

Síntomas neuropsiquiátricos en adultos mayores con demencia y su relación con la severidad de la enfermedad

Gilberto Isaac Acosta-Castillo,* Ana Luisa Sosa,* Ricardo Orozco,** Guilherme Borges**

* Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

** Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Neuropsychiatric symptoms in older adults with dementia and their relationship to disease severity

ABSTRACT

*Neuropsychiatric symptoms are the psychopathological dimension of dementia and they integrate a set of symptoms among those are: personality, behavioral and basic functions changes. **Objective.** To analyze the prevalence of neuropsychiatric symptoms in elder people diagnosed with dementia, the association of symptoms with each other, their relationship with the severity of the disease and the stress generated by them in caregivers. **Material and methods.** Secondary data analysis of 180 cases diagnosed with dementia from a population-based cross-sectional study of 2,003 older adults living in rural and urban areas of low to medium income in Mexico. **Results.** Twelve symptoms were assessed using the Neuropsychiatric Inventory, with depression (47.8%), sleep disorders (37.2%) and irritability (34.4%) being the most prevalent ones. Statistically significant associations were found between severity of dementia and frequency of delusions, hallucinations, agitation, depression, euphoria, apathy, disinhibition, irritability and aberrant motor behavior. Anxiety, depression and sleep disorders were associated with mild/moderate caregivers stress levels. Three factors were identified by clustering technique Principal Components Analysis: the first conforming by delusions, disinhibition and euphoria; the second factor was integrated for disorders of appetite and apathy and the third factor included anxiety and aberrant motor behavior. **Conclusions.** As in samples from other countries neuropsychiatric symptoms are common in Mexican elderly with dementia in non-institutionalized population, they may be auxiliary as indicators of severity of dementia and their grouping is related to 1) behavioral disorders, 2) vegetative symptoms and apathy, and 3) symptoms of anxiety.*

Key words. Dementia. Behavioral symptoms. Aging. Developing Countries Cross-Sectional Studies.

RESUMEN

Los síntomas neuropsiquiátricos constituyen la dimensión psicopatológica de la demencia; conforman un conjunto variado de síntomas, entre ellos, cambios de personalidad, trastornos conductuales y alteraciones en funciones básicas como el apetito o el sueño. **Objetivo.** Analizar la prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes mexicanos con demencia en relación con la severidad de la demencia y el nivel de estrés que generan en los cuidadores, así como analizar la asociación de los síntomas entre sí. **Material y métodos.** Estudio transversal de base poblacional basado en una muestra comunitaria de 2,003 adultos mayores residentes en áreas de ingreso económico medio o bajo; se analizaron 180 casos identificados con diagnóstico de demencia. **Resultados.** Se evaluaron doce síntomas neuropsiquiátricos incluidos en el Inventario Neuropsiquiátrico, los más frecuentes son depresión (47.8%), trastornos del sueño (37.2%) e irritabilidad (34.4%). Se encontró una asociación entre la severidad de la demencia y la frecuencia de los delirios, alucinaciones, agitación, depresión, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad y la conducta motora aberrante. La ansiedad, la depresión y los trastornos del sueño se relacionaron con nivel de estrés leve/moderado en los cuidadores. Se identificaron tres factores de agrupación mediante el análisis de componentes principales; el primero formado por delirios, desinhibición y la euforia; el segundo factor, por los trastornos de apetito y la apatía; el tercer factor incluyó la ansiedad y la conducta motora aberrante. **Conclusiones.** Tal como sucede con muestras de otros países, los síntomas neuropsiquiátricos son frecuentes en adultos mayores mexicanos con demencia en población no institucionalizada, pueden ser auxiliares como indicadores de la severidad de la demencia y su agrupación se relaciona con alteraciones conductuales, síntomas vegetativos y apatía, y sintomatología ansiosa.

Palabras clave. Demencia. Síntomas conductuales. Envejecimiento. Países en desarrollo. Estudios transversales.

INTRODUCCIÓN

Los síntomas de la demencia se agrupan en tres conjuntos: síntomas cognitivos, alteraciones de la funcionalidad y síntomas conductuales o psicológicos. Los primeros consisten en alteraciones de las funciones cerebrales superiores tales como memoria, lenguaje, praxias y función ejecutiva. Son los síntomas más estudiados debido a que forman parte esencial del diagnóstico y aportan información relevante para el diagnóstico diferencial. Las alteraciones de la funcionalidad se manifiestan como dependencia y pérdida de autonomía, se incrementan mientras la enfermedad progresa y son el principal referente para estimar la severidad de la demencia.^{1,2}

Los síntomas conductuales de la demencia, también conocidos como síntomas psicológicos, síntomas no cognitivos o síntomas neuropsiquiátricos (SNP) se definen como “síntomas que distorsionan la percepción, el contenido del pensamiento, el afecto o la conducta de los pacientes”^{3,4} y constituyen la dimensión psicopatológica de la demencia.⁵ Los SNP forman un conjunto variado entre los que se encuentran cambios de personalidad, síntomas afectivos, psicóticos, trastornos conductuales y alteraciones de funciones básicas como el apetito o el sueño.^{6,7}

Aun cuando en la actualidad los SNP no se integran en el diagnóstico de la demencia según las clasificaciones actuales,^{8,9} en la descripción original, realizada por Alois Alzheimer en 1911, formaron parte fundamental de la integración del síndrome junto con los problemas cognitivos, de la orientación y del lenguaje.^{10,11} Su estudio es de suma importancia, ya que estos exacerban las alteraciones cognitivas, afectan la calidad de vida y la funcionalidad de los pacientes, incrementan el costo de la atención y precipitan la institucionalización, porque son parte fundamental de la sobrecarga y el estrés en los cuidadores.^{2,12-15} En estudios internacionales la prevalencia de SNP entre pacientes con demencia es de 50 y 80%. Los más comunes son la agitación, depresión, apatía, alucinaciones, delirios y trastornos del sueño.^{2,5-7,13,14,16-19}

