment of Alzheimer's disease in The Netherlands: a regression-based simulation model. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 379-90.
108. Wilson RS, Gilley DW, Bennett DA, Beckett LA, Evan DA. Hallucinations, delusions, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 172-7.
109. Harwood DG, Barker WW, Ownby RL et al. Relationship of be-

- havioral and psychological symptoms to cognitive impairment and functional status in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15: 393-400.
110. López OL, Brenner RP, Becker JT, Ulrich RF, Boller F, DeKosky ST. EEG spectral abnormalities and psychosis as predictors of cognitive and functional decline in probable Alzheimer's disease. *Neurology* 1997; 48: 1521-5.
  111. Förstl H, Bisthorn C, Gligen-Kelish C, Sattel H, Schreiber-Gasser U. Psychotic symptoms and the course of Alzheimer's disease: Relationship to cognitive, electroencephalographic and computerised CT findings. *Acta Psychiatr Scand* 1993; 87: 395-9.
  112. McPherson S, Fairbanks L, Tiken S, Cummings JL, Back-Madruga C. Apathy and executive function in Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychological Soc* 2002; 8: 373-81.
  113. García-Alberca JM, Lara JP, Berthier M, Cruz B, Barbancho MA, Green C, González-Barón S. Can impairment in memory, language and executive functions predict neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease? Findings from a cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriatr* 2010 (en prensa).
  114. Marin DB, Green CR, Schmeidler J. Non cognitive disturbances in Alzheimer's disease: frequency, longitudinal course and relationship to cognitive symptoms. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 1331-8.
  115. Devanand DP. The interrelations between psychosis, behavioral disturbance, and depression in Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13 (Suppl. 2): 3-8.
  116. Tekin S, Fairbanks LA, O'Connor S, Rosenberg S, Cummings JL. Activities of daily living in Alzheimer's disease: neuropsychiatric, cognitive and medical illness influences. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001 9: 81-6.
  117. Teri L, Wagner A. Alzheimer's disease and depression. *J Consult Clin Psychol* 1992; 3: 379-91.
  118. Gilley DW, Wilson RS, Bennet DA, Bernard BA, Fox JH. Predictors of behavioral disturbance in Alzheimer's disease. *J Gerontol Psychol Sci* 1991; 46: 362-71.
  119. Pang FC, Chow TW, Cummings JL, Leung VPY, Chiu HFK, Lam LCW et al. Effect of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer's disease on Chinese and American caregivers. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 29-34.
  120. Kaufer D, Cummings JL, Christine D, Bray T, Castellon S, Masterman D et al. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: The Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 210-5.
  121. Pearlín LI, Mullan JT, Semple SI, Skaff MM. Caregiving and the stress process: an overview of concepts and their measures. *Gerontologist* 1990; 30: 583-94.
  122. Vedhara K, Mc Dermott M, Evans HL, Teal JJ. Chronic stress in non elderly caregivers. Psychological, endocrine and immune implications. *J Psychosomatic Res* 2002; 53: 1153-61.
  123. García-Alberca JM, Lara, Porta D, González-Barón S, Berthier M. Influencia de los síntomas conductuales y psicológicos en la carga y sufrimiento del cuidador en un grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 2007; 9: 666-824.
  124. Steel C, Rovner B, Chase GA, Folstein M. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1049-51.
  125. Mittleman MS, Ferris SH, Shulman E, Steinberg G, Levin B. A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 1725-31.
  126. Morris RG, Morris LW, Britton PG. Factors affecting the emotional well-being of the caregivers of dementia sufferers. *Br J Psychiatry* 1988; 62: 173-9.
  127. Muñoz-Cruzado y Barba M. Necesidades y riesgos de los cuidadores de ancianos dementes. *Geriatrka* 1993; 9: 407-10.
  128. Pratt CC, Schmall VL, Wright S. Burden and coping strategies of caregivers to Alzheimer's patients. *Fam Relations* 1985; 34: 27-33.
