

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN, REVISIÓN HISTÓRICA Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA	1
1. Introducción: historia de las demencias	2
2. Enfermedad de Alzheimer	5
2.1. Concepto y criterios diagnósticos.....	5
2.2. Heterogeneidad de la enfermedad de Alzheimer.....	6
2.3. Neuropsiquiatría de la enfermedad de Alzheimer.....	7
2.4. APOE y enfermedad de Alzheimer.....	8
3. Demencia con Cuerpos de Lewy	10
3.1. Introducción histórica.....	10
3.2. Datos epidemiológicos.....	20
3.3. Cuadro clínico de la demencia con cuerpos de Lewy.....	23
3.3.1. Alteraciones motoras.....	23
3.3.2. Disautonomía.....	23
3.3.3. Trastornos del sueño.....	24
3.3.4. Trastornos cognitivos.....	25
3.3.4.1. Déficit atencional y de funciones ejecutivas.....	26
3.3.4.2. Déficit de memoria episódica, semántica y memoria de trabajo.....	27
3.3.4.3. Déficit de funciones visuoperceptivas y visuoespaciales.....	29
3.3.4.4. Diferencias cognitivas entre formas puras y mixtas.....	30
3.3.5. Manifestaciones neuropsiquiátricas.....	31
3.3.5.1. Alucinaciones visuales.....	32
3.3.5.2. Ideas delirantes.....	33
3.3.5.3. Otros síntomas neuropsiquiátricos.....	34
3.4. Pruebas diagnósticas:.....	35
3.4.1. SPECT-FP-CIT.....	35
3.4.2. Resonancia Magnética.....	35
3.5. Morfopatología.....	37
3.6. Criterios diagnósticos.....	39
3.7. Genotipo APOE en la demencia con cuerpos de Lewy.....	41

<u>II. ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y EN LA DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY</u>	42
1. Neuropsiquiatría de la enfermedad de Alzheimer.....	43
2. Neuropsiquiatría de la demencia con cuerpos de Lewy.....	46
2.1. Alucinaciones.....	46
2.1.1. Concepto y definición.....	46
2.1.2. Implicaciones diagnósticas y criterios clínicos.....	47
2.1.3. Prevalencia y diferencias con la enfermedad de Alzheimer.....	47
2.1.4. Características de las alucinaciones.....	50
2.1.5. Las alucinaciones en el curso de la enfermedad y su persistencia.....	50
2.2. Ideas delirantes y falsos reconocimientos.....	52
2.2.1. Concepto y definición.....	52
2.2.2. Implicaciones diagnósticas y criterios clínicos.....	54
2.2.3. Prevalencia y diferencias con la enfermedad de Alzheimer.....	54
2.2.4. Las ideas delirantes en el curso de la enfermedad y su persistencia.....	58
2.3. Otros síntomas neuropsiquiátricos.....	59
2.4. Biología de los síntomas psicóticos.....	64
<u>III. INTERES DEL ESTUDIO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u>	67
1. Interés del estudio.....	68
2. Objetivos.....	71
3. Hipótesis.....	71
<u>IV. MATERIAL Y MÉTODOS</u>	72
1. Características y desarrollo del estudio.....	73
2. Muestra.....	73
3. Pacientes.....	74
4. Datos clínicos.....	75
5. Materiales.....	75
6. Variables.....	80
7. Método de análisis estadístico.....	84
<u>V. RESULTADOS</u>	85
1. Datos demográficos y clínicos.....	86
1.1. Subgrupos con alucinaciones o ideas delirantes.....	86
1.2. Subgrupos con alucinaciones.....	87
1.3. Subgrupos con ideas delirantes.....	87

2. Frecuencia de aparición de las manifestaciones neuropsiquiátricas y sus características	88
3. Composición de las ideas delirantes y las alucinaciones	90
4. Relación de las alteraciones neuropsiquiátricas con el grado de deterioro cognitivo (MMSE), nivel funcional (IDDD) y tiempo de evolución	92
5. Alelo E4 y manifestaciones neuropsiquiátricas	94
<u>VI. DISCUSIÓN</u>	95
<u>VII. CONCLUSIONES</u>	104
<u>VIII. TABLAS</u>	107
Tabla I. Características demográficas y clínicas de los dos grupos de pacientes.....	108
Tabla II. Características demográficas y clínicas de los dos subgrupos que presentan alucinaciones o ideas delirantes.....	108
Tabla III. Características demográficas y clínicas de los dos subgrupos que presentan alucinaciones.....	109
Tabla IV. Características demográficas y clínicas de los dos subgrupos que presentan ideas delirantes.....	109
Tabla V. Inventario Neuropsiquiátrico.....	110
Tabla VI. Frecuencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas medidas con el NPI.....	111
Tabla VII. Gravedad de las manifestaciones neuropsiquiátricas medidas con el NPI.....	112
Tabla VIII. Cuestionario CUSPAD. Delirios.....	113
Tabla IX. Clasificación de los diferentes tipos de ideación paranoide.....	113
Tabla X. Clasificación de los diferentes tipos de falsos reconocimientos.....	113
Tabla XI. Clasificación del tipo de experiencia alucinatoria.....	114
Tabla XII. Clasificación de los tipos de alucinaciones auditivas.....	114
Tabla XIII. Características de los diferentes tipos de alucinaciones visuales y su momento de aparición	115
Tabla XIV. Presencia de síntomas neuropsiquiátricos dependiendo del grado de deterioro (MMSE).....	116
Tabla XV. Presencia de síntomas neuropsiquiátricos dependiendo del nivel funcional (IDDD).....	117
Tabla XVI. Presencia de síntomas neuropsiquiátricos dependiendo del tiempo de evolución	118
Tabla XVII. Distribución de alelos del genotipo APOE.....	119
Tabla XVIII. Genotipo APOE en porcentajes.....	119
Tabla XIX. APOE y alucinaciones visuales.....	120
Tabla XX. APOE e ideas delirantes.....	120
<u>IX. ANEXOS</u>	121
<u>X. BIBLIOGRAFÍA</u>	128

I. INTRODUCCIÓN, REVISIÓN HISTÓRICA Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.

1. INTRODUCCIÓN: historia de las demencias.

El germen del concepto moderno de demencia se gesta en el contexto de las tradiciones nosológicas del siglo XIX representadas en la figura del psiquiatra francés Philippe Pinel y posteriormente su alumno Jean Etienne Dominique Esquirol. Siguiendo el rastro del término *demencia senil* y aunque durante mucho tiempo la nomenclatura fue confusa y las fechas imprecisas, encontramos su primera denominación como tal en la obra de Pinel, "*Philosophic Nosography*", elaborada en 1798 como libro de texto para sus alumnos (Berrios, 1994) y donde el autor equipara el término con otros como "amentia" y "morosis" todos ellos para referirse al deterioro cognitivo.

El punto de ruptura con esta primitiva sinonimia se testimonializa en 1838 en la obra de Esquirol "*Des Maladies Mentales considérées sous le rapports médical, hygiénique et médico-légal*" (Esquirol, 1838) considerada como la primera clasificación moderna de los trastornos mentales y donde por primera vez obtenemos una descripción independiente que en nuestros días es conocida como la definición clásica del término y que sentó las bases de la acepción actual: "*dementia is...a cerebral disease characterized by an impairment of sensibility, intelligence and will.*"

En 1822 la definición descriptiva de Esquirol (Esquirol, 1838) experimenta un salto cualitativo auspiciado por los estudios que Bayle realizó bajo su dirección en el "Royal Home for the Insane" en Cahrenton (189 casos) (Bayle, 1822), demostrando que la demencia de la Parálisis General Progresiva estaba causada por una aracnoiditis sífilítica, es decir, que existía una verificable base orgánica del trastorno mental. Este hallazgo sentó la base etiológica de un fenómeno que hasta la fecha se circunscribía al ámbito puramente semiológico.

Entre el 1800 y el siglo XX se desarrolló un entusiasmo investigador dirigido a la neuropatología de los trastornos mentales, en parte debido al éxito del paradigma sífilis y en parte a los extraordinarios avances tecnológicos en el campo de la microscopía y la histología. Gracias a la evolución de las técnicas neuropatológicas se realizaron por primera vez en la historia numerosas descripciones clinicopatológicas y así, del mismo modo que Bayles hizo con la Parálisis General Progresiva, en 1872 Huntington describió la enfermedad que lleva su nombre, Wernicke en 1881 hizo lo mismo con la encefalopatía nutricional carencial, Pick describe en 1892 por primera vez la severa atrofia lobar temporal izquierda en un sujeto con afasia y en 1906 el mismo autor advierte también de la existencia de casos de demencia con significativa atrofia frontal bilateral (aparecen las formas focales de demencia). En ese mismo año, Alois Alzheimer (Alzheimer, 1906) realiza la descripción anatomoclínica de la famosa Auguste D, paciente que

falleció a los 56 años habiendo desarrollado una demencia con importante afectación cortical de inicio precoz, severas alteraciones conductuales y cuyo análisis neuropatológico mostró los hallazgos que hoy conocemos como clásicos para esta enfermedad: las placas seniles y la degeneración neurofibrilar. En 1912 el patólogo Friedeich Lewy localizó las inclusiones intraneuronales en el tronco encefálico de pacientes parkinsonianos posteriormente denominadas cuerpos de Lewy.

En 1896 Kraepelin, el neuropsiquiatra más relevante de la época, defiende la diferenciación de la demencia arterioesclerótica y la demencia senil (Erkinjuntti, 2000), entidades hasta la fecha fusionadas en una confusa semiología huérfana de evidencias histológicas observables. Para ello se basó en los estudios clinicopatológicos realizados en 1894 por Otto Binswanger y el propio Alzheimer, en los que ambos autores, trabajando de forma independiente, describen nuevas formas de demencia vascular.

En 1910, Kraepelin (Kraepelin, 1910) separa oficialmente los términos demencia presenil (introducido por primera vez por Binswanger en 1894) y demencia senil (aunque esta división ya había sido propuesta por Alzheimer en 1898). Esta octava edición del texto de Kraepelin pasaría a la historia por acuñar por primera vez el término de Enfermedad de Alzheimer (EA), que entonces se consideraba una forma de demencia presenil.

La situación del concepto en ese momento era la siguiente: se consideraba demencia senil todo deterioro cognitivo adquirido y enmarcable dentro de un proceso de envejecimiento cerebral inexorable e inherente al propio envejecimiento físico humano. Cuando los fenómenos demenciales tenían lugar en individuos jóvenes también se aplicaba la misma teoría de la duración limitada de determinadas vías celulares nerviosas y se consideraba como una excepción precoz. A continuación y bajo la luz de las evidencias se estableció una distinción entre demencia senil y presenil en función de la edad de los sujetos. En este tiempo comenzaron a aislarse entidades etiológicas independientes responsables de trastornos cognitivos que hasta la fecha se habían aglutinado en un único maremagnum semiológico. Fue entonces en los albores del siglo XX cuando lograron identificarse como formas de demencia separadas de la clásica demencia senil la neurosífilis, la enfermedad cerebrovascular, la enfermedad de Alzheimer y la de Pick,. También en esta época se estableció la diferencia entre demencia senil y presenil que ha permanecido hasta los años 50.

Los trabajos de Newton (Newton, 1948) vinieron a romper con una arraigada y poderosa creencia divisoria, defendiendo la unidad de la EA y la clásica demencia senil. Newton presentó una amplia serie clinicopatológica donde no había diferencias significativas entre sujetos mayores o menores de 65 años, que era la edad de consenso para determinar senilidad y

presenilidad. Años más tarde McMenemey (Blackwood et al., 1963) sugiere en el "Greenfield's Neuropathology" restringir el uso de EA únicamente a los casos que muestren la morfolopatología descrita por Alzheimer, independientemente de la edad de inicio. En 1963 (McMenemey, 1963) el autor vuelve a ratificarse en sus propuestas, extendiéndolas esta vez y reclamando el uso del término demencia senil exclusivamente para aquellos pacientes que no presentaran hallazgos neuropatológicos compatibles con ninguna de las entidades ya conocidas (Pick, lúes, arterioesclerosis, etc.). Cinco años más tarde (Blessed, 1968) en un nuevo estudio, esta vez bajo la firma de Gary Blessed, Martin Roth y Bernard Tomilson se reforzó la afirmación de McMenemey. Nuevas evidencias derivadas de este trabajo indicaban que tanto las placas seniles como los ovillos neurofibrilares eran la causa principal de la todavía denominada demencia senil.

Aunque aun se tardaron años en aclarar los términos y unificar la definición en torno a límites clínicos, patológicos y semánticos propios, fue en este tiempo cuando se empezó a reconocer la EA como la causa de demencia más frecuente en la edad adulta superando notablemente en prevalencia a cualquier otra etiología descrita hasta el momento. Fue también entonces (1961) cuando se describió por primera vez la entidad clínica asociada a los hallazgos histológicos de Lewy a principios de siglo: la demencia con cuerpos de Lewy (Okazaki, 1961).

2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

2.1. Concepto y criterios diagnósticos.

Las demencias constituyen una familia de síndromes orgánicos adquiridos que se caracterizan por la pérdida de funciones cognitivas y su consecuente repercusión limitante sobre las actividades de la vida diaria del sujeto. Los diferentes tipos de demencias se clasifican en función a su etiología y su cuadro clínico. El diagnóstico de demencia se establece en base a criterios clínicos pues en la actualidad no disponemos de pruebas diagnósticas definitivas o marcadores biológicos que determinen con certeza el diagnóstico en vida del paciente. Con esta finalidad se crearon los criterios diagnósticos del DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) (APA, 2000), manual auspiciado por la Asociación Americana de Psiquiatría que en sus últimas ediciones (DSM-IV y DSM-IV-TR) (Cuadro 1 Anexo) ha mejorado la precisión de los criterios diagnósticos de las demencias e introducido grados de severidad. Por otra parte, el CIE-10 (*International Classification of Diseases*) (WHO, 1992) (Cuadro 2 Anexo) cuya elaboración depende de la OMS, constituye también un manual diagnóstico ampliamente utilizado.