Debido a que la demencia es un síndrome que puede ser ocasionado por diferentes patologías (enfermedad de Parkinson, cuerpos de Lewy, lesiones vasculares, demencia fronto-temporal, enfermedad de Alzheimer, etc.) la manifestación de los SNP es muy variada. Una estrategia para el estudio de los SNP ha sido evaluar, además de la frecuencia y la severidad de los síntomas,^{13,20,21} la relación de los SNP con la calidad de vida de pacientes y cuidadores,^{15,22,23} y la posible asociación de los síntomas entre sí, una aproximación

sindromática que ha permitido identificar constelaciones de síntomas altamente relacionados.²⁴

Entre los factores más relevantes para el estudio de los SNP se encuentran el tipo de demencia y la severidad del síndrome demencial, empleados con la intención de utilizar los SNP como referente del mecanismo patogénico que subyace a la demencia y para establecer posibles estrategias de intervención en pacientes y cuidadores.^{6,7,15,23,25}

Asociación de los síntomas neuropsiquiátricos

Entre las técnicas de análisis estadístico reportadas para evaluar la asociación entre los SNP se encuentran el Análisis Factorial Común y el Análisis de Componentes Principales. El cuadro 1 muestra estudios que han utilizado estas técnicas con la finalidad de explorar la asociación de los SNP en pacientes con demencia. La mayor parte de los estudios reportados indican que los SNP se asocian en tres o cuatro grupos y que estas asociaciones describen síndromes afectivos, psicóticos y conductuales, presentes de manera más o menos estable.^{5,6,19,25-31}

Es preciso señalar que la mayoría de los estudios incluidos en el cuadro 1 se llevaron a cabo en países de ingreso económico alto.^{6,29-32} La agrupación de los SNP no se encuentra documentada en países de ingreso económico medio y bajo, en donde la distribución y los factores de riesgo para la demencia presentan ciertas particularidades.^{25,33}

Dado el incremento en términos absolutos y relativos del número de pacientes con demencia en países de ingreso económico medio o bajo en los próximos años,^{34,35} estudiar y documentar los factores asociados con los SNP en países como México contribuiría a establecer un referente acerca de la enfermedad. Asimismo, se necesitan datos nacionales para considerar estrategias de intervención adecuadas para nuestros pacientes.

OBJETIVO

Analizar la prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con demencia en relación con la severidad de la demencia, del nivel de estrés que generan en los cuidadores y la asociación de los síntomas entre sí.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo consiste en un análisis secundario de la base de datos del estudio de preva-

Cuadro 1. Agrupación entre síntomas neuropsiquiátricos mediante técnicas de Análisis Factorial o Análisis de Componentes Principales.

Autor (año)	N	País	Varianza explicada	Síntomas*											Factores o componentes	
				Delirios	Alucinaciones	Agitación	Depresión	Ansiedad	Euforia	Apatía	Desinhibición	Irritabilidad	CMA	TS		TA
Karttunen, <i>et al.</i> ²³	240	Finlandia	39.4%	1	4	1	2	2	3	1	3	1	-	4	-	1) Psicosis/agitación. 2) Afectivo. 3) Frontal. 4) Otro
Spalleta ⁶	1,015	Italia	76.00%	1	1	2	3	3	4	5	4	2	2	-	-	1) Psicosis. 2) Psicomotor. 3) Afectivo. 4) Manía. 5) Apatía.
Villalta-Franch ³¹	491	España	53.9%	1	1	2	2	2	3	2	3	2	1	-	-	1) Psicosis. 2) Depresivo. 3) Hipomanía.
Kang ²⁵ †	600	Korea	58.5%	1/2	1	2/1	3	3	-	4	2	2	1	4	4	1) Psicosis. 2) Hiperactividad. 3) Afecto. 4) Apatía/síntomas vegetativos.
Garre-Olmo ⁵	491	España	54.00%	1	1	2	2	2	3	3	3	2	3	-	-	1) Psicosis. 2) Depresivo. 3) Conductual.
Aalten ²⁷ †	2,354	Doce países europeos	51.8%	1	1	2	3	3	2	4	2	2	2/4	1/4	4	1) Psicosis. 2) Hiperactividad. 3) Afectivo. 4) Apatía.
Petrovic ³⁰ ‡	194	Seis países europeos	58.00%	1	2	2	3	2	3	4	3	2	1	4	4	1) Psicomotor. 2) Psicosis. 3) Labilidad emocional. 4) Instintivo.
Hollingworth ²⁹	1,120	Reino Unido e Irlanda	56.99%	1	1	2	3	3	4	3	4	2	4	4	4	1) Psicosis. 2) Agitación. 3) Afectivo/Humor. 4) Descontrol conductual.
Ammer-Ferrer ²⁸	90	España	63.9%	1	1	2	3	3	3	-	2	2	-	-	-	1) Psicosis. 2) Agitación. 3) Afectivo/Humor.
Mirakhur ¹⁹	435	Irlanda del Norte	57.00%	1	2	2	2	2	3	4	3	2	4	4	4	1) Psicosis. 2) Afectivo. 3) Hipomanía. 4) Conductual.
Aalten ²⁶ ‡	199	Holanda	55.11%	1	1	2	3	1	2	3	2	2	2	3	3	1) Psicosis. 2) Hiperactividad. 3) Afectivo/Apatía.