  129. Ballard CG, Saad K, Coope B. The etiology of depression in the carers of dementia sufferers. *J Affect Disord* 1995; 35: 59-63.
  130. Lieberman MA, Fisher L. The impact of chronic illness on the health and well-being of family members. *Gerontologist* 1995; 35: 94-102.
  131. Rayner AV, O'Brien JG, Shoenbachler B. Behavior disorders of dementia: recognition and treatment. *Am Fam Physician* 2006; 73: 647-52.
  132. International Psychogeriatric Association (IPA). Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) Educational Pack: Module 1: An Introduction to BPSD. IPA 2002.
  133. International Psychogeriatric Association (IPA). Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) Educational Pack: Module 2: Clinical issues. IPA 2002.
  134. Goff DC, Baldessarini RJ. Drug interactions with antipsychotic agents. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 57-65.
  135. Taylor D, Lader M. Cytochromes and psychotropic drug interactions. *Br J Psychiatry* 1996. 168: 529-32.
  136. Devanand DP. Depression in dementia. En: Gauthier S, Cummings JL (Eds.). *Alzheimer's disease and related disorders*. Londres: Martin Dunitz, 2001; p. 97-122.
  137. Petracca GM, Chemerinski E, Starkstein SE. A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2001; 13: 233-40
  138. Brains J, Birks JS, Denning TR. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Library*, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley, 2004.
  139. Knegtering H, Eijck M, Huijsman A. Effects of antidepressants on cognitive functioning of elderly patients: a review. *Drugs Aging* 1994; 5: 192-9.
  140. Oxman TE. Antidepressants and cognitive impairment in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(Supp 5): 38-44.
  141. Rothschild AJ. The diagnosis and treatment of late-life depression. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (Supp 5): 5-11.
  142. Street J, Clark WS, Gannon KS. Olanzapine treatment of psychotic and behavioural symptoms in patients with Alzheimer's disease in nursing care facilities: a double-blind placebo-controlled trial. The HGEU Group. *Arch General Psychiatry* 2000; 57: 968-76.
  143. Brodaly H, Ames D, Snowden J, Woodward M, Kirwan J, Clanette R et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 134-43.
  144. De Deyn PP, Buitelaar J. Risperidone in the management of agitation and aggression associated with psychiatric disorders. *Eur Psychiatry* 2006; 21: 21-8.
  145. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. *JAMA* 2005; 293: 596-608.
  146. Gill SS, Rochon PA, Heremans N. Atypical antipsychotics drugs and risk of ischemic stroke: population based retrospective study. *BMJ* 2005; 330: 445-8.
  147. Feldman H, Gauthier S, Hecker J. Donepezil MSAD Study Investigators Group. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 57: 613-20.
  148. Cummings JL, Schneider L, Tariot PN, Kersaw PR, Yuan W. Reduction of behavioral disturbances and caregiver distress by galantamine in patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 532-8.
  149. McKeith I, Del Ser T, Spano P. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-

- controlled international study. *Lancet* 2000; 356: 2031-6.
150. Cummings JL, McRae T, Zhang R. Effects of donepezil on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia and severe behavioral disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 605-12.
151. Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006; 67: 57-63.
152. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 210-6.
153. Sink KM, Covinsky KE, Barnes DE, Newcomer RJ, Yaffe K. Caregiver characteristics are associated with neuropsychiatric symptoms of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 796-803.
154. Devanand DP, Lawlor BA. *Treatment of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia*. London: Martin Dunitz, 2000.
155. Ostwald SK, Hepburn KW, Caron W. Reducing caregiver burden: a randomized psychoeducational intervention for caregivers of persons with dementia. *Gerontologist* 1999; 39: 299-309.
156. Marriott A, Donaldson C, Tarrrier N. Effectiveness of cognitive-behavioural family intervention in reducing the burden of care in carers of patients with Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 2000; 176: 557-62.