La demencia tipo Alzheimer o Enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo de demencia más frecuente en el mundo occidental. Su prevalencia por encima de los 60 años se duplica cada cinco, de modo que la prevalencia llega hasta un 40% en la población por encima de los 85 años (Von Strauss et al., 1999). Los criterios actuales exigen la constatación de demencia y la exclusión de una causa primaria que pueda justificarla (procesos expansivos, hidrocefáea, lesiones vasculares extensas o infarto estratégico, infecciones del sistema nervioso central y enfermedades metabólicas entre otras). Además el sujeto ha de sufrir como queja principal una pérdida de memoria (objetivable e informada por el acompañante) especialmente acusada para la retención y el aprendizaje de nueva información y afectación de uno de los siguientes dominios: lenguaje, praxis, gnosia o funciones ejecutivas. Estas alteraciones cognitivas han de traducirse en un deterioro de sus actividades laborales y/o sociales y suponer un déficit con respecto a la situación previa (APA, 2000; WHO, 1992; McKhan et al., 1984). Los criterios diagnósticos más utilizados y ampliamente aceptados por la comunidad internacional para el diagnóstico de EA son los NINCDS-ADRDA (McKhan et al., 1984) (Cuadro 3 Anexo).

El cuadro clínico de la enfermedad se caracteriza por presentar un inicio insidioso y curso progresivo, con pequeños despistes como pérdida de objetos personales, olvido de citas o recados, y reiteración en las conversaciones. Los fallos de memoria comienzan a hacerse más frecuentes y graves a medida que la enfermedad avanza. El paciente tiene cada vez más problemas para concentrarse y dirigir su atención y comienza a presentar dificultades para

orientarse en el tiempo (los enfermos presentan una temprana dificultad para conocer la fecha actual). Más tarde aparecerá la desorientación espacial y la anomia o dificultad para encontrar las palabras (al principio restringido a los vocablos menos frecuentes y posteriormente también para el léxico cotidiano) y también los primeros signos apráxicos, generalmente inapreciables en la vida cotidiana (apraxia motora por imitación e ideomotora).

2.2. Heterogeneidad de la enfermedad de Alzheimer.

La heterogeneidad de la EA es objeto de estudio y discusión en la actualidad. Frente a las formas de expresión esporádica y tardía existen formas familiares de aparición tardía y también formas hereditarias de aparición precoz. Estas últimas, de presentación generalmente antes de los 50 años, tienen una herencia autonómica dominante con alta penetrancia y están ligadas a mutaciones en el gen de la APP (proteína precursora de amiloide, cromosoma 21), en el gen de la presenilina 1 (cromosoma 14) y en el gen de la presenilina 2 (cromosoma 1). En conjunto estas formas precoces representan menos del 5% del total de pacientes con EA siendo las mutaciones más frecuentes las que corresponden a la presenilina 1 (Hardy, 1997; George-Hyslop, 2000). En las formas familiares de aparición tardía no se ha identificado un gen causante.

Las formas no hereditarias o esporádicas suponen un desafío clínico de mayor complejidad, pues no existe ningún test biológico que aclare definitivamente el diagnóstico como en el caso de las hereditarias y además el patrón clínico cognitivo y conductual puede llegar a ser variable hasta en un 60% de la población (Almkvist, 1996). Con relativa frecuencia examinamos pacientes en los que el orden clásico de aparición de los síntomas (inicio por alteración de memoria) difiere de lo habitual y expresan formas de la enfermedad en las que predomina una afectación del lenguaje sobre la memoria, o durante largo tiempo únicamente se evidencia una apraxia progresiva, o alteraciones visuoperceptivas y visuoespaciales, o predomina un trastorno de conducta, un cuadro psicótico singularmente intenso o una disfunción ejecutiva precoz (Alberca, 2002). La heterogeneidad es imputable a numerosos factores etiopatogénicos. Las lesiones de la EA afectan sucesivamente a los diferentes circuitos neuronales y áreas cerebrales pero no siempre en el mismo orden ni con la misma intensidad y aunque así fuera, la lesión en una misma área cerebral no se manifiesta igual en todos los individuos porque la organización cerebral es diferente en cada persona y en cada estadio del curso evolutivo y está influida por factores como la capacidad premórbida y la edad de comienzo.

2.3. Neuropsiquiatría de la enfermedad de Alzheimer.

La EA cursa con síntomas conductuales y neuropsiquiátricos de variable intensidad que pueden representar en sí mismos, aunque infrecuentemente, el debut de la enfermedad. Lo más común es que se produzcan en el transcurso de la misma en concomitancia con los síntomas cognitivos. En cualquier caso, una vez que aparecen tienden a persistir y exacerbarse con el tiempo (Levy et al., 1997; Devanand et al., 1997). Habitualmente los pacientes experimentan de modo simultáneo numerosos síntomas que oscilan entre manifestaciones de tipo psicótico (alucinaciones e ideas delirantes), desinhibición, ansiedad, agitación y agresividad, irritabilidad, depresión, apatía y otras manifestaciones conductuales menos frecuentes como euforia, trastornos del sueño, cambios de personalidad o cambios en los hábitos alimentarios (Burns et al., 1990; Mendez et al., 1990; Teri et al., 1992; Mega et al., 1996; Gilley et al., 1997).

La psicosis (entendida como alucinaciones e ideas delirantes) suele aparecer tardíamente en el curso de la enfermedad y es significativamente más frecuente el fenómeno delirante que el alucinatorio (Mendez et al., 1990; Cooper et al., 1991; Ballard et al., 1995; Gormley et al., 1998). Los delirios más frecuentes versan sobre ideas de robo, persecución, falsos reconocimientos y celotipia.

La apatía es el trastorno de ánimo más frecuente en los pacientes con EA, por delante incluso de la depresión, y al igual que ésta aparece tempranamente en el curso de la enfermedad, caracterizada por una pérdida de interés en las actividades habituales, en la relación con el entorno y una disminución de la reactividad emocional (Mega et al., 1996). La apatía puede manifestarse con o sin trastorno depresivo asociado (Levy et al., 1996) y frecuentemente en presencia de signos ansiosos, que también constituyen un rasgo psiquiátrico prevalente (presente hasta en un 50% de los pacientes). Estos síntomas tienden a empeorar con la progresión de la enfermedad y están estrechamente ligados a la pérdida de autonomía y capacidad funcional para las actividades de la vida diaria (Burns et al., 1990; Porter et al., 2003). La agitación, caracterizada por conductas agresivas o desafiantes y comportamientos repetitivos es otro signo estrella en la familia del cuadro psiquiátrico demencial y puede llegar a estar presente hasta en un 70% de los pacientes en algún momento del curso evolutivo de la enfermedad (Tractenberg, 2002).

Los ciclos de sueño-vigilia y la susceptibilidad al descenso de intensidad lumínica ("*sun down*") son una manifestación conductual conocida, presente en un 10-25% de los paciente y que cursa con deambulación, empeoramiento de la cognición y en ocasiones agitación (Bliwise et al., 1995).

Existe además en un importante número de enfermos de Alzheimer una serie de sutiles cambios relacionados con la toma de decisiones, la relación con los familiares y los modelos de respuesta propios de la persona (Chatterjee et al., 1992; Strauss et al., 1994). El paciente suele mostrarse ligeramente desinhibido, irritable, indiferente, testarudo e incluso infantil, cambios que si bien no resultan tan llamativos y alarmantes para los familiares como pueden ser los delirios o las alucinaciones, suponen una valiosa información diagnóstica porque actualmente estas alteraciones conductuales se reconocen como signos propios de la enfermedad y componentes de su dimensión cognitiva y conductual. Además suelen estar presentes desde el comienzo del cuadro clínico en intensidad variable y constituyen un elemento de apoyo en el diagnóstico de sospecha de EA en un paciente con queja de memoria.

2.4. APOE y enfermedad de Alzheimer.

La Apolipoproteína E (APOE) es una proteína codificada por un gen situado en el cromosoma 19 que presenta tres pares de alelos conocidos como e2, e3 y e4. Cada individuo posee dos alelos con las posibles combinaciones: e2/e3, e2/e2, e2/e4, e3/e4, e3/e3 y e4/e4. El alelo e4 es el factor de riesgo genético más importante descubierto hasta la fecha en las formas de EA de aparición tardía, tanto esporádicas como familiares. Existe una fuerte asociación entre su presencia y la EA, siendo esta relación dosis-dependiente, aumentando tres veces el riesgo de padecer la enfermedad por cada alelo e4 presente (Corder et al., 1993; Saunders et al., 1993; Gómez-Isla et al., 1996). De este modo, la presencia de un alelo e4 triplica el riesgo de padecer la enfermedad y la presencia de 2 alelos e4 incrementa el riesgo hasta 9 veces. Además el alelo e4 se relaciona también con la edad de inicio de los síntomas de manera que los pacientes homocigóticos e4/e4 presentan un comienzo más precoz de la enfermedad que los pacientes heterocigóticos e3/e4 o aquellos sin alelo e4 (Blacker et al., 1997; Rosich-Estrago et al., 2004).

En el año 1993 se describió por primera vez la asociación del genotipo e4 con la EA (Saunders et al., 1993) y desde entonces han sido numerosas las publicaciones que confirman este dato, ampliado por Mayeux (Mayeux et al., 1998) en el análisis de una serie muy amplia de pacientes con EA confirmados patológicamente. En este estudio, la presencia de uno o dos alelos e4 como único test para el diagnóstico de EA proporcionó una sensibilidad del 65% y una especificidad del 68%. Cuando se utilizó la existencia de 2 alelos como prueba diagnóstica la sensibilidad descendía al 14% pero la especificidad alcanzaba el 95%. La combinación de criterios clínicos

de EA y presencia del algún alelo e4 proporciona una sensibilidad del 61% y una especificidad del 89%. Estos resultados evidenciaron que la determinación del genotipo APOE carece de valor como marcador en personas sanas (su determinación no es recomendable) pero puede procurar una mayor certeza diagnóstica cuando el paciente cumple los criterios clínicos de EA.

3. DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY.

3.1. Introducción histórica.

Hemos de remontarnos a las tempranas décadas del siglo XIX para encontrar las primeras descripciones relacionadas con lo que actualmente conocemos como demencia con cuerpos de Lewy (DCL). Los recursos de laboratorio de la época eran escasos y rudimentarios cuando no inexistentes y en estas condiciones puramente observacionales realizó J. Parkinson su “Ensayo sobre la Parálisis Agitante” (Parkinson, 1817), donde describió muchas de las manifestaciones motoras que constituyen la posteriormente denominada Enfermedad de Parkinson (EP). Años más tarde, JM. Charcot realizó las primeras descripciones del deterioro cognitivo que con frecuencia se asociaba a la enfermedad (Charcot et al., 1861-62; Ball, 1882). Ambas observaciones están separadas por una distancia de cuarenta años y tuvieron que pasar otros treinta más para que las primitivas técnicas de tinción de principios del siglo XX arrojaran claridad sobre la anatomía patológica de la parálisis agitante. En 1912 FH. Lewy observa en los cerebros de varios pacientes afectados por la enfermedad (Lewy, 1912) inclusiones intracitoplasmáticas en la sustancia innominada y en el núcleo dorsal del nervio vago que él confunde con las inclusiones de amiloide descritas previamente por Lafora (Lafora, 1911). Lafora replica a la afirmación de Lewy un año más tarde (Lafora, 1913) y demuestra que aquellos cuerpos localizados por Lewy constituyen una categoría histológica propia y los denomina “cuerpos hialinos”. En 1919 ve la luz el avance definitivo que pone sobre la pista de un nuevo fenómeno patológico y clínico y que sienta sólidas bases para la sospecha de una nueva entidad emergente. En este año, Tretiakoff logra localizar las inclusiones citoplasmáticas de Lewy en la sustancia negra mesencefálica de varios enfermos y llama la atención sobre la relación entre la localización anatómica de las lesiones y las manifestaciones clínica observadas en la EP (Tretiakoff, 1919). Este autor acuña el término “cuerpos de Lewy”.

Los estudios patológicos se ampliaron en los años posteriores dando lugar a una vasta gama de publicaciones que comenzaron a informar de la existencia de estos cuerpos en diferentes áreas del cerebro (Lewy, 1923; Hallervorden, 1933; Helfland, 1939; Von Braunmühl, 1949).