CMA: conducta motora aberrante. TS: trastornos del sueño. TA: trastornos de la alimentación. Todos los estudios consisten en reportes de poblaciones clínicas o centros de referencia. *Número del factor en que el síntoma se encuentra asociado. †Los SNP CMA y TS en el estudio de Aalten,²⁷ así como los delirios y agitación en el estudio de Kang (2010) tienen cargas factoriales ≥ 0.40 para dos factores simultáneamente. ‡En los estudios de Alten²⁶ y Petrovic³⁰ se incluyeron pacientes con diagnóstico de demencia no diferenciada, el resto incluye sólo pacientes con enfermedad de Alzheimer.

lencia de demencia realizado en México por el Grupo de Investigación en Demencias denominado 10/66. El trabajo del grupo tiene como objetivo generar información epidemiológica acerca de las demencias, sus factores asociados, arreglos para el cuidado, etc., en nueve países de ingreso económico medio y bajo.^{36,37} El diseño a detalle del estudio global se puede consultar en Prince, *et al.*³⁸ El tamaño de muestra para el estudio original se calculó considerando una prevalencia de demencia de 4.5%, reportada en la literatura, un error alfa de 0.05 y una precisión de $\pm 0.9\%$ para cada área (urbana/rural), misma que permite estimaciones en la muestra total con una precisión de $\pm 1.2\%$. En México se evaluaron 2,003 personas mayores de 65 años habitantes de dos áreas geográficas de ingreso económico medio o bajo, un área urbana delimitada por cuatro AGEBS de la delegación Tlalpan, D.F., y un área rural conformada por ocho pueblos de los municipios de Tepoztlán y Huitzilac, Morelos.

Los sujetos elegibles fueron identificados mediante un censo puerta a puerta e invitados a participar en el domicilio propio, en los centros de salud y ayudantías municipales en donde se realizó una evaluación de una sola fase que consistió en una evaluación cognitiva, examen del estado mental, cuestionario sociodemográfico, exploración física y neurológica básica a los adultos mayores. En paralelo se llevó a cabo una entrevista a un informante o cuidador para obtener información acerca de los problemas físicos, cognitivos, psiquiátricos y antecedentes personales de manera indirecta, además de información de arreglos de cuidado y sobrecarga. Todos los sujetos fueron visitados al menos tres veces para disminuir el porcentaje de rechazo. La tasa de respuesta fue de 84 y 86% para zona urbana y rural, respectivamente.³⁸ Todas las evaluaciones las realizaron pasantes de las licenciaturas en Psicología y Trabajo Social, capacitados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) con base en los manuales y material audiovisual diseñado para realizar la misma capacitación en todos los centros de los países participantes.³⁸

En este reporte se analizaron los datos de los sujetos identificados con diagnóstico de demencia ($n = 180$) según criterios del DSM-IV⁸ o por el algoritmo del grupo 10/66³⁹ del total de la muestra comunitaria ($n = 2003$). La fase de prevalencia se realizó entre enero 2006 a julio 2007 y corresponde a la "línea base" de un estudio de seguimiento, cuyo levantamiento ya concluyó.

Diagnóstico de demencia

El diagnóstico se realizó a partir de los criterios del DSM IV⁸ con base en el algoritmo desarrollado por el grupo 10/66,³⁹ mismo que se ha validado transculturalmente en muestras clínicas, adultos mayores con escolaridad alta y baja, así como contra criterios clínicos en muestras poblacionales.⁴⁰ Este método diagnóstico ofrece la posibilidad de identificar sujetos con síndrome demencial en etapa incipiente, operacionalizando criterios clínicos y con los ajustes pertinentes en relación con la edad y escolaridad para la evaluación cognitiva,³⁸ necesarios para estimaciones adecuadas en sujetos de países de ingreso económico medio como México.^{34,35}

Evaluación de la severidad de la demencia

Se empleó un algoritmo computarizado para estimar la severidad del síndrome demencial³⁸ basado en la *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR)⁴¹ instrumento que evalúa seis dominios: memoria, orientación, juicio y solución de problemas, actividades fuera de casa, actividades del hogar y pasatiempos, y cuidado personal, del cual se obtienen categorías como: demencia probable (0.5), demencia leve (1), moderada (2) o severa (3).

Evaluación de los síntomas neuropsiquiátricos

Para la evaluación de los SNP se aplicó el Cuestionario del Inventario Neuropsiquiátrico (NPI-Q por sus siglas en inglés *Neuropsychiatric Inventory Questionnaire*),⁴² que consiste en una entrevista estructurada a un informante o cuidador de la persona con demencia; cuestionario validado en población mexicana.⁴³ El NPI-Q recoge información de 12 de los síntomas más frecuentes en los pacientes con demencia: delirios, alucinaciones, agitación/agresión, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad, conducta motora aberrante, trastornos de la alimentación y del sueño.⁴⁴ Evalúa de forma retrospectiva (últimos 30 días) la presencia y la severidad (leve/moderada/severa) de cada uno de los 12 síntomas. Una característica de esta versión del instrumento es que permite identificar el estrés que genera cada uno de los SNP en el cuidador del paciente con demencia en una escala (mínimo, leve, moderado, severo o extremo) independiente para cada síntoma, a diferencia de la evaluación que podría tenerse mediante la aplicación de una escala general de

estrés en cuidadores. Este instrumento es utilizado en investigación clínica tanto para la evaluación de los síntomas como en estudios de seguimiento de los pacientes.^{4,21}

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, se estimó la prevalencia de cada uno de los doce SNP evaluados por el NPI-Q, de la prevalencia de los SNP según la severidad de la demencia y el estrés que genera cada uno de los SNP en los cuidadores.

Posteriormente se crearon tres modelos de agrupación mediante la técnica de Análisis de Componentes Principales (ACP) que al igual que el Análisis Factorial Común consiste en técnicas exploratorias para analizar interrelaciones entre un conjunto de variables y explicar estas relaciones en términos de dimensiones subyacentes que se presentan como factores o conjuntos de respuestas, rasgos o síntomas observados. Tres elementos importantes para estos análisis son la extracción de los factores, el método de rotación y la identificación de las respuestas o síntomas dentro de cada factor.^{45,46}

Cada uno de los modelos se basó en una matriz de correlación policórica, el primer modelo se realizó con la muestra total; el segundo, excluyendo a los sujetos con demencia probable, sólo incluyó sujetos con demencia leve, moderada o severa ($CDR \geq 1$) y el tercer modelo se basó en el grado de estrés generado en los cuidadores por cada uno de los SNP. Los factores de cada uno de estos modelos se extrajeron con el criterio de un eigenvalue > 1 y se efectuó una rotación oblicua (promax). Los síntomas se identificaron dentro de cada uno de los factores si mostraban una carga factorial ≥ 0.37 por considerar el número de variables incluidas y el tamaño de muestra.^{45,46} Todos los análisis se realizaron con el programa Stata versión 10.1.⁴⁷

Consideraciones éticas

El protocolo de estudio fue aceptado para su realización por parte de los Comités de Ética del King's College London y del INNN de México. Se recolectaron las firmas del sujeto evaluado y de un cuidador/informante en un consentimiento informado después de la aceptación voluntaria de participación en el estudio, tras la explicación del procedimiento y

Cuadro 2. Grupo de edad, sexo, estado civil y escolaridad por área de estudio. Grupo de Investigación en demencia 10/66 México, 2006-2007.

	Área de estudio		Total, n (%)	Valor p*
	Urbana, n (%)	Rural, n (%)		
• Grupo de edad†				
65-69	2(2.2)	5(5.8)	7(3.9)	0.692
70-74	16(17.4)	13(14.9)	29(16.2)	
75-79	21(22.8)	19(21.8)	40(22.4)	
80+	53(57.6)	50(57.5)	103(57.5)	
• Sexo				
Mujeres	69(74.2)	55(63.2)	124(68.9)	0.112
Hombres	24(25.8)	32(36.8)	56(31.1)	
• Estado civil				
Solteros	7(7.5)	3(3.5)	10(5.6)	0.537
Casados/ unión libre	29(31.2)	31(35.6)	60(33.3)	
Viudos	53(57.0)	51(58.6)	104(57.8)	
Divorciados/separados	4(4.3)	2(2.3)	6(3.3)	
• Nivel de escolaridad				
Nula	49(52.7)	44(50.6)	93(51.7)	0.806
Primaria incompleta	29(31.2)	33(37.9)	62(34.4)	
Primaria completa	9(9.7)	5(5.8)	14(7.8)	
Secundaria completa	4(4.3)	3(3.5)	7(3.9)	
Técnica o superior	2(2.2)	2(2.3)	4(2.2)	
Total	93(100.0)	87(100.0)	180(100.0)	

*Se presentan los valores p asociados a un valor de χ^2 con dos, tres y cuatro grados de libertad para las comparaciones entre las áreas y el sexo, estado civil y nivel de escolaridad, respectivamente. En el caso del grupo de edad este valor corresponde a un valor asociado a la F exacta de Fisher porque algunas frecuencias esperadas fueron < 5 . †Los totales no suman 180 debido a un valor perdido en la edad.

objetivos del mismo. En el caso de los sujetos anal-fabetos se recolectó una huella dactilar bajo el mismo procedimiento.

RESULTADOS

El cuadro 2 presenta la distribución de la muestra de acuerdo con variables sociodemográficas básicas según el área de residencia (urbana o rural). Las muestras son similares y no se encontraron diferencias en relación con la composición por grupos de edad, sexo, estado civil ni escolaridad. De los 180 casos de demencia 57.5% correspondió a sujetos de 80 años o más y 3.9%, a sujetos de menor edad (65 a 69 años). Las mujeres representaron 68.9% de la muestra; 57.8% eran viudos, los sujetos con escolaridad nula correspondieron a 51.7% y con primaria incompleta a 34.4%.

La prevalencia de SNP en los 180 pacientes con demencia (Cuadro 3) se presenta estratificada por el nivel de severidad de la demencia y por el grado de estrés que genera cada uno de los SNP en los cuidadores. Los síntomas más frecuentes fueron la depresión (47.8%), los trastornos del sueño (37.2%) e irritabilidad (34.4%). Los menos frecuentes fueron la euforia (4.5%), la desinhibición (14.5%) y la conducta motora aberrante (16.8%). Según la severidad de la demencia se identificaron 81 sujetos con demencia probable (45%), 77 con demencia leve (42.7%) y 22 con demencia moderada o severa (12.3%), que corresponden a puntuaciones del CDR de 0.5, 1 y 2-3, respectivamente. Se encontró un incremento en la prevalencia de los SNP asociado a la severidad, excepto en los trastornos del sueño, la ansiedad y los trastornos del apetito. Con respecto al estrés en los cuidadores sólo se encontró asociación en cinco de los 12 síntomas. La ansiedad (57.7%), la depresión (54.7%) y los trastornos del sueño (45.5%) se relacionaron con nivel de estrés leve/moderado; la euforia (75.0%) y los trastornos del apetito (53.2%) con un nivel de estrés mínimo.