Las sospechas de Tretiakoff respecto a la posible relación entre la localización de los cuerpos de Lewy y las manifestaciones clínicas de la enfermedad se vieron confirmadas por la publicación de Okazaki (Okazaki, 1961). En esta publicación se describía un estudio clínico-patológico de dos pacientes que habían presentado una clínica caracterizada por trastorno motor, desorientación, pérdida de memoria y de capacidades funcionales, alucinaciones y numerosos

cuerpos de Lewy distribuidos no solo en el tronco si no también por toda la corteza cerebral y ganglios basales. La coherencia entre la localización lesional y la expresión clínica, la ausencia de lesiones tipo Alzheimer (placas seniles y ovillos neurofibrilares) y un patrón lesional muy diferente del conocido hasta la fecha en la EP, hizo plantearse a los investigadores la posibilidad de estar ante una entidad independiente. Aunque actualmente se reconoce el interés del estudio de Okazaki por ser el primer trabajo que asocia directamente los trastornos cognitivos con los cuerpos de Lewy corticales, en su momento no suscitó mayor interés y de nuevo se abrió un silencioso paréntesis de diez años tras los cuales comienzan a publicarse descripciones de casos clínicos aislados muy similares a los descritos por Okazaki (Kuroda et al., 1978; Forno et al., 1978; Ogasawara et al., 1978; Yagishita et al., 1980; Kayano et al., 1980; Minagawa et al., 1980). En el año 1984 habían sido publicados una veintena de casos incluidos los de Okazaki. Algunos de estos veinte casos habían sido aportados por Kosaka (Kosaka et al., 1976; Kosaka et al., 1978; Ikeda et al., 1978; Kosaka et al., 1979; Ikeda et al., 1980; Yoshiura, 1982; Yoshimura et al., 1980). Kosaka acuñó el término “enfermedad con cuerpos de Lewy difusos” (*“diffuse type of Lewy body disease” (DLBD)*) en 1984 (Kosaka et al., 1984) en un trabajo donde recopilaron los casos relacionados con demencia asociada a cuerpos de Lewy corticales de que se disponía hasta la fecha (doce de estos casos descritos por ellos mismo en los años previos y ocho recogidos de publicaciones anteriores). Es notable el hecho de que hasta la difusión de este trabajo tan solo se había descrito un caso fuera de Japón (Forno et al., 1978) además del de Okazaki, pero desde entonces comenzaron a identificarse casos similares en Inglaterra y EEUU, tanto es así que en 1990 ya se contaba con más de 90 estudios neuropatológicos descritos en la literatura (Kosaka, 1990). Durante los años posteriores al trabajo de Kosaka comenzaron a proliferar descripciones cada vez más amplias y mejor documentadas.

El trabajo de Kosaka (Kosaka et al., 1984) constituyó una referencia en el sentido de que agrupó y dotó de significado y formalidad a un conjunto de características clínico-neuropatológicas ya descritas con anterioridad pero dispersas, fuera de las líneas delimitantes de un concepto inequívoco y regularizado. A pesar de la heterogeneidad de los doce casos analizados en el trabajo, bajo la óptica retrospectiva se observaron aspectos comunes que se repetían invariablemente, como los síntomas parkinsonianos con o sin demencia, los síntomas disautonómicos y el temprano debut de la enfermedad. Los hallazgos neuropatológicos revelaron grandes cantidades de cuerpos de Lewy dispersos en característicos patrones de distribución cortico y subcorticales.

En trabajos previos (Kosaka et al., 1980; Yoshimura, 1982) se habían distinguido tres tipos de tendencias en los patrones de distribución de los cuerpos de Lewy y en función a ello se

establecieron tres grupos: en el “grupo A” la localización de los cuerpos de Lewy era principalmente en tronco cerebral, núcleos diencefálicos, ganglios basales y corteza; en el “grupo B” también se veía afectado el tronco y el núcleo diencefálico pero el predominio en ganglios y corteza era de menor intensidad; el “grupo C” presentaba una distribución de cuerpos de Lewy prácticamente restringida a tronco cerebral y núcleos diencefálicos. El grupo A fue denominado “*diffuse type of LBD*”, el grupo B el “*transicional type of LBD*”, y el grupo C el “*brain stem type of LDB*”. Todos los pacientes del estudio referido pertenecen al grupo A, el denominado “forma difusa de la demencia con cuerpos de Lewy”.

Hasta aquel momento nunca se había estudiado una serie tan amplia de pacientes de estas características. El patrón de distribución de los cuerpos de Lewy fue similar en todos los casos y en todos menos en uno se halló además patología tipo Alzheimer (placas seniles y ovillos neurofibrilares) en cantidad y distribución variable. Hay que considerar que hasta este estudio la presencia de cuerpos de Lewy en el tronco cerebral y los núcleos diencefálicos constituían el hallazgo neuropatológico más importante para el diagnóstico de la EP y esto sí era un conocimiento en firme. Sin embargo, lo que resultaba una incógnita era aquel nuevo patrón de diseminación que afectaban no solo a las áreas descritas en el EP si no también a la corteza cerebral y los ganglios basales y que habían comenzado a observarse en los cerebros de pacientes durante los últimos años. Coincidió con pacientes cuya clínica en vida no se había visto caracterizada por el parkinsonismo como rasgo fundamental, si no por la demencia progresiva.

En vida, de los doce casos de Kosaka (Kosaka et al., 1984), solo tres fueron diagnosticados de síndrome parkinsoniano mientras que el diagnóstico del resto osciló entre demencia senil, demencia presenil, esclerosis múltiple, demencia vascular y Creutzfeldt-Jacob. El síntoma principal en la mayoría de los pacientes fue demencia con posterior aparición de signos extrapiramidales. En uno de los casos hubo demencia sin parkinsonismo y en otro parkinsonismo sin demencia (el caso más joven, de 38 años a la muerte sin lesiones seniles). El hecho de que la demencia progresiva, y no el parkinsonismo, fuera el síntoma principal, junto con la característica distribución de los cuerpos de Lewy, estableció el fundamento del diagnóstico diferencial con la EP. El diagnóstico diferencial con la EA resultó controvertido y esta controversia ha sobrevivido hasta nuestros días pues, aun con las modernas técnicas inmunistoquímicas, no se ha despejado el interrogante sobre dónde termina la EA y dónde empieza la demencia con cuerpos de Lewy en las formas mixtas de la enfermedad (Hansen et al., 1990; Förstl et al., 1993; McKeith et al., 1994a). La discusión se estableció en torno al sustrato neuropatológico de la demencia. Dado que las lesiones tipo Alzheimer eran demasiado

moderadas para explicarla, entonces habrían de ser los cuerpos de Lewy los responsables del deterioro cognitivo. Sin embargo, el paciente más joven, sin presentar patología Alzheimer asociada y sí cuerpos de Lewy en cantidad abundante, no había sufrido demencia. Se observó además que los pacientes con EP presentaban más lesiones tipo Alzheimer que los controles normales de lo que se dedujo que, de alguna manera, la presencia de la patología EA podía jugar un papel importante en el proceso demencial (Okazaki et al, 1961; Hakin et al., 1979; Boller et al, 1980; Kayano et al, 1980).

La relación cuerpos de Lewy-patología tipo Alzheimer dio lugar a un intenso debate que se ha visto traducido en las numerosas etiquetas usadas durante los siguientes años para referirse a la enfermedad: “diffuse type of Lewy body disease” (Kosaka et al., 1984), “diffuse Lewy-body disease” (Burkhardt et al., 1988), “senile dementia of the Lewy-body type” (Perry et al., 1990), “Lewy-body variant of Alzheimer’s disease” (Hansen et al., 1990) y “dementia with Lewy bodies” (McKeith et al., 1996).

Pocos años después, en 1988, tiene lugar el primer intento de acuñar un término para la enfermedad: “diffuse Lewy body disease” (DLBD). Burkhardt (Burkhardt et al., 1988) considera que el “diffuse Lewy body disease” merece el reconocimiento de entidad diferenciada del complejo parkinson-demencia, al menos patológicamente, porque la distribución de los cuerpos de Lewy es diferente a la conocida en la EP y la composición y características de dichos cuerpos, según estos autores, sería diferente a la composición y características de los cuerpos de Lewy típicos de la EP (hoy sabemos que si bien la distribución topográfica puede ser diferente en ambas entidades, las características morfológicas de los cuerpos de Lewy son similares y en ambos casos están formados por alfasinucleína). Consideran que el DLBD es un síndrome demencial que patológicamente implica la existencia de cuerpos de Lewy afectando al neocortex, las estructuras límbicas, el hipotálamo y los núcleos del tronco cerebral. Las características clínicas de la enfermedad (demencia y parkinsonismo) pueden ser explicadas por la distribución topográfica de los cuerpos de Lewy.

En el mismo año y dentro de la confusión reinante respecto a si la demencia con la que cursa la enfermedad se debía a lesiones de tipo cortical o subcortical, Kosaka (Kosaka et al., 1988) publica una serie de treinta y cinco pacientes, once de ellos con demencia y “diffuse LBD”, doce dementes con “brainstem type of LBD” y doce no dementes con “brainstem type of LBD”. En los casos con cuerpos de Lewy difusos, las lesiones corticales fueron consideradas responsables de la demencia mientras que el 25% de las demencias con cuerpos de Lewy en tronco cerebral fueron atribuidas a patología Alzheimer y el resto a la degeneración de núcleos subcorticales, especialmente el núcleo basal de Meynert.

Aunque cada vez con mayor fundamento se reconocía el carácter cortical de la enfermedad, distinguiéndose así de la demencia subcortical que afectaba a la EP, la composición de esas lesiones corticales no estaba tan clara. Se sabía gracias a los hallazgos neuropatológicos que existían dos formas de “*diffuse DLB*” dependiendo de si había patología Alzheimer concomitante o no: una mixta y otra pura (Kosaka, 1990). En la mixta no solo hay numerosos cuerpos de Lewy si no también numerosas placas seniles y ovillos neurofibrilares en la corteza cerebral (Okazaki, 1961; Gibb, 1987), mientras que en la forma pura la patología Alzheimer es mínima o inexistente (Kosaka et al., 1984; Kosaka, 1988).

En aquel momento la publicación de algunos estudios sugirió que la patología Alzheimer asociada, y no los cuerpos de Lewy, podría ser la causa más probable de demencia ya que la cantidad de patología EA, los cuerpos de Lewy corticales y la severidad de la demencia parecían correlacionar positivamente (Yoshimura, 1982,1983). Sin embargo, la demencia con cuerpos de Lewy en la corteza cerebral puede ocurrir en ausencia de placas y ovillos (Ikeda et al., 1975; Okeda et al., 1982). Gibb (Gibb et al., 1989) plantea que los cuerpos de Lewy en la corteza cerebral podrían estar asociados con demencia mas frecuentemente de lo que se había reconocido hasta la fecha y ayudar a explicar la afectación temporo-parietal de la demencia. En este trabajo los autores informan de siete pacientes que sufren pérdida de memoria y seis de los cuales presentan además signos de afectación temporo-parietal. Se localizaron cuerpos de Lewy en la corteza cerebral pero un número muy reducido de ovillos y placas. El estudio concluye que los cuerpos de Lewy corticales no han de estar necesariamente asociados con una cantidad relevante de patología Alzheimer y de hecho, el patrón de afectación constatado difiere del clásico patrón de afectación de la EA.

Se focalizó la atención sobre las formas de EA que cursaban con un precoz deterioro de las funciones visuoespaciales (Sahgal et al., 1995) y las funciones ejecutivas (Salmon et al., 1996) y que tradicionalmente se habían atribuido a la heterogeneidad propia de la EA. Si bien es cierto que en algunos casos este fenotipo puede corresponder a EA, en otros corresponde en realidad a DCL y en ese momento ya se disponía de suficientes evidencias para sospechar que durante mucho tiempo la enfermedad había sido infradiagnosticada, invisible entre el espectro de la EA y la EP.

El peculiar patrón de deterioro cognitivo referido por Gibb fue ampliado y confirmado por Hansen (Hansen et al., 1990) en una serie de 36 pacientes donde se analizaron las características clínicas y patológicas. Se encontraron cuerpos de Lewy en trece de los treinta y seis pacientes diagnosticados de EA. La neuropatología y la clínica de estos pacientes resultó ser claramente

diferente de la EA y la demencia Párkinson (DP). Presentaron cuerpos de Lewy corticales, sin pérdida de neuronas en sustancia negra, así que se excluyó que pudiera ser una combinación EA (sí tenían placas y ovillos) y PD. Los autores concluyen que la DCL representa una entidad clínica-patológica coherente. La gran mayoría de características son típicas de la EA pero esta entidad difiere en la presencia de cuerpos de Lewy difusos en el neocortex, la sustancia nigra e innominada, en la frecuente presencia de vacuolizaciones en el lóbulo temporal y una clínica que evidencia demencia de tipo tanto subcortical como cortical y signos extrapiramidales. El término que proponen estos autores es "*Lewy body variante of Alzheimer's disease*".

En esta época se describieron también los episodios confusionales, las fluctuaciones cognitivas y del nivel de alerta (Gibb et al., 1987; Byrne et al., 1989, Perry et al., 1990), las caídas inexplicables de inicio precoz (Byrne et al., 1989; McKeith et al., 1992b), los signos disautonómicos y la hipersensibilidad a los neurolepticos (McKeith et al., 1992b).

En el avance de la descripción de la enfermedad y el diagnóstico diferencial con la EA y la EP, Perry (Perry et al., 1990) describe un síndrome demencial identificado en un grupo de pacientes psiquiátricos de edades comprendidas entre los 71 y los 90 años que presentaban inicialmente un estado confusional agudo o subagudo, frecuentes fluctuaciones, alucinaciones visuales y alteraciones del comportamiento. Estos pacientes no reunían criterios diagnósticos de EA ni de EP. Se encontraron cuerpos de Lewy en el neocortex y sistema límbico y pérdida neuronal en tronco y otros núcleos subcorticales. Ni la clínica ni la neuropatología de este grupo es típica ni de EP ni de la EA de modo que con ello se aportaba una evidencia más del posible carácter diferencial de este nuevo trastorno neurodegenerativo. Estos autores propusieron el término "*senile dementia of Lewy-body type*" (SDLB).