El análisis de componentes principales (ACP) realizado en la muestra total mostró tres factores. El primero compuesto por delirios, desinhibición y euforia; el segundo, por trastornos del sueño, del apetito y apatía; el tercero, por ansiedad y conducta motora aberrante. Todos ellos con cargas factoriales > 0.40. Esta agrupación explica 63.80% de la varianza (Cuadro 4).

Un segundo ACP (n = 99), en el que se excluyeron sujetos con demencia probable, se llevó a cabo con la finalidad de explorar si los SNP de este grupo confundían los resultados anteriores. Este análisis

Cuadro 3. Prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos, su relación con la severidad de la demencia y el estrés generado en los cuidadores. Grupo de Investigación en Demencia 10/66 México, 2006-2007.

Síntoma	Total Porcentaje (n = 180)	Severidad de la demencia CDR (n)			$\chi^2/2gl$ (valor p)	Estrés en los cuidadores			$\chi^2/2gl$ (valor p)
		Probable 0.5 (n = 81)	Leve 1 (n = 77)	Moderada/Severa 2-3 (n = 22)		Mínimo	Leve/Moderado	Severo/Extremo	
Depresión	47.8	37	51.2	72.7	9.77 (0.008)	24.4	54.7	20.9	17.74 (< 0.001)
Trastornos del sueño	37.2	34.6	41.2	31.2	1.14 (0.566)	39.4	45.5	15.2	10.18 (0.006)
Irritabilidad	34.4	22.2	41.6	54.5	11.02 (0.004)	33.9	43.6	22.6	4.10 (0.129)
Ansiedad	28.9	23.6	33.8	31.8	2.15 (0.342)	30.8	57.7	11.5	16.77 (< 0.001)
Agitación	28.3	17.3	31.2	59.1	14.42 (< 0.001)	43.1	35.3	21.6	3.65 (0.161)
Trastornos del apetito	26.1	20.1	29.9	31.8	2.04 (0.361)	53.2	34	12.8	11.53 (0.003)
Delirios	25.1	13.6	32.9	40.1	11.09 (0.004)	33.3	37.8	28.9	0.53 (0.766)
Apatía	17.4	8.6	22.4	33.3	9.33 (0.009)	32.3	45.2	22.6	2.39 (0.303)
Alucinaciones	17.3	9.9	18.4	40.9	11.75 (0.003)	41.9	32.3	25.8	1.23 (0.542)
Conducta motora aberrante	16.8	7.4	15.8	54.5	27.64 (< 0.001)	43.3	40	16.7	3.80 (0.150)
Desinhibición	14.5	3.7	19.7	36.4	17.75 (< 0.001)	34.6	34.6	30.8	0.08 (0.962)
Euforia	4.5	1.2	5.2	14.3	6.82 (0.033)	75	12.5	12.5	6.25 (0.059)*

*Este valor corresponde a un valor de la prueba exacta de Fisher porque algunas frecuencias esperadas fueron < 5.

Cuadro 4. Cargas factoriales de los SNP evaluados con el inventario neuropsiquiátrico. Grupo de Investigación en Demencia 10/66 México, 2006-2007.

Síntoma (n = 180)	Componentes (eigenvalue)		
	1 (5.60)	2 (1.29)	3 (1.04)
Depresión	0.22	0.23	-0.05
Trastornos del sueño	0.01	0.47	-0.32
Irritabilidad	0.34	0.10	-0.07
Ansiedad	0.03	0.22	0.48
Agitación	0.21	0.21	0.07
Trastornos del apetito	-0.27	0.63	0.29
Delirios	0.47	-0.10	-0.11
Apatía	0.06	0.44	-0.04
Alucinaciones	0.33	0.03	0.05
Conducta motora aberrante	0.06	0.03	0.72
Desinhibición	0.44	-0.12	0.14
Euforia	0.48	-0.25	0.20
Porcentaje de varianza explicada 63.8%	31.5	18.5	13.8

Cuadro 5. Cargas factoriales de los SNP según el estrés generado en los cuidadores. Grupo de Investigación en Demencias 10/66 México, 2006-2007.

Síntoma (n = 180)	Componentes (eigenvalue)		
	1 (3.86)	2 (2.34)	3 (1.71)
Depresión	0.29	0.28	-0.22
Trastornos del sueño	-0.13	0.71	-0.23
Irritabilidad	0.43	-0.04	0.04
Ansiedad	-0.09	0.20	0.42
Agitación	0.47	-0.09	-0.02
Trastornos del apetito	-0.09	0.29	0.30
Delirios	0.52	-0.11	-0.06
Apatía	0.10	0.27	0.15
Alucinaciones	0.08	0.39	-0.03
Conducta motora aberrante	0.02	-0.25	0.78
Desinhibición	0.39	-0.13	0.21
Euforia	0.24	0.20	0.04
Porcentaje de varianza explicada 65.85%	32.1	19.5	14.2

sis mostró una estructura similar con los mismos tres factores: el primero compuesto por irritabilidad, delirios, desinhibición y euforia; el segundo, por trastornos del apetito y apatía; el tercero, por ansiedad y conducta motora aberrante. Esta agrupación logró explicar 63.33% de la varianza (cuadro no incluido).

Un último ACP realizado en los 180 sujetos en relación con el estrés ocasionado por los SNP en los cuidadores mostró una agrupación parecida, pero que incluyó en el primer factor la agitación, además de irritabilidad, delirios y desinhibición; el segundo factor compuesto por los trastornos del sueño y alucinaciones y un tercer factor compuesto por conducta motora aberrante y ansiedad. Esta agrupación logró explicar 65.85% de la varianza (Cuadro 5).

DISCUSIÓN

Este trabajo tiene como antecedente un reporte previo⁴⁸ que describió la frecuencia de los SNP en sujetos con y sin demencia. Sin embargo, en el presente trabajo se avanzó analizando la relación de los SNP con la severidad de la demencia, el estrés generado por los SNP en los cuidadores y la asociación de los SNP entre sí.

Los resultados evidenciaron la alta frecuencia de los SNP en sujetos mexicanos con demencia, su asociación con la severidad de la enfermedad, la heterogénea relación de los SNP con el estrés generado en los cuidadores, así como la agrupación de los SNP en factores como alteraciones conductuales, síntomas vegetativos y apatía, y sintomatología ansiosa.

Algunos de los SNP más prevalentes (Cuadro 3) coinciden con lo reportado en la literatura, entre ellos depresión, trastornos del sueño, irritabilidad, ansiedad, agitación/agresión, trastornos del apetito y delirios.^{2,13,14,16-18} La apatía y la euforia, en cambio, muestran una frecuencia menor a lo reportado en estudios de prevalencia.^{13,16,29} Entre los síntomas menos frecuentes coincidentes con otros estudios se encuentran las alucinaciones, la conducta motora aberrante y la desinhibición.^{16,21,23}

En el presente trabajo se encontró una asociación entre la severidad de la demencia y los SNP excepto en el caso de los trastornos del sueño, del apetito y la ansiedad, similar a lo encontrado en otros estudios.^{6,13} La asociación de la severidad de la demencia con los SNP puede reforzar su utilidad como referente del progreso de la enfermedad o para identificar sujetos susceptibles de desarrollar demencia en presencia de cierto grado de deterioro cognitivo.^{24,49}

En este estudio se encontró gran cantidad de sujetos con demencia probable según el instrumento para medir severidad (CDR 0.5 n = 81). Esto se debe, en primer lugar, a que el método para diagnosticar la demencia del grupo 10/66 permite identificar a sujetos en una fase inicial de la enfermedad, por lo tanto con niveles bajos de severidad. En segundo lugar, éste es un estudio de búsqueda propositiva de casos en comunidad, en contraste a la mayor parte de los estudios disponibles en donde se reportan muestras clínicas que incluyen sujetos en estadios más avanzados.^{35,50} Aún así es alentador que en un análisis de sensibilidad realizado únicamente entre aquellos sujetos con demencia leve, moderada y severa, los resultados fueran muy similares a los de la muestra total.

La evaluación del estrés generado por los SNP es una asociación con frecuencia no analizada en la literatura.⁵¹ Habitualmente el análisis del estrés en los cuidadores se realiza mediante escalas que no distinguen el impacto de los SNP del estrés ocasionado por la discapacidad física o el deterioro cognitivo de los pacientes; mientras que el objetivo del presente estudio fue analizar el estrés generado específicamente por los SNP. Este análisis indica que síntomas como la depresión, trastornos del sueño y la ansiedad se relacionan con un nivel de estrés leve o moderado, y los trastornos del apetito y la euforia con un nivel de estrés mínimo.

Los tres factores obtenidos mediante el ACP indican que los SNP en pacientes mexicanos se agrupan en tres conjuntos:^{5,6,19,25-31}

- Alteraciones conductuales.
- Síntomas vegetativos y apatía, y
- Sintomatología ansiosa, parcialmente coincidente con otros estudios.

Esta misma estructura se mantuvo estable al analizar la muestra total, al excluir a los pacientes con demencia probable y al analizar el estrés generado en los cuidadores. Cada uno de los modelos obtiene porcentajes de varianza explicada de entre los más altos en estudios donde se ha empleado la misma técnica de agrupación (> 60%).^{5,19,25,28,30}

La depresión no se agrupó en ninguno de los factores identificados con el ACP, es probable que consista en un síntoma “flotante” como los descritos por Hollingworth²⁹ que eventualmente se relacionan con variables no controladas como la administración de fármacos o el tipo de demencia.^{5,25,30,52} La irritabilidad mostró una carga factorial de 0.34 en el primer modelo y los trastornos del sueño una carga de 0.36 para el segundo, valores que se consideran límites desde un punto de vista estadístico, aunque fueron incluidos en los otros modelos. Su inclusión en los modelos es pertinente debido a la consistencia de los resultados y a que cualquier clasificación de los SNP debe hacerse integrando tanto criterios estadísticos como conceptuales.^{5,11}

En la actualidad hay evidencia de que tanto la manifestación como la percepción de los SNP están altamente influenciadas por aspectos culturales.² Sin embargo, también existe evidencia de un sustrato neurobiológico que los subyace y que merece ser estudiado en paralelo con los hallazgos encontrados en estudios epidemiológicos; su estudio contribuye a planear abordajes terapéuticos adecuados para los pacientes con base en un esquema farmacológico integral.¹¹

Dentro de las limitaciones de este estudio han de señalarse que aunque se trató de un estudio de base poblacional, éste carece de representatividad nacional; los resultados sólo pueden ser extrapolados a sujetos residentes en áreas geográficas de ingreso económico medio o bajo de las regiones estudiadas. Otra limitación es que no obstante de tratarse de un estudio de base poblacional y de que éste no sufre de los sesgos que se encuentran en estudios con muestras clínicas (como inclusión de sujetos con demencia más severa y la administración de medicamentos), no es posible realizar un diagnóstico diferencial del tipo de demencia debido a la poca factibilidad de realizar la cantidad y tipo de estudios que se requieren. Asimismo, la no inclusión de variables como comorbilidad, personalidad premórbida o consumo de

algunos medicamentos, representan una limitación importante para el análisis de los SNP. Sin embargo, hasta el momento no existe un modelo exhaustivo para el estudio de los mismos y se pretende abordar estas variables al avanzar en esta línea de investigación. Por último, si bien el reporte de los SNP evaluados con el instrumento es dependiente de los cuidadores, en el presente estudio no se incluyeron cuidadores pagados y se enfatizó en la búsqueda de informantes/cuidadores estrechamente relacionados con la organización o realización del cuidado.^{15,38}

En conclusión, y a pesar de dichas limitaciones, éste es el primer estudio sobre síntomas neuropsiquiátricos en muestras de sujetos en población general mexicana. Dada la frecuencia de los SNP, y su relación con la severidad de la enfermedad, pueden ser un coadyuvante para el diagnóstico y progreso de la misma. Los SNP se asociaron de manera diferenciada al estrés generado en los cuidadores. En la muestra presentada, los SNP se agruparon en:

- Alteraciones conductuales.
- Síntomas vegetativos y apatía, y
- Sintomatología ansiosa.