Aunque los límites con la EA continuaban sin estar claros, en 1991 ya había evidencias suficientes para considerar que la DCL constituía una nueva entidad clinicopatológica. En este año el grupo de Nottingham realiza el primer intento de formular criterios operativos para la enfermedad (Byrne et al., 1991). Para ello estos autores se basaron en una amplia serie de casos. En los criterios se incluían fluctuaciones en la cognición, manifestaciones neuropsiquiátricas, características de la demencia y parkinsonismo, pero al año siguiente, estos criterios se ven desplazados por los elaborados por el grupo de Newcastle (McKeith et al., 1992b). Basados en una amplia serie de pacientes con EA y otra con DCL se establecen los "*Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT)*" que contienen los siguientes puntos:

- *Deterioro cognitivo de curso fluctuante que afecta a la memoria y funciones corticales superiores. Las fluctuaciones son pronunciadas, con episodios confusionales e intervalos de lucidez como en el delirio, y esta fluctuación es objetivable en los test neuropsicológicos y las actividades de la vida diaria.*
- *Al menos uno de los siguientes: alucinaciones visuales o auditivas o ambas (acompañadas de ideas paranoicas secundarias), síntomas extrapiramidales espontáneos de severidad media que se ven exacerbados con la exposición a los neurolépticos y caídas inexplicables reiterativas.*
- *Las características clínicas persisten durante largo tiempo y la enfermedad progresa rápidamente.*
- *Hay que excluir otras causas físicas que expliquen los síntomas físicos.*

Los criterios de Newcastle constituyeron la base de los futuros criterios de consenso vigentes hoy en día. Difieren de los de Nottingham en que en estos el parkinsonismo no es una característica mayor para el diagnóstico.

Los términos *“Lewy body disease”, “diffuse Lewy body disease”, “senile dementia of the Lewy body type”* y *“Lewy body variante of Alzheimer’s disease”* han sido usados para referirse a síndromes caracterizados por cuerpos de Lewy con demencia, parkinsonismo, alucinaciones, estados confusionales, curso fluctuante, etc.

En ese momento persistía el debate de si este grupo de pacientes que presenta cuerpos de Lewy cortico y subcorticales representa una *“Lewy body variant of Alzheimer disease”* (Hansen et al., 1990), parte del espectro de los *“Lewy body disorders”* (Perry et al., 1990) o un *“diverse middle band”* en el espectro de los *“Lewy bodies-dementia Alzheimer type”* (McKeith et al., 1994b). McKeith (McKeith et al., 1994b) concluye que la *“senile dementia Lewy type”* está infradiagnosticada y determina la necesidad de reforzar y aportar validez a los criterios diagnósticos operativos.

Desde la publicación del año 1984, Kosaka realizó revisiones periódicas en las que analiza todos los casos que van siendo publicados y ofrece una visión actualizada del tema. En la revisión publicada en 1996 menciona un estudio clinicopatológico de 79 pacientes con demencia fallecidos en un hospital geriátrico japonés. Se estimó que la demencia con cuerpos de Lewy difusos era la segunda causa de demencia degenerativa después de la EA (Kosaka et al., 1995). Hince (Hince et al., 1995) concluye lo mismo ese mismo año en Oslo, de lo que se dedujo que no solo en Japón, si no también en Europa existían firmes evidencias para comenzar a

considerar la demencia con cuerpos de Lewy la segunda causa de demencia más frecuente tras la EA.

En el “*International Workshop of Lewy Body Dementia*” celebrado en Newcastle Upon Tyne en Octubre de 1995 se acuña el término “*dementia with Lewy bodies*”, se reconoce el valor definitivo de los cuerpos de Lewy corticales en la patogénesis de la demencia (Kosaka et al., 1993; McKeith, 1995; Kosaka et al., 1995; Ince et al., 1995) y se construyen las bases para los primeros criterios de consenso que aparecerían al año siguiente auspiciados por el “*Consortium on DLB International Workshops*” (McKeith et al., 1996). Constituyen los primeros criterios diagnósticos de consenso en la historia de la enfermedad y durante los años siguientes se vieron aceptados y adoptados a nivel mundial. Estos criterios establecieron como característica central el deterioro cognitivo que progresa a demencia. Se resaltó el precoz deterioro de funciones atencionales y visuoespaciales y se establecieron como características fundamentales (“*core features*”) las fluctuaciones cognitivas, las alucinaciones visuales persistentes y bien formadas y el parkinsonismo. Desde la perspectiva neuropatológica, enriquecida con las nuevas técnicas de tinción introducidas en los años noventa, se estableció la presencia de cuerpos de Lewy en tronco cerebral o corteza como la única característica considerada imprescindible para el diagnóstico patológico de DCL. Asimismo, el grupo de trabajo reconoce la imprecisa línea nosológica que separa la DCL de la EA y de la DP y la dificultad para establecer el diagnóstico diferencial de tres entidades que en muchos aspectos se solapan tanto desde la clínica como desde la patología lesional. Durante los años posteriores, finales de los noventa y los recientes inicios del siglo XXI, la discusión sobre la relación entre la demencia con cuerpos de Lewy y la DP o la EA ha sido motivo de numerosos trabajos y líneas de investigación que persisten en la actualidad.

La situación que nos acompaña en la actualidad y de la cual partimos en nuestra investigación es la siguiente:

La demencia asociada a la EP (DP) y la DCL vienen a considerarse como parte de un mismo espectro. Clínicamente la diferencia reside en el distinto orden de aparición de los síntomas parkinsonianos y la demencia, siendo necesario para el diagnóstico de DP que el síndrome parkinsoniano se manifieste con una anterioridad de al menos 12 meses (McKeith, 1996; Cummings, 2004). El resto de la clínica se encuentra superpuesta y la mayoría de las veces resulta indistinguible si no se ha seguido desde el inicio de los síntomas la evolución del paciente (Noe et al., 2004; Mossimann et al., 2004). El siguiente conflicto diagnóstico se establece entre la

DCL y la EA. El debate sobre estas dos entidades surge de la frecuente asociación de cuerpos de Lewy corticales y lesiones tipo Alzheimer en los cerebros patológicos y por extensión, de lo que se han venido denominando formas puras y mixtas de la DCL. Neuropatológicamente se distingue una forma mixta de DCL equivalente a la "*Lewy body variante of Alzheimer disease*" de Hansen (Hansen et al., 1990), en la que los hallazgos muestran placas seniles y ovillos neurofibrilares, notable pérdida neuronal, gliosis y atrofia combinados con abundantes cuerpos de Lewy corticales (Forstl et al., 1993; Lippa et al., 1994). Por otro lado, la forma pura, se distingue por la ausencia de lesiones neuríticas y de gliosis, escasa pérdida neuronal y atrofia cerebral e insignificantes cantidades de depósitos de amiloide, todo ello en presencia de cuerpos de Lewy corticales en grandes cantidades (Lippa et al., 1994; Gomez-Isla et al., 1997; Lippa et al., 1998; Gomez-Tortosa, 1999; Armstrong et al., 2000). Esta forma pura se corresponde conceptualmente con la "*diffuse Lewy body disease*" de Kosaka (Kosaka et al., 1984) y la "*senile dementia of Lewy body type*" del grupo de Newcastle (McKeith et al., 1990).

La degeneración neurofibrilar y las placas seniles constituyen el punto clave del conflicto nosológico entre ambas entidades pues para aquellos autores para los que la degeneración neurofibrilar es la lesión estrella de la EA, la demencia con cuerpos de Lewy difusos (forma pura) resultaría una entidad clínica y patológica claramente independiente justificándolo sobre la ausencia o escasez de lesiones tipo EA (Braak et al., 1991; Dickson et al., 1991). Sin embargo, aquellos autores que defienden las lesiones en forma de placas seniles como la característica más revelante de la EA sostienen que la mayor parte de los casos diagnosticados como DCL son una variante de la EA por contener cantidades importantes de las lesiones que caracterizan a esta enfermedad (Dickson et al., 1991).

Clínicamente la DCL, especialmente en las formas puras, presenta características específicas con respecto a la EA, lo que hace factible el diagnóstico diferencial en vida en muchos casos. Ya hemos mencionado los principales rasgos clínicos aprobados por consenso en 1996 (McKeith et al., 1996) pero en las formas mixtas, la patología tipo Alzheimer favorece una expresión clínica combinada que en ocasiones puede hacer ambas entidades indistinguibles si no se dispone de estudio morfológico.

Aunque no existe ningún marcador diagnóstico definitivo, en los últimos años se han recogido un cúmulo de evidencias respecto a la potencial utilidad de la neuroimagen en el diagnóstico diferencial de la EA/DCL. Los cambios observados en la neuroimagen en relación con la DCL incluyen preservación hipocampal y del lóbulo temporal así como hipoperfusión metabólica en el lóbulo occipital (Barber et al., 1999; Lobotesis et al., 2001), hallazgos que la diferenciarían de la EA. También ha demostrado utilidad el estudio con marcadores isotópicos de la densidad de

transportadores de dopamina en el estriado (SPECT FP-CIT, DAT-scan). Los pacientes con DCL muestran una disminución de la captación, indicativa de la degeneración nigroestriatal, mientras que los pacientes con EA presentan un patrón normal (Ransmayr et al., 2001; Walker et al., 2002).

Los criterios diagnósticos fueron creados con el objetivo de detectar en vida todos los casos con cuerpos de Lewy corticales, tanto formas mixtas como puras de la enfermedad. Sin embargo la especificidad de los criterios diagnósticos iniciales (McKeith et al., 1996) ha sido cuestionada por algunos trabajos en los últimos años. Del Ser (Del Ser, 2002) realizó el análisis comparativo retrospectivo de los rasgos clínicos de tres grupos de pacientes (EA, DCL pura y DCL mixta) con confirmación neuropatológica, concluyendo al final del estudio que los casos mixtos de DCL y los casos EA eran clínicamente indistinguibles desde el punto de vista clínico. Estudios posteriores han confirmado estos resultados (Verghese et al., 1999; Luis et al., 1999; López et al., 2000). Todo ello puso de evidencia la alta especificidad pero baja sensibilidad de los criterios diagnósticos de consenso (Cercy et al., 1997; Luis et al., 1999; Hohl et al., 2000). Ésta ha sido una crítica arrastrada hasta la publicación de los nuevos criterios diagnósticos de consenso (McKeith et al., 2005). En las evaluaciones prospectivas de los primeros criterios auspiciadas por los autores (McKeith et al., 1999, 2000, 2003) y su validación, se llama la atención sobre el elevado número de falsos positivos identificados y sobre el bajo número de formas mixtas identificadas en vida. A pesar de ello, en el "Second International Workshop of DLB" (McKeith et al., 1999) se recomienda continuar con el uso de estos criterios en la práctica clínica, introduciendo como únicas modificaciones dos elementos más a las características adicionales de apoyo al diagnóstico como son la alteración de conducta de la fase REM y la depresión.

En 2005 se publicaron los criterios diagnósticos actuales (McKeith et al., 2005). Se incorporaron como datos relevantes el trastorno de sueño REM, la sensibilidad a los neurolépticos y la disminución de transportadores de dopamina en el estriado (SPECT FP-CIT). Una aportación importante desde el punto de vista neuropatológico de los nuevos criterios reside en el declarado apoyo al uso de anticuerpos monoclonales frente a la alfa-sinucleína y la valoración semicuantitativa de los cuerpos de Lewy y las neuritas de Lewy. También se destaca la importancia del grado de afectación regional en vez del total de cuerpos de Lewy. Y como colofón, establece criterios de verosimilitud diagnóstica, tomando en consideración la presencia de cambios tipo EA de tal forma que la presencia de estas alteraciones concomitantes correspondientes a estadios avanzados de Braak y Braak restarían verosimilitud al diagnóstico de DCL.

3.2. Datos epidemiológicos.

La DCL es la segunda causa de demencia degenerativa más frecuente después de la EA, considerándose incluso tanto desde estudios de prevalencia clínicos como neuropatológicos la enfermedad responsable de al menos un cuarto de todas las demencias por encima de los sesenta y cinco años en el mundo occidental (Perry et al., 1990; Shergill et al., 1994; Heidebrink et al., 2002). Una de las principales razones por las que la literatura muestra gran variabilidad en los datos de prevalencia de la DCL (incluso de 0% a 5% en estudios comunitarios) es que los criterios diagnósticos de consenso son relativamente recientes mientras que los estudios anteriores se han llevado a cabo con diferentes criterios según el equipo de trabajo. Ya hemos mencionado que hasta la validación y aceptación mundial de los criterios de 1996, otros criterios provisionales como los de Nottingham y posteriormente Newcastle fueron usados para identificar la enfermedad. También contribuye a este fenómeno la situación de infradiagnóstico que la entidad ha padecido y padece, especialmente en las formas mixtas.

El tipo de muestreo que se aplica en los estudios epidemiológicos constituye otra variable a controlar, debido a que los datos de prevalencia e incidencia de un trastorno son extraídos de las poblaciones a través de dos fuentes: los servicios sanitarios (y aquí se incluyen la medicina primaria y las especialidades) y los censos de población. Esta última es la más recomendable por su menor vulnerabilidad a los sesgos derivados de aspectos culturales, motivacionales, de acceso a los servicios, etc. Otra de las razones responde a la falta de sistematización de los estudios epidemiológicos referentes a la DCL, quizá en parte debido a la inexistencia de criterios diagnósticos CIE y DSM-IV, lo que ha impedido que este trastorno se haya visto incluido en los grandes estudios epidemiológicos de demencias realizados en los últimos años. Un estudio de calidad exige que tanto el trastorno como la población que se va a estudiar estén bien definidos. En el caso de la enfermedad, la definición son los criterios diagnósticos y en el caso de la población, sus características (procedencia, edad, género, factores socio-económicos, etc.).