La comprensión de este agrupamiento y el cómo se puede usar esta información para el mejor diagnóstico es materia de próximas investigaciones.

AGRADECIMIENTOS

El estudio fue financiado en México por la *US Alzheimer's Association* (IIRG-04-1286), ha recibido donativos por parte de la Universidad Nacional Autónoma de México y la Asociación Mexicana de Alzheimer y enfermedades similares A.C.

Agradecemos a las instituciones que han hecho posible la realización del estudio: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Instituto Nacional de Psiquiatría, Instituto de Salud Pública, Facultad de Medicina, UNAM; Escuela Nacional de Trabajo Social, UNAM, y Asociación Mexicana de Alzheimer y enfermedades similares A.C.

Agradecemos al Instituto de Ciencia y Tecnología del D.F. su apoyo para la realización de este reporte.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Gustafson L. What is dementia? *Acta Neurol Scand Suppl* 1996; 168: 22-4.
2. Ferri CP, Ames D, Prince M. Behavioral and psychological symptoms of dementia in developing countries. *Int Psychogeriatr* 2004; 16(4): 441-59.
3. Burns A, Iliffe S. Dementia. *BMJ* 2009; 338: b75.
4. Cummings JL. The neuropsychiatric disturbances in demential disorders or behavioral and psychological symptoms of dementia. *J Bras Psiquiatr* 2007; 56(2): 81-2.
5. Garre-Olmo J, Lopez-Pousa S, Vilalta-Franch J, de Gracia Blanco M, Vilarassa AB. Grouping and Trajectories of the Neuropsychiatric Symptoms in Patients with Alzheimer's Disease, Part I: Symptom Clusters. *J Alzheimers Dis* 2010; 22(4): 1169-80.
6. Spalletta G, Musicco M, Padovani A, Rozzini L, Perri R, Fadda L, et al. Neuropsychiatric symptoms and syndromes in a large cohort of newly diagnosed, untreated patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18(11): 1026-35.
7. Bermejo F. Aspectos familiares y sociales del paciente con demencia. España: Díaz de Santos; 2004.
8. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th. Text revision. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2000.
9. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th ed. Ginebra: World Health Organization; 1992.
10. Moller HJ, Graeber MB. The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248(3): 111-22.
11. Pinto T, Lanctot KL, Herrmann N. Revisiting the cholinergic hypothesis of behavioral and psychological symptoms in dementia of the Alzheimer's type. *Ageing Res Rev* 2011; 10(4): 404-12.
12. Ellison JM, Harper DG, Berlow Y, Zeranski L. Beyond the «C» in MCI: noncognitive symptoms in amnesic and non-amnesic mild cognitive impairment. *CNS Spectr* 2008; 13(1): 66-72.
13. Lopez-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J, Pons S, Cucurella MG. Caracterización y prevalencia de los síntomas psicológicos y conductuales en la demencia. *Rev Neurol* 2007; 45(11): 683-8.
14. Lyketsos CG, Lopez 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* 2002; 288(12): 1475-83.
15. Ballard C, Day S, Sharp S, Wing G, Sorensen S. Neuropsychiatric symptoms in dementia: importance and treatment considerations. *Int Rev Psychiatry* 2008; 20 (4): 396-404.
16. Toyota Y, Ikeda M, Shinagawa S, Matsumoto T, Matsumoto N, Hokoishi K, et al. Comparison of behavioral and psychological symptoms in early-onset and late-onset Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22(9): 896-901.
17. Pritchard AL, Harris J, Pritchard CW, Coates J, Haque S, Holder R, et al. The effect of the apolipoprotein E gene polymorphisms and haplotypes on behavioural and psychological symptoms in probable Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78(2): 123-6.
18. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry* 2000; 157(5): 708-14.
19. Mirakhor A, Craig D, Hart DJ, McLroy SP, Passmore AP. Behavioural and psychological syndromes in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(11): 1035-9.
20. Livingston G, Johnston K, Katona C, Paton J, Lyketsos CG. Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry* 2005; 162(11): 1996-2021.
21. Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms (behavioral and psychological symptoms of dementia) and the development of dementia treatments. *Int Psychogeriatr* 2007; 19(3): 409-20.