En este capítulo nos limitaremos a mencionar los estudios epidemiológicos realizados con posterioridad a la publicación de los primeros criterios diagnósticos de consenso (McKeith et al., 1996) y en comunidades delimitadas geográficamente por considerar que son estos sondeos los que tiene más posibilidades de ofrecer resultados cercanos a la realidad.

El primer estudio de estas características (Yamada et al., 2001) se realizó en la población rural de Japón y se replicó al año siguiente en población urbana japonesa y brasileña (Yamada et al., 2002). En ambos se utilizaron los criterios diagnósticos de 1996 (McKeith et al., 1996) y el diagnóstico fue realizado por un neurólogo. En el primer estudio se estableció la edad de corte

en los 65 años y en el segundo en los 70. De los 142 casos de demencia del primer estudio solo 4 (2.8%) fueron diagnosticados de DCL, mientras que en el segundo estudio (de muestra mucho más reducida), de los 19 sujetos con demencia ninguno parecía reunir criterios de DCL. En el primer caso la población total estudiada constó de 3715 sujetos y en el segundo de 157.

En otro estudio con población brasileña (Herrera et al., 2002), donde el diagnóstico también es realizado por un especialista en neurología, se aplicaron los criterios de 1996 (McKeith, 1996) y se llevó a cabo en población urbana. En este caso, de los 1656 sujetos analizados, 118 presentaban algún tipo de demencia y solo 2 reunían criterios de demencia con cuerpos de Lewy.

En Europa contamos con dos estudios epidemiológicos de características similares, uno en el Reino Unido (Stevens et al., 2002) y otro en Finlandia (Rahkonen et al., 2003). El primero fue realizado en la población urbana de la ciudad de Londres bajo los criterios diagnósticos de Newcastle (McKeith et al., 1995) y el diagnóstico fue emitido por un médico especialista en psiquiatría sobre una población de 1085 sujetos de los cuales 72 fueron diagnosticados de demencia y de estos 22 con DCL, un 30% del total de las demencias.

El estudio finlandés arroja datos similares. La población fue igualmente urbana procedente de la ciudad de Kuopio, diagnosticada por médicos neurogeriatras con los criterios de 1996. Fueron 601 sujetos, de los cuales 137 presentaban demencia y de estos, 30 eran DCL (22%). Hay que señalar que en el estudio de Londres se estableció el punto de corte en la edad de 65 años, mientras que en el finlandés fue en 75, lo que puede contribuir a explicar las diferencias de prevalencia del síndrome demencial en sí, ya que es conocido que el principal factor de riesgo para padecer una demencia es la edad y que este riesgo se incrementa exponencialmente cada cinco años.

De nuevo cifras dispares se obtuvieron en sendos estudios en Sri Lanka (De Silva et al., 2003) y California (Haan et al., 2003). Un 3.6% en el primero y un 0.7% en el segundo. Aunque estos dos estudios no reúnen las características de calidad de los anteriores y por tanto sus resultados no son de igual valor ni fiabilidad. En el caso de Sri Lanka se desconoce la formación del profesional que realiza el diagnóstico y en el de California, el estudio se limita a población latina (sesgo genético) y se desconocen los criterios aplicados tanto para el diagnóstico de demencia como para el de DCL.

En la revisión de Zaccai (Zaccai et al., 2005) se concluye una prevalencia para la DCL oscilante entre el 0% y el 30.5% de todas las demencias. Las estimaciones de incidencia alcanzan el 3.2% al año. Este trabajo recopilatorio recoge, además de seis de los estudios epidemiológicos ya mencionados (Yamada et al., 2001,2002; Herrera et al., 2002; Stevens et al., 2002; De Silva et

al., 2003; Rahkonen et al., 2003), el estudio de Cache County (Miech et al., 2002) que es el único estudio de incidencia de DCL realizado hasta la fecha.

Disponemos de escasos estudios epidemiológicos publicados en España, y todos ellos circunscritos a pequeñas poblaciones. En los últimos años ha habido intentos de aproximar cifras y de este esfuerzo han surgido trabajos como el de López-Pousa (López-Pousa et al., 2003), en el que se estimó una incidencia de DCL del orden de 26/1000.000 casos por año en la práctica clínica hospitalaria, lo que se traducía en más de un 2% anual. La limitación de este estudio reside en que los pacientes fichados procedían de las Unidad de Demencias, lo que supone en si mismo un sesgo, pues se deja fuera de la estimación toda una población que por diversas causas no ha accedido a dicho recurso.

En el 2004, el estudio Leganés (Del Ser et al., 2004), estudio de muestreo comunitario, arrojó cifras en torno al 7.09% de prevalencia de DCL para el total de las demencias diagnosticadas. Esto situaría la prevalencia total de la DCL en España en un 1%, dato que se corresponde con los hallazgos obtenidos en otros países. En el 2007 Gascón-Bayarri (Gascón-Bayarri et al., 2007) realiza un estudio de prevalencia en la zona geográfica del Prat de Llobregat donde se identifica una prevalencia de DCL de un 9.1% sobre el total de demencias.

Aunque los estudios sobre prevalencia e incidencia de la DCL son limitados, parece claro que esta entidad supone la segunda causa de demencia más frecuente después de la EA y que los datos referidos de los diferentes países muestran valores comunes cuando los estudios se auspician bajo metodologías de calidad y replicables. Por los datos de que disponemos hasta la fecha, a nivel mundial, se considera que la DCL supone un 11% (Holmes et al., 1999) de todas las demencias en población anciana en estudios comunitarios y un 20%-30% en series de origen hospitalario (McKeith et al., 1996).

3.3. Cuadro clínico de la demencia con cuerpos de Lewy.

La DCL es un espectro sindrómico complejo, solapado por un extremo con la EA, con la que comparte numerosos aspectos de deterioro cognitivo, y por otro con la EP expresando trastornos del movimiento similares (McKeith et al., 1996; Hansen et al., 1997). Desde el punto de vista clínico la DCL se caracteriza por la presencia de signos motores, cognitivos, neuropsiquiátricos y del sistema nervioso autónomo.

3.3.1. Alteraciones motoras.

Las alteraciones motoras, denominadas de forma genérica como parkinsonismo, consisten en rigidez, bradicinesia, inestabilidad postural precoz y raramente temblor, y pueden llegar a estar presentes en un 75% de los pacientes al inicio de la enfermedad (Burn et al., 2003). El parkinsonismo de la DCL está presente generalmente al comienzo de las alteraciones cognitivas o aparece precozmente, estableciéndose un límite arbitrario máximo de 12 meses entre la aparición de los signos motores y el deterioro cognitivo para poder considerar el caso como DCL. Por el contrario en la DP, el paciente presenta signos parkinsonianos propios de la EP (inicio generalmente unilateral, frecuentemente temblor de reposo, ausencia de inestabilidad postural en las fases iniciales de la enfermedad y buena respuesta a la L-Dopa) durante un período prolongado (al menos un año) y posteriormente aparecen las alteraciones cognitivas (Aarsland et al., 2001). En la demencia asociada a Párkinson, el paciente es diagnosticado de EP y tras un período de tiempo (generalmente años) durante el que se observa una respuesta positiva al tratamiento, aparece el deterioro cognitivo.

En la DCL, el parkinsonismo es un elemento notable de la enfermedad y de forma característica suele ser simétrico, con inestabilidad postural precoz y caídas frecuentes. La rigidez es de predominio axial y en ocasiones la hipomimia facial es desproporcionadamente marcada frente al resto de signos parkinsonianos. La respuesta a la L-Dopa es discreta o inexistente y remite con el tiempo.

3.3.2. Disautonomía.

La afectación del sistema nervioso autónomo ha sido ampliamente documentada en los parkinsonismos (Perry et al., 1990; Martignoni et al., 1995; Koike et al., 1997; Chaudhuri, 2001) y se expresa clínicamente como hipotensión ortostática, síncope, disfunción urinaria, estreñimiento, disfunción sexual, diarrea, anhidrosis, intolerancia al calor, enrojecimiento facial y sequedad bucal. La incontinencia urinaria ha sido descrita hasta en un 97% de pacientes con DCL (Horimito et al., 2003; Jellinger et al., 2003). Es el signo disautonómico mejor documentado

y con frecuencia aparece precozmente, contrariamente a lo que sucede en la EA en la que constituye una complicación propia de las fases avanzadas de la enfermedad (Del Ser et al., 2001). Las caídas inexplicables, sin alteración del nivel de conciencia, se relacionan con la inestabilidad postural y los síncope con la hipotensión ortostática. Ésta se define como una caída de la presión sistólica de 20 mmHg o un nivel por debajo de 90 mmHg, o una caída en la presión diastólica de 10mmHg después de tres minutos de ortostatismo. Los síncope han sido descritos hasta en un 28% de los pacientes (Jellinger et al., 2003) y aparecen precozmente en el curso de la enfermedad siendo con relativa frecuencia el síntoma inicial (Watanabe et al., 2001). A veces caídas y síncope son difíciles de distinguir. La hipotensión ortostática puede ser un facilitador tanto del declive cognitivo como de las caídas en los enfermos con DCL aunque aún no existen datos concluyentes sobre la prevalencia del trastorno excepto los datos comparativos que se establecen con otras enfermedades, especialmente la EA, respecto a la cual no ha demostrado ser un marcador con alto valor discriminativo (Londos et al., 2000; Watanabe et al., 2001). La afectación autonómica en la DCL puede demostrarse mediante la técnica que mide la inervación cardíaca con 123-I-MIBG (metayodobencilguanidina) y que muestra una disminución de la captación del marcador de noradrenalina a nivel cardíaco. Esta captación está disminuida en la DCL y en la EP (Yoshita et al., 2000; Orimo et al., 2002) pero es normal en la EA (Watanabe et al., 2001; Yoshita et al., 2001).

3.3.3. Trastornos del sueño.

Los trastornos del sueño abarcan el trastorno de conducta de sueño REM (rapid eye movement) (TCREM), el insomnio, la hipersomnolencia diurna, el trastorno de piernas inquietas, la apnea del sueño, las pesadillas, la fragmentación de la estructura del sueño y los movimientos periódicos de extremidades (Ondo et al., 2001; Boeve et al., 2003a; Henderson et al., 2003). Los aspectos más comúnmente descritos de este trastorno en la DCL son la hipersomnolencia diurna, la incapacidad para conciliar el sueño nocturno (o mantenerlo) y las pesadillas o sueños vívidos (Grace et al., 2000; Chaudhuri et al., 2003). El TCREM es un fenómeno parasómnico en el que, contrariamente a lo que ocurre en la fase REM fisiológica del sueño normal, en la que tiene lugar una pérdida del tono muscular, se produce una actividad motora exacerbada y sueños vívidos. Los sujetos con este trastorno tienen una conducta agresiva involuntaria durante el sueño, con gran agitación y movimientos que pueden causar lesiones al propio paciente o a su pareja. El enfermo suele recordar parcialmente el episodio y con frecuencia describe situaciones agobiantes en las que predominan escenas de agresión tales como enfrentamientos con otras personas, sensación de que las paredes de la habitación se le vienen encima, etc. El diagnóstico

preciso requiere un registro polisomnográfico durante el sueño y se define por la pérdida de la atonía durante la fase REM del sueño, coincidiendo con la aparición de la conducta anómala.

Está descrito en enfermedades relacionadas con sinucleinopatías pero no con enfermedades que cursan con depósito de amiloide lo que lo convierte en un marcador considerablemente valioso en el diagnóstico diferencial de la DCL y la EA (Plazzi et al., 1998) y de hecho, ya se incluyó en los criterios del 2005 como una característica clínica que favorecen el diagnóstico (McKeith et al., 2005). Actualmente se sabe que puede preceder hasta en nueve años a las manifestaciones extrapiramidales y alucinaciones visuales en un 50% de los casos (Ferman et al., 1999; 2002). El valor predictivo positivo diagnóstico de DCL es del 92% para un paciente que además de alteraciones del sueño REM presente parkinsonismo (Boeve et al., 1998; Boeve et al., 2001, 2003; Ferman et al., 2002).

3.3.4. Trastornos cognitivos.

A nivel cognitivo la DCL se caracteriza por presentar un deterioro intelectual en el que predominan las alteraciones atencionales-ejecutivas, visuoespaciales y visuoperceptivas (Calderon et al., 2001; Collerton et al., 2003) sobre la memoria y el lenguaje (Gibb et al., 1985; Byrne et al., 1989; Walker et al., 1997; Shimomura et al., 1998; Connor et al., 1998; Salmon et al., 2002; Aarsland et al., 2003; Hamilton et al., 2004). Las fluctuaciones de la atención y del nivel de vigilia son también habituales y se contemplan en los criterios diagnósticos (McKeith et al., 2005). La memoria puede estar conservada inicialmente a diferencia de lo que ocurre en la EA en donde existe de forma característica un trastorno mnésico precoz (Byrne et al., 1989; Walker et al., 1997). Pero incluso en los casos en los que ésta está afectada, los pacientes con DCL suelen obtener mejores rendimientos en tareas de recuerdo inmediato y diferido que los pacientes con EA. También presentan mejores resultados en tareas de denominación por confrontación visual, así como rendimientos claramente inferiores en tareas de fluencia verbal y visuoespaciales (Walker et al., 1997; Shimomura et al., 1998; McKeith et al., 2005). Con el tiempo se ha comprobado que estas diferencias en los test de memoria a favor del grupo DCL (Connor et al., 1998; Ala et al., 2002; McKeith et al., 1992b) persisten con respecto al grupo EA incluso en estadios moderados de la enfermedad (Salmon et al., 2002).

En 1990 (Hansen et al., 1990) un estudio que examinaba los resultados en pruebas neuropsicológicas de un grupo de pacientes con EA y otro con DCL reveló rendimientos inferiores en tests de atención, fluencia y tareas visuoespaciales y constructivas en el grupo DCL, siendo el resto de los resultados similares en ambos grupos. Estudios posteriores han

confirmado y ampliado estos hallazgos (Galasko et al., 1998; Hamilton et al., 2004). En esta línea, un estudio de Ferman (Ferman et al., 2006) donde se aplicaba la misma batería neuropsicológica a un grupo EA, DCL y controles normales, concluyó que los test que demostraban mayor capacidad de discriminación entre ambas entidades con una sensibilidad del 83.3% y una especificidad del 91.4% eran el Trail Making Test A (TMTA), el test de Denominación de Boston (BNT), el Auditory Verbal Learning (AVLT) y la copia de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (CFROT), es decir, tareas específicas de medición de capacidades atencionales, denominación verbal, memoria y praxis constructiva compleja, siendo el AVLT y el BNT los test que presentaban los coeficientes de correlación negativos más significativos, lo que indica que bajos rendimientos en estos apartados favorecen el diagnóstico de EA con respecto a DCL.

3.3.4.1. DÉFICIT ATENCIONAL Y FUNCIONES EJECUTIVAS.

Los pacientes con DCL, de modo similar a otros pacientes que presentan afectación corticosubcortical, sufren alteraciones desproporcionadas de las habilidades atencionales y ejecutivas, desarrollando pobres rendimientos en tareas como el Digit Span, las Matrices Progresivas y las pruebas de Abstracción y de Fluencia (Hansen et al., 1990; Ballard et al., 1996b; Salmon et al., 1998; Galasko et al., 1998; Noe et al., 2004). Los fallos usuales suelen ser en forma de errores y dilatación temporal ya que, a diferencia de las tareas visuoespaciales, parece que las estrategias de resolución de tareas no difieren con respecto a los grupos EA (Galloway et al., 1992). Además parecen existir evidencias a favor de diferentes rendimientos en función de las características de las tareas atencionales entre la DCL y la EA pues la literatura describe ausencia de diferencias significativas con respecto al grupo EA en tareas atencionales simples (Hansen et al., 1990) pero notables diferencias en tareas atencionales más demandantes que exigen la combinación de procesos atencionales más variados y donde las posibilidades de fracaso son mayores (Sahgal et al., 1992; Shimomura et al., 1998; Ala et al., 2001; Calderon et al., 2001). Concretamente, tareas como el Trail Making Test, el Test de Stroop y otras relacionadas con la iniciativa de acción, flexibilidad mental y atención visual han resultado estar notablemente más alteradas en poblaciones DCL que en la EA (Doubleday et al., 2002; Aarsland, 2003; Collerton et al., 2003).

También existen evidencias referentes a una mejor preservación de la atención auditiva con respecto a la visual aunque ambas se encuentran afectadas (Calderon et al., 2001; Noe et al., 2004). Esto podría ser debido a la interferencia que los trastornos visuoperceptivos puedan tener sobre las tareas atencionales que exigen el manejo de este tipo de material.

El mayor deterioro de las funciones ejecutivas en la DCL con respecto a la EA ha sido ampliamente descrito en la literatura (Paolo et al., 1995; Simard et al., 2000; Aarsland et al., 2003; Collerton et al., 2003). Estudios más específicos han revelado un mayor número de perseveraciones, mayor vulnerabilidad a la distractibilidad y menor flexibilidad mental en grupos de pacientes con DCL respecto los grupos EA (Doubleday et al., 2002). Este fenómeno del trastorno atencional pronunciado se ha atribuido a la lesión de circuitos fronto-subcorticales, también presentes en otras enfermedades que cursan con afectación de ganglios basales como la EP o la enfermedad de Huntington (Alexander et al., 1986). También por la participación del sistema colinérgico en las alteraciones atencional-ejecutivas (Tiraboschi et al., 2000; Bohnen et al., 2006) y en la presencia de patología Lewy en regiones frontales, del cíngulo y áreas posteriores implicadas en aspectos atencionales automáticos.

3.3.4.2. DÉFICIT DE MEMORIA EPISODICA, SEMÁNTICA Y MEMORIA DE TRABAJO.

En términos generales los pacientes con DCL rinden mejor en las pruebas de memoria que los pacientes con EA, especialmente en tareas verbales con respecto a visuales y de reconocimiento con respecto a recuerdo libre. Cuando se revisaron los componentes específicos de la memoria episódica que se ven afectados en ambas enfermedades, EA y DCL, se observó que los pacientes con DCL se beneficiaban de una mejor retención y posterior reconocimiento del material verbal que los pacientes con EA (Graham et al., 1997; Walker et al., 1997; Shimomura et al., 1998; Connor et al., 1998; Hamilton et al., 2004). Estos resultados son extensibles a las exploraciones realizadas tanto con lista de palabras (Noe et al, 2004; Simard et al., 2002; Hamilton et al., 2004) como con textos (Calderon et al., 2001), y en su mayoría los resultados son ventajosos para el grupo DCL tanto en la modalidad de recuerdo inmediato como diferido, salvo excepciones en las que el beneficio se ha visto restringido a la fase de reconocimiento (Hamilton et al., 2004). Aunque hay consenso respecto al mejor rendimiento mnésico de los pacientes con DCL sobre los EA, existe una notable variabilidad en la cantidad de ventaja de un grupo con respecto al otro y esto se ha relacionado con el hecho de que algunos de estos DCL presentaban patología EA concomitante, es decir, eran formas mixtas de DCL.

Estas diferencias en los procesos específicos de memorización y aprendizaje guardan relación con los cambios anatomopatológicos diferentes que tienen lugar en las dos enfermedades. Es ya conocido que la parte medial del lóbulo temporal es una estructura fundamental en el proceso de memorización humano, está especialmente afectada en el caso de la EA y se correlaciona con los hallazgos de neuroimagen que muestran atrofia de hipocampos (Hyman et al., 1990; Barber

et al., 1994; Lippa et al., 1998; Barber et al., 2001). Por el contrario en la DCL lo que encontramos es una afectación predominantemente subcortical (Martone et al., 1984; Delis et al., 1991), y aunque también se ha descrito en esta entidad una atrofia temporal mesial, ésta no es tan marcada como en la EA.

Como ya hemos mencionado, los pacientes con DCL sufren de un extenso déficit ejecutivo y atencional, lo que explicaría los débiles rendimientos en tareas de memoria de trabajo cuyas evidencias, no obstante, son controvertidas. También en las tareas de "span" verbal y espacial se obtuvieron datos que sugerían rendimientos para el grupo DCL iguales o peores que los de la EA (Simard et al., 2000; Lambon-Ralph et al., 2001; Collerton et al., 2003).

Conociendo los potenciales déficits perceptivos y atencionales que pueden padecer precozmente los pacientes con DCL, quedaría por aclarar si las alteraciones en la memoria de trabajo en estos pacientes responden a motivos puramente mnésicos o se explican mejor por los déficits referidos.

Los pacientes con DCL sufren de deterioro de la memoria episódica aunque sus trastornos amnésicos suelen ser menos severos que los observados en la EA. En general, los pacientes con DCL rinden mejor que los EA en tareas de recuerdo como las historias del Weschler (Calderon et al., 2001), el California Verbal Learning Test (Simard et al., 2002) y el Buschke Selective Reminding Test (Noe et al., 2004) y test similares en general. Esto es más notorio en el caso del recuerdo diferido, aunque algunos estudios han informado de resultados superiores también en el recuerdo inmediato. Además, Aarsland (Aarsland et al., 2003) y Noe (Noe et al., 2004) no refieren diferencias en el recuerdo verbal entre DCL y EP.

En los test de memoria visual presentan resultados similares a los EA (Simard et al., 2000; Lambon-Ralph et al., 2001; Collerton et al., 2003). La comparación entre el recuerdo verbal y visual en la DCL sugiere que los problemas visuoperceptivos pueden contribuir a una peor realización de las tareas de memoria visual. La contribución de los efectos perceptivos y de memoria en las pruebas de recuerdo está aun por clarificar. Hamilton (Hamilton et al., 2004), sugirió que los pacientes con DCL podrían sufrir un déficit de codificación en lugar de consolidación del material mnésico. Ambos grupos DCL y EA fueron sometidos a los textos del Weschler y California y ambos presentaron déficit en recuerdo inmediato y diferido. Sin embargo, los pacientes con DCL presentaron mejores resultados en ambos tests y también en la fase de reconocimiento, indicando que una vez que el paciente con DCL ha aprendido la información ésta puede ser retenida con relativa facilidad.

Pacientes con DCL y EA tienden a estar afectados por igual en fluencia categorial, denominación y los subtest del Wais que examinan conocimiento semántico (Simard et al., 2000; Collerton et al., 2003). Hay estudios que no encuentran diferencias en la fluencia verbal entre la DCL y la EA (Noe et al, 2003) pero otros autores encuentran peores rendimientos en tareas de fluencia verbal en el grupo DCL (Lambon-Ralph et al, 2001). Estos resultados se han venido interpretando como un problema de los circuitos atencional-ejecutivos en la DCL y no de afectación del componente mnésico semántico como ocurre en la EA. Esto explicaría los mejores rendimientos en fluencia literal frente a verbal en la EA ya que la fluencia literal se ha asociado a procesos más ejecutivos mientras que la fluencia categorial parece poseer implicaciones semánticas.

3.3.4.3. DÉFICIT DE FUNCIONES VISUOPERCEPTIVAS Y VISUOESPACIALES.

Las alteraciones visuoperceptivas y espaciales descritas en la DCL han sido ampliamente replicadas a través de series examinadas con pruebas específicas como la copia de figuras tridimensionales, discriminación de letras, discriminación de objetos reales frente a no reales y tareas de rastreo visual (Gnanalingham et al., 1996; Mori et al., 2000; Lambon-Ralph et al., 2001; Calderon et al., 2001; Salmon et al., 2002; Cormack et al., 2004b; Hamilton et al., 2004;). Estas funciones tienden también a deteriorarse con el tiempo en la EA, donde el déficit fundamental y precoz es de memoria. Aunque los pacientes con EA también presentan dificultades en la tarea del dibujo a la orden (dibujando de memoria sin ningún modelo) y los rendimientos en este caso suelen ser similares a los grupos DCL, sí existen diferencias significativas relacionadas con la naturaleza del trastorno pues se encuentran evidentes mejorías en estas mismas tareas cuando en vez de ser a la copia, los pacientes disponen del modelo y la tarea de copia se deshace del componente mnésico. En este caso, los pacientes con EA presentan rendimientos claramente superiores a los pacientes con DCL lo que sugiere un origen visuoperceptivo primario como explicación de las alteraciones (Ala et al., 2001; Lambon-Ralph et al., 2001; Collerton et al., 2003; Cormack et al., 2004a). En baterías extensas de evaluación de funciones perceptivas para objetos y espacios como la VOSP (Visual Object and Space Percetion Test) donde se valora la capacidad para discriminar longitudes, posiciones, ángulos, contaje visual etc., se han obtenido resultados claramente diferenciados entre DCL y EA en todas las tareas, así como en la identificación de imágenes superpuestas (Mori et al, 2000; Calderon et al., 2001; Lambon-Ralph et al., 2001; Mosiman et al., 2004)

Estos hallazgos clínicos se correlacionan positivamente con los cambios en el metabolismo regional cerebral sufrido durante el curso de la enfermedad, y tanto es así que los tests

visuoperceptivos y de habilidades constructivas dentro de una exploración neuropsicológica completa pueden adquirir un valor discriminativo con la EA de hasta un 80% de sensibilidad y un 90% de especificidad (Ferman et al., 2006). Las alteraciones en la copia de dibujos que con frecuencia se ven en la DCL, están relacionadas con defectos de tipo apráxico y perceptual al menos en los estadios iniciales (Cormack et al., 2004a).

A diferencia de la EA (al menos en su forma clásica y habitual en la que predomina el déficit de memoria), en la DCL los cambios estructurales a nivel occipital, tanto corticales como de sustancia blanca, están presentes desde los estadios iniciales de la enfermedad y esto se ha relacionado con la baja actividad en estas regiones (Gómez-Tortosa et al., 1999; Higuchi et al., 2000; Harding et al., 2002,) lo que explicaría que las funciones que dependen de estas estructuras esten precozmente dañadas. En concordancia con estos datos, los estudios funcionales revelan descensos de la perfusión a nivel occipital, incluyendo áreas primarias y de asociación visual (Imamura et al., 1997; Walker et al., 1997; Colloby et al., 2002; Gilman et al., 2005). Otra hipótesis plantea la posibilidad de que estas alteraciones guarden relación no solo con los cambios estructurales, sino también con el déficit colinérgico descrito en la DCL (Perry et al., 1994). Otra interpretación postula que estas funciones están relacionadas con las capacidades visuoperceptivas que dependen de los circuitos ventral occipito-temporal y dorsal parieto-occipital-parietal, ambos afectados en la disfunción visuoespacial (Calderon et al., 2001). La discusión respecto al substrato anatómico y funcional subyacente a los trastornos visuoperceptivos y espaciales constituye aún un debate abierto.

3.3.4.4. DIFERENCIAS COGNITIVAS ENTRE FORMAS PURAS Y MIXTAS.

Existe una discusión sobre el perfil de deterioro de formas puras y mixtas de la enfermedad entre sí y con respecto a la EA. Salmon (Salmon et al., 1998) examinó los patrones de progresión del deterioro en un estudio longitudinal de un año con 20 pacientes DLB y 20 EA con confirmación neuropatológica. Ambos grupos mostraron deterioro similar en denominación por confrontación, conocimiento semántico general y memoria episódica, pero los pacientes con DCL se deterioraban más rápidamente que aquellos con EA en las pruebas de fluencia verbal y habilidades visuoespaciales (Ballard et al., 1996b; Salmon et al., 1998).

Diferencias similares han sido identificadas en los patrones de declive observados en un estudio longitudinal de doce meses con pacientes con EA con y sin signos extrapiramidales (Soininen et al., 1992). Los pacientes con signos extrapiramidales se deterioraban a mayor velocidad que aquellos sin signos extrapiramidales en los test de razonamiento y abstracción, habilidades visuoespaciales, praxis, fluencia y procesamiento lingüístico. Estas diferencias ocurrieron a pesar

de que los dos grupos presentaban idénticos rendimientos neuropsicológicos al inicio del estudio. Un estudio transversal realizado por McKeith (McKeith et al., 2006) estableció una comparación funcional entre un grupo EA y otro DCL en relación a sus déficits motores y alteraciones neuropsiquiátricas, concluyendo que los pacientes con DCL estaban funcional, motor y neuropsiquiátricamente más deteriorados que el grupo EA con rendimientos cognitivos similares.

Existen evidencias de que las formas mixtas de la DCL (con patología EA relevante asociada) presentan patrones de deterioro cognitivo diferentes a las formas puras y más próximos a los patrones conocidos en la EA, lo que hace pensar que la patología tipo EA concomitante de las formas mixtas puede comportarse como un atenuante de los signos característicos de la DCL, restándole especificidad a la expresión clínica. Avalando esta hipótesis, Salmon (Salmon et al., 1996) compara en un estudio retrospectivo los resultados de un grupo EA y DCL puro confirmado neuropatológicamente. Los DCL puros presentaron niveles similares de deterioro al grupo EA en tests de lenguaje, atención, y funciones ejecutivas, pero un deterioro desproporcionado en tareas visuoespaciales, habilidades visuoespaciales y velocidad psicomotriz. Los resultados en las pruebas de memoria en los DCL puros fueron mejores de lo esperado con relación a los EA. La desproporción entre la severidad de afectación de las funciones visuoespaciales y la afectación de la memoria fue mayor en los pacientes con DCL puro que en el grupo con DCL mixto y opuesto al patrón presentado por el grupo EA (Hamilton et al., 2004). La explicación estructural a este fenómeno diferencial que se experimenta en la DCL pura con respecto a las formas mixtas y con respecto a la EA en general residiría en que, en el punto en el que el deterioro de la zona medial del lóbulo temporal asociado con la EA es retirado de la ecuación, el deficiente proceso de recuperación mediado por la disfunción subcortical en la DCL se vuelve más prominente (Salmon et al., 1996). Es interesante señalar que la naturaleza del déficit de memoria asociado con la DCL parece reflejar un inefectivo sistema de recuperación de información similar al observado en otros pacientes con disfunción estriatal (Butter et al., 1986). El hipocampo y las estructuras relacionadas que se supone guardan relación con el proceso de almacenamiento de información están generalmente menos afectados en la DCL que en la enfermedad de Alzheimer (Lippa et al., 1994).

3.3.5. Manifestaciones neuropsiquiátricas.

Las alteraciones neuropsiquiátricas son una característica clínica altamente prevalente en la DCL pues se estima que la mayoría de los pacientes (80% según Ballard (Ballard et al, 1996a), 93% según Apolostova (Apolostova et al., 2005) sufren al menos un tipo de desajuste

neuropsiquiátrico en algún momento del curso de la enfermedad. Aparecen con frecuencia en estadios relativamente precoces (Ballard et al, 1999a), incluso llegando a preceder al deterioro cognitivo, y algunos trabajos sugieren que las alucinaciones visuales e ideas delirantes pueden guardar relación con un deterioro cognitivo de evolución más rápida (Cercy et al., 1997).

Las manifestaciones neuropsiquiátricas son más comunes en estadios precoces de la enfermedad en la DCL que en la EA y en los estadios avanzados las diferencias dejan de ser tan acentuadas (Weiner et al., 1996; Ballard et al., 1999a).

Casi todos los pacientes con DCL suelen presentar más de un tipo de trastorno neuropsiquiátrico simultáneamente (Santamaría et al., 1986; Ballard et al., 1996a; Shiba et al., 2000; Hardin et al., 2002) aunque el más característico son las alucinaciones visuales (78% según Nagahama et al., 2007) que además constituyen uno de los tres criterios principales para el diagnóstico de la DCL (McKeith et al., 1992b, 1996, 2005). Las alucinaciones auditivas son menos frecuentes pero combinadas con las visuales se convierten en un signo de alta especificidad de la enfermedad con valor diagnóstico diferencial respecto a la EA (Ballard et al., 1996a). Las alucinaciones en el resto de modalidades han sido objeto de menor estudio que las alucinaciones visuales y contamos con escasas referencias al respecto (Apostolova et al., 2006).

3.3.5.1. ALUCINACIONES VISUALES.

Las alucinaciones visuales constituyen el fenómeno neuropsiquiátrico más frecuente en la DCL, presentando una prevalencia variable de entre el 13% y el 90% (Byrne et al, 1989; McKeith et al., 1999; Simard et al, 2000). Aunque en la EA también se puede dar actividad alucinatoria visual (8%-25%), ésta suele ser menos frecuente que en la DCL (33%-65%) (McKeith et al., 1992b; Ballard et al., 1999a), menos persistente en el tiempo (19-45% DCL, 4-13% EA) (McKeith et al., 1999; Simard et al., 2000) y aparece más tardíamente en el curso de la enfermedad, contrariamente a lo que ocurre en la DCL (Klatka et al., 1996; Del Ser et al., 2001) donde incluso puede llegar a ser síntoma de debut. Ballard (Ballard et al., 1999a) estima en un 35% los pacientes con alucinaciones visuales al inicio del cuadro clínico. Otra característica diferencial con respecto a la EA es la falta de "insight" (conciencia) en estos últimos respecto a la DCL en la que está conservado incluso en las formas mixtas, aunque en éstas se ha comprobado que la conciencia de que la alucinación no es real se produce con posterioridad a la experiencia (McKeith et al., 1999; Del Ser et al., 2001). Es frecuente en la práctica clínica comprobar cómo los pacientes con DCL son capaces de describir con riqueza de detalles y precisión sus experiencias alucinatorias, siendo ellos mismos muchas veces los que responden a los inventarios neuropsiquiátricos mejor que sus acompañantes (hasta un 16% de los familiares

desconoce que el paciente sufre alucinaciones visuales). Esto no sucede en la EA donde es el familiar quien ha de narrar los episodios de estas características que el paciente no recuerda.

Las alucinaciones visuales en la DCL suelen ser complejas y bien formadas, en color y tridimensionales y representan imágenes de personas (adultos y niños), animales e insectos en movimiento y de tamaño real (McKeith et al., 1992b, 1996, 1999; Ballard et al., 1996a, 1997). Están presentes tanto en las formas puras como mixtas de la enfermedad, aunque con prevalencias diferentes en unas y otras siendo más frecuentes en las DCL puras (Kosaka, 1990) pues es sabido que la patología EA concomitante de las formas mixtas correlaciona positivamente con la ausencia de psicopatología en la DCL. Contrariamente, la patología Lewy presenta consistentes correlaciones positivas con las alucinaciones visuales que aparecen precozmente (Litvan et al., 1998). Tanto es así que Ballard (Ballard et al., 1999a) y Rockwell (Rockwell et al., 2000) describieron cifras de hasta un 93% de pacientes que presentaron alucinaciones tempranas, confirmándose posteriormente el diagnóstico definitivo de DCL.

Existen resultados controvertidos sobre las diferentes reacciones que producen las alucinaciones en los pacientes y sobre la relación de éstas con el estado cognitivo. Estudios preliminares parecen indicar cierta relación entre la aparición de alucinaciones visuales y un rápido deterioro (McShane et al., 1996; Del Ser et al., 2000).

3.3.5.2. IDEAS DELIRANTES.

Las ideas delirantes ocurren en un 33% de los pacientes con DCL (Apolostova et al., 2005, 2007). Pueden versar sobre cualquier tema, pero las más frecuentes son los falsos reconocimientos (*misidentifications*), las ideas paranoides (celotipia, robo, abandono, conspiración, suspicacias) y la creencia de que hay alguien más en la casa (delirio de huésped fantasma) (Weiner et al., 1996; Hirono et al., 1999b; Simard et al., 2000). Aunque son frecuentes en la DCL no constituyen un rasgo clínico específico porque los datos sobre su superior prevalencia o persistencia con respecto a la EA son controvertidos (Simard et al., 2000; Ballard et al., 1996), excepto en estadios muy precoces donde sí parecen ser claramente más frecuentes en la DCL (Ballard et al., 1998). Parece constituir un hecho demostrado el valor diagnóstico de los falsos reconocimientos (*misidentifications*), más frecuentes en la DCL (33%) (Hirono et al., 1999b; Simard et al., 2000). El falso reconocimiento más prevalente es creer que los personajes de la televisión están en el hogar dirigiéndose al paciente y el síndrome de Capgras (Ballard et al., 1996a). Existe alguna evidencia de que las ideas delirantes son un síntoma algo más frecuente en las formas mixtas que en las puras de DCL, lo que iría a favor de su falta de especificidad diagnóstica con respecto a la EA (Cercy et al., 1997).

3.3.5.3. OTROS SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS.

La depresión mayor ocurre en un 24-29% de los pacientes con DCL versus un 9-16% de los pacientes con AD (McKeith et al., 1999; Simard et al., 2000). Otros autores han publicado cifras que van del 50% en la DCL al 13% en la EA (Klatka et al., 1996). Que existan datos de prevalencia tan dispares posiblemente se deba al uso de diferentes criterios diagnósticos. Hay autores que proponen su capacidad discriminativa entre DCL y EA, pues encontraron que el diagnóstico de DCL se hacía más probable cuando la depresión estaba presente (Papka et al., 1998). La depresión se expresa con mayor intensidad en formas puras que en mixtas (43% frente a 8%) (Cercy et al., 1997).

Los pacientes con DCL no se muestran especialmente agitados o agresivos con respecto al resto de demencias (Hirono et al., 1999a; Ballard et al., 1999a) y las cifras se sitúan en torno al 20 (Simard et al., 2000) y 35% (Lopez-Pousa et al., 2007).

La apatía es una de las principales manifestaciones neuropsiquiátricas en la DCL aunque no se ha demostrado que sea más frecuente en la DCL que en otras demencias (Hirono et al., 1999b; McKeith et al., 2000a).

La irritabilidad es común en al DCL (Del Ser et al, 2000) y también la conducta motora aberrante (Hirono et al., 1999a, 1999b) mientras que la agresividad es más frecuente en las formas puras que las mixtas (Cercy et al., 1997). Respecto a la euforia, no es un síntoma frecuente en la DCL y sus tasas son discretas (Ballard et al., 1999a; Lopez-Pousa et al., 2007) al igual que las conductas desinhibidas (Hirono et al., 1999b; Ballard et al., 1999a).

La ansiedad está presente en un 85% de los pacientes (Rockwell et al., 2000) en algún momento de la enfermedad, siendo más frecuente incluso que las propias alucinaciones visuales en el inicio de la enfermedad, donde un 38% de los paciente ya la presentan (Ballard et al, 1999a; Del Ser et al, 2000).

3.4. Pruebas diagnósticas.

Al igual que en la EA, no existe un marcador biológico definitivo que determine el diagnóstico de DCL pero sí disponemos de diversas pruebas de neuroimagen que han demostrado utilidad en el diagnóstico diferencial de la enfermedad con otros procesos. Estas son: la tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT), la resonancia magnética (RM) y la prueba de inervación cardiaca con I-123 MIBG (metaiodobenzyl guanidina).

3.4.1. SPECT FP-CIT.

El estudio de la densidad de transportadores de dopamina (DAT) es una técnica de neuroimagen funcional diseñada con el objetivo de medir la integridad del sistema dopaminérgico nigroestriatal (Marshall et al., 2003). La imagen con ligandos específicos para los transportadores de dopamina nos proporciona un marcador para la degeneración presináptica neuronal, que es el tipo de afectación que sufren los pacientes con DCL. Estas alteraciones pueden estar presentes incluso antes de presentar un manifiesto parkinsonismo. También está alterada en otros parkinsonismos como la EP, la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y la atrofia multisistémica (AM), pero no en la EA (Piggot et al., 1999; Walker et al., 2002a), lo que convierte al DAT scan en un valioso instrumento de diagnóstico diferencial con la EA (Piggot et al., 1999). Actualmente el más utilizado de los trazadores es el 123-I-FP-CIT por velocidad de captación en el estriado y reducción sensible de la duración del estudio con respecto a otros radiotrazadores. El patrón de captación permite diferenciar DCL de EA (Fig. 1 Anexo).

3.4.2. Resonancia magnética.

La resonancia magnética (RM) en la EA muestra atrofia cortical y sobre todo una atrofia de hipocampos con dilatación de astas temporales y de la cisura coroidea. En la DCL la atrofia temporal mesial es inexistente o menos acusada que en la EA (Hasimoto et al., 1998; Barber et al., 2000). Desde el punto de vista de la práctica clínica estas diferencias no permiten discriminar entre EA y DCL, si bien una ostensible atrofia hipocámpal disminuiría la certeza diagnóstica de DCL, aunque no la descartaría. Resulta sorprendente la ausencia de grados significativos de atrofia a nivel occipital (Middelkoop et al., 2001), considerando que ésta es un área cerebral elocuente en la DCL (Lobotesis et al., 2001; Colloby et al., 2002). Estudios de volumetría, sin aplicación en la práctica clínica; han mostrado en la DCL una atrofia significativa del putamen con respecto a los pacientes con EA (Cousins et al., 2003).

La escintigrafía con I-123 MIBG (metaiodobenzyl guanidina) es una prueba complementaria que muestra la inervación cardíaca postganglionar simpática (Yoshita et al., 2001). Se encuentra reducida en la DCL y otros parkinsonismos pero no en la EA lo que la convierte en una prueba de alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico diferencial de ambas entidades (Taki et al., 2004).

3.5. Morfopatología.

Los hallazgos neuropatológicos característicos de la DCL son los cuerpos de Lewy (CL), inclusiones neuronales citoplasmáticas constituidos fundamentalmente por alfa-sinucleína, una proteína que se distribuye de modo aberrante en las neuronas de los pacientes con DCL (Fig. 2 Anexo). Además existe pérdida neuronal, neuritis de Lewy (NL), cambios de tipo esponjiforme que afectan variablemente al córtex límbico, lóbulo temporal y amígdala (Hansen et al., 1989; Fujino, 2003), y lesiones gliales difusas (Wakabayashi et al., 2000).

Los CL se han asociado clásicamente con la EP, en donde se localizan a nivel del tronco cerebral (substancia nigra), núcleo basal de Meynert, hipotálamo y ganglios basales (Forno, 1986). Aunque se ha descrito la presencia de un pequeño número de CL corticales en los cerebros de pacientes con EP, su presencia en esta enfermedad está prácticamente confinada a las estructuras subcorticales (Pollanens et al., 1993) mientras que en la DCL además de hallarse en las mismas áreas que en la EP también están presentes en corteza cerebral en cantidades significativas (Kosaka, 1984; Lennox, 1989b).

Las técnicas clásicas de tinción han venido utilizando la hematoxilina-eosina para detectar los CL en tronco, pero aunque esta técnica ha resultado ser efectiva en este caso, no lo ha sido tanto para detectar los cuerpos de Lewy de localización cortical ni tampoco para identificar las NL. A este efecto se introdujeron las técnicas histoquímicas para ubiquitina que tenían el inconveniente de detectar por igual CL, NL y ovillos neurofibrilares, lo que las convirtió en técnicas poco recomendable en los casos de patología EA concomitante. Estos inconvenientes se han superado gracias a las nuevas técnicas inmunohistoquímicas para la alfa-sinucleína, que permiten identificar correctamente los depósitos de dicha proteína. Por ese motivo en los últimos criterios diagnósticos (McKeith et al, 2005) se recomienda su uso, por resultar técnicas más sensibles y específicas en la detección de la patología Lewy (McKeith et al, 2005).

El número de CL corticales requeridos para el diagnóstico de DCL también ha sufrido variaciones según los criterios utilizados. Por ejemplo, en un primer momento Kosaka (Kosaka, 1990) propuso el término "*diffuse Lewy body disease*" para casos con cinco o más CL por 100x campo en una sección con y sin patología EA teñida con hematoxilina-eosina. Estudios posteriores usaron criterios varios en los que se exigían cantidades y distribuciones diferentes de patología Lewy según el autor (Hansen et al., 1990; Perry et al., 1990). Las recomendaciones del 2005 (McKeith et al., 2005) proponen una clasificación semicuantitativa del grado de afectación de patología Lewy organizándola en una gradación que va desde leve a muy severo, pasando por moderado y severo como estadios intermedios, eliminando así los anteriores sistemas de

valoración que consistían en el recuento de CL en diferentes regiones cerebrales e imponiendo el patrón de afectación regional por encima del total de CL recogidos. El sistema de puntuación que establecen los nuevos criterios (McKeith et al., 2005) es el siguiente:

0= Ninguno

1= Leve (CL o NL escasos)

2= Moderado (más de un CL a poco aumento y NL escasas)

3= Severo (cuatro o más CL y NL dispersas a poco aumento)

4= Muy severo (numerosos CL y numerosas NL)

En las formas mixtas de DCL, junto a los CL pueden coexistir en cantidad variable rasgos morfológicos tipo Alzheimer, como son placas seniles (PS) y ovillos neurofibrilares (ONF), de tal forma que estos casos pueden reunir criterios diagnósticos tanto de EA como de DCL desde el punto de vista anatomopatológico. Además, en estas formas mixtas, se observa una mayor atrofia cortical y mayor pérdida neuronal y gliosis que en las formas puras. En estos casos puede ser muy difícil diferenciar EA y DCL tanto desde el punto de vista clínico como morfológicamente (Del Ser et al., 2001, 2002). Los criterios neuropatológicos de la EA, según se basen en la presencia únicamente de placas (Khachaturian et al., 1985; Mirra et al., 1991) o ambas placas y ovillos (Tomlinson et al., 1970; Braak et al., 1991) pueden afectar el diagnóstico de patología EA concomitante en la DCL. Por ejemplo Hansen (Hansen et al., 1997) examinó 58 pacientes con demencia con cuerpos de Lewy cortico y subcorticales e informó de que el 91% de estos pacientes tenían patología EA concomitante diagnosticada con los criterios basados en la presencia de placas seniles, mientras que si se utilizaba el criterio diagnóstico que requería placas y ovillos, el porcentaje de pacientes de estas características descendía al 34%. En los criterios del 2005 se recomienda el uso de los criterios propuestos por el Grupo de trabajo del Instituto Nacional de Salud y el Instituto Reagan de la Asociación de Alzheimer (NIA-Reagan criteria) que exigen la presencia tanto de placas neuríticas como de ovillos neurofibrilares (Hyman et al., 1997). En ellos también se recomienda la consideración conjunta de la patología Lewy y la patología EA concomitante para valorar el grado de verosimilitud con el que los hallazgos neuropatológicos explican el cuadro clínico de DCL. Una mayor carga de lesiones tipo EA iría en contra de un diagnóstico de DCL (menos verosimilitud diagnóstica).

3.6. Criterios diagnósticos.

En el 96 vieron la luz los primeros criterios diagnósticos de consenso para la DCL (McKeith et al., 1996). Se estableció como criterio fundamental e imprescindible para el diagnóstico la existencia de un deterioro cognitivo progresivo con interferencia en las actividades de la vida diaria y afectación prevalente de habilidades dependientes de circuitos fronto-subcorticales. Se exigieron además al menos dos de las siguientes características para el diagnóstico de DCL probable: fluctuaciones, alucinaciones visuales o parkinsonismo. Entre las características que apoyaban el diagnóstico se encontraban las caídas repetidas, los síncope, las ideas delirantes, hipersensibilidad a los neurolépticos y alucinaciones en otras modalidades. En base a la experiencia adquirida en el uso de estos criterios, en los años posteriores a su publicación se comprobó que si bien su especificidad resultaba alta (Luis et al., 1999; Mega et al., 1996b; Holmes et al., 1999), su sensibilidad era baja y muy variable de unos estudios a otros (Drach et al., 1998; Verghese et al., 1999; McKeith et al., 2000a).

Con la voluntad de aumentar la precisión diagnóstica, en el año 2005 se elaboran los criterios actuales (McKeith et al., 2005). En ellos se conservan los criterios centrales pero se refuerza el valor del trastorno de conducta de sueño REM, la disminución de la densidad de transportadores de dopamina en el estriado (SPECT FP-CIT) y la especial sensibilidad a los neurolépticos, que pasan a formar parte de la lista de criterios favorecedores, mientras que los criterios de apoyo se ven ampliados con numeroso elementos nuevos. En estos nuevos criterios se introducen nuevos avances en el campo neuropatológico: recomiendan el uso de los métodos inmunohistoquímicos para la alfa-sinucleína en la detección de CL y NL, la introducción de un método semicuantitativo de valoración del grado de densidad de las lesiones basado en patrones de afectación regional y también se contempla la patología EA concomitante como un factor condicionante del cuadro clínico de la enfermedad que puede modificar la certeza diagnóstica.

Un resumen de los elementos esenciales requeridos para poder realizar un diagnóstico de DCL según los criterios actuales sería el siguiente (McKeith et al., 2005) (Cuadro 4 Anexo) :

1. Criterios centrales. Un deterioro cognitivo progresivo con repercusión en la vida social o profesional del sujeto. Un déficit de memoria persistente, no siempre presente al inicio pero sí en la evolución. Trastornos de la atención, trastornos que expresan un déficit de los circuitos fronto-subcorticales y trastornos de las capacidades visuoespaciales.

2. Criterios mayores. Para el diagnóstico de DCL probable son necesarias dos de las condiciones siguientes, y una sola para el de posible:

- A. Funciones cognitivas fluctuantes con variaciones pronunciadas de atención y de la vigilancia
- B. Alucinaciones visuales recurrentes y elaboradas
- C. Síndrome parkinsoniano espontáneo.

3. Las características que favorecen el diagnóstico son:

- A. Trastorno del sueño REM
- B. Marcada sensibilidad a los neurolépticos
- C. Disminución de la densidad transportadores de dopamina

4. Otros. Caídas repetidas, síncope, pérdidas transitorias de conciencia, delirios sistematizados y las alucinaciones de otras modalidades sensoriales.

El diagnóstico de DCL probable se establece con los criterios centrales + dos criterios mayores o con los centrales + un criterio mayor + uno o más de los criterios que favorecen el diagnóstico.

El diagnóstico se hace menos probable en presencia de un ictus u otra enfermedad física o psíquica capaz de explicar los síntomas.

3.7. Genotipo APOE en la demencia con cuerpos de Lewy.

En los años noventa ya se comenzó a especular con la posibilidad de que el genotipo e4 estuviera sobrerrepresentado en la DCL al igual que sucede en la EA. Aún hoy los estudios sobre el tema son escasos y los resultados dispares. Algunos trabajos encuentran que la prevalencia del alelo e4 en la DCL es mayor que en los controles sanos pero menor que en la EA, mientras que en otros la frecuencia del alelo e4 en la DCL es similar a la EA (Martinoli et al., 1995; Kawanishi et al., 1996). Sin embargo en otros trabajos la frecuencia de e4 es muy inferior a la cifra de EA y está próxima a los controles normales (Carrillo García et al., 2007; Suarez Gonzalez et al., 2008).

Algunos estudios neuropatológicos relacionan el genotipo e4 de la APOE con una mayor carga de placas seniles y degeneración neurofibrilar en la DCL, es decir, con formas mixtas de la enfermedad y no con formas puras (Galasko et al., 1994; Hansen et al., 1994; Lippa et al., 1995; Olinchney et al., 1996; Gomez-Isla et al., 1997; Josephs et al., 2004)

Aunque existen ciertas evidencias de que el genotipo APOE no está relacionado directamente con los cuerpos de Lewy y sí con la patología tipo Alzheimer (Lippa et al., 1995; Kawanishi et al., 1996) en los últimos tiempos se ha especulado con la posibilidad de cierta sinergia entre el depósito amiloide y los CL de modo que aunque la APOE no tuviera un efecto directo sobre la patología Lewy, sí lo tendría indirectamente sobre una posible interrelación de ambas patologías. Esto se deriva de estudios experimentales con modelos animales (Masliah et al., 2001) donde se observa que ratones transgénicos modificados para expresar alfa-sinucleína y proteína precursora de amiloide terminan desarrollando mayor patología tipo Lewy que aquellos ratones que únicamente expresan alfa-sinucleína.

II. ALTERACIONES NEUROPSIQUIÁTRICAS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y EN LA DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY.

1. NEUROPSIQUIATRÍA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

Los primeros estudios estandarizados sobre las alteraciones neuropsiquiátricas en la EA son relativamente recientes y se han llevado a cabo en las últimas décadas favorecidos por el desarrollo de instrumentos validados del orden de la BEHAVE-AD (Escala de patología de la conducta en la enfermedad de Alzheimer), el NPI (Inventario Neuropsiquiátrico), y CUSPAD (Escala Columbia para la psicopatología en la enfermedad de Alzheimer) fundamentalmente. Cummings (Cummings et al., 1997) trazó el perfil neuropsiquiátrico de la EA con el NPI, desarrollado por este autor, en uno de los primeros trabajos que utilizan este instrumento tras su creación en 1992. En él puso en evidencia que tan solo un 12% de los sujetos de la muestra no presentaban ningún tipo de alteración neuropsiquiátrica. Los trastornos neuropsiquiátricos más comunes en este primer trabajo fueron la apatía (72%) seguida de agitación (60%), ansiedad (48%), irritabilidad (42%), disforia (38%), conducta motora aberrante (38%), desinhibición (36%), ideas delirantes (22%), alucinaciones (10%) y euforia (8%). Cinco de estas variables, agitación, disforia, ansiedad, apatía y conducta motora aberrante, eran susceptibles de empeorar en el curso de la enfermedad.

Por otra parte, en el estudio de desarrollo de la escala CUSPAD (Devanand et al., 1992) se encontró el siguiente perfil de la EA: las ideas delirantes más comunes fueron las de robo (18.7%) y los falsos reconocimientos de personas (12.1%). Las menos comunes fueron la celotipia (1.5%) y la creencia de que la imagen en el espejo pertenece a otra persona (1.1%). Otras ideas suspicaces fueron referidas en un 7.7%, las ideaciones de abandono en un 4.4%, las somáticas en un 6.6%, la creencia de que hay alguien más en casa un 6.6%, su casa no