22. Shaji KS, George RK, Prince MJ, Jacob KS. Behavioral symptoms and caregiver burden in dementia. *Indian J Psychiatry* 2009; 51(1): 45-9.
23. Karttunen K, Karppi P, Hiltunen A, Vanhanen M, Valimaki T, Martikainen J, et al. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in patients with very mild and mild Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26(5): 473-82.
24. Borges G, Medina-Mora ME, Lopez-Moreno S. El papel de la epidemiología en la investigación de los trastornos mentales. *Salud Pub Mex* 2004; 46(5): 451-63.
25. Kang HS, Ahn IS, Kim JH, Kim DK. Neuropsychiatric symptoms in Korean patients with Alzheimer's disease: exploratory factor analysis and confirmatory factor analysis of the neuropsychiatric inventory. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 29(1): 82-7.
26. Aalten P, de Vugt ME, Lousberg R, Korten E, Jaspers N, Senden B, et al. Behavioral problems in dementia: a factor analysis of the neuropsychiatric inventory. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 15(2): 99-105.
27. Aalten P, Verhey FR, Boziki M, Bullock R, Byrne EJ, Camus V, et al. Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium: part I. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24(6): 457-63.
28. Amer-Ferrer G, de la Peña A, García Soriano MT, García MA. Componentes principales del inventario neuropsiquiátrico en la Enfermedad de Alzheimer. Definición de síndromes de conducta. *Neurología* 2005; 20(1): 9-16.
29. Hollingworth P, Hamshere ML, Moskvina V, Dowzell K, Moore PJ, Foy C, et al. Four components describe behavioral symptoms in 1,120 individuals with late-onset Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54(9): 1348-54.
30. Petrovic M, Hurt C, Collins D, Burns A, Camus V, Liperoti R, et al. Clustering of behavioural and psychological symptoms in dementia (BPSD): a European Alzheimer's disease consortium (EADC) study. *Acta Clin Belg* 2007; 62(6): 426-32.
31. Vilalta-Franch J, Lopez-Pousa S, Turon-Estrada A, Lozano-Gallego M, Hernandez-Ferrandiz M, Pericot-Nierga I, et al. Syndromic association of behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer disease and patient classification. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18(5): 421-32.
32. Caputo M, Monastero R, Mariani E, Santucci A, Mangialasche F, Camarda R, et al. Neuropsychiatric symptoms in 921 elderly subjects with dementia: a comparison between vascular and neurodegenerative types. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117(6): 455-64.
33. Prince M. Care arrangements for people with dementia in developing countries. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(2): 170-7.
34. Nitrini R, Bottino CM, Albalá C, Custodio Capunay NS, Ketzioian C, Llibre Rodríguez JJ, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *Int Psychogeriatr* 2009; 21(4): 622-30.
35. Llibre Rodríguez JJ, Ferri CP, Acosta D, Guerra M, Huang Y, Jacob KS, et al. Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey. *Lancet* 2008; 372(9637): 464-74.
36. Prince M. Methodological issues for population-based research into dementia in developing countries. A position paper from the 10/66 Dementia Research Group. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15(1): 21-30.
37. Sosa AL, Acosta I. Epidemiología de las demencias. In: Gutiérrez-Robledo L, Gutiérrez-Ávila H (eds.). *Envejecimiento humano: Una visión transdisciplinaria*. México: Instituto de Geriátría; 2010.
38. Prince M, Ferri CP, Acosta D, Albanese E, Arizaga R, Dewey M, et al. The protocols for the 10/66 dementia research group population-based research programme. *BMC Public Health* 2007; 7: 165.
39. Prince M, Acosta D, Chiu H, Sczufca M, Varghese M. Dementia diagnosis in developing countries: a cross-cultural validation study. *Lancet* 2003; 361: 909-17.
40. Prince MJ, de Rodríguez JL, Noriega L, Lopez A, Acosta D, Albanese E, et al. The 10/66 Dementia Research Group's fully operationalised DSM-IV dementia computerized diagnostic algorithm, compared with the 10/66 dementia algorithm and a clinician diagnosis: a population validation study. *BMC Public Health* 2008; 8: 219.
41. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43(11): 2412-4.
42. Kaufer DI, Cummings JL, Ketchel P, Smith V, MacMillan A, Shelley T, et al. Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12(2): 233-9.
43. Zepeda MUP, Guerrero JAR, Carrasco OR, Robledo LMG. P3-038: Validation of the neuropsychiatric inventory questionnaire in a group of Mexican patients with dementia. *Alzheimer's & dementia: the journal of the Alzheimer's Association* 2008; 4(4): T527-T528.
44. 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(12): 2308-14.
45. Hair J, Anderson R, Tatham R, Black W. *Análisis multivariante*. Madrid: Pearson; 2007.
46. Richaud M. Desarrollos del análisis factorial para el estudio de ítem dicotómicos y ordinales. *Interdisciplinaria* 2005; 22(2).
47. StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 10.1 ed*: StataCorp; 2007.
48. Petersen RC. Aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Neurol Clin* 2000; 18(4): 789-806.
49. Vega E, González J, Llibre Rodríguez JJ, Ojeda M. Trastornos mentales en los adultos mayores. En: Rodríguez J, Khon R, Aguilar-Gaxiola S (eds.). *Epidemiología de los trastornos mentales en América Latina y el Caribe*. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2009, p. 243-55.
50. Llibre RJ, Valhuerdi A, Sanchez II, Reyna C, Guerra MA, Copeland JR, et al. The Prevalence, Correlates and Impact of Dementia in Cuba. A 10/66 Group Population-Based Survey. *Neuroepidemiology* 2008; 31(4): 243-51.
51. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, Brodaty H, Grossberg G, Robert P, et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2010; 22(3): 346-72.
52. Kverno KS, Black BS, Nolan MT, Rabins PV. Research on treating neuropsychiatric symptoms of advanced dementia with non-pharmacological strategies, 1998-2008: a systematic literature review. *Int Psychogeriatr* 2009; 21(5): 825-43.

Reimpresos:

Mtro. Gilberto Isaac Acosta-Castillo

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

Insurgentes Sur, Núm. 3877

Col. La Fama

14269, México, D.F.

Tel.: +52 (55) 5606-3822, Ext. 5017

Correo electrónico: ixhuetzca@hotmail.com

Recibido el 10 de octubre 2011.

Aceptado el 2 de marzo 2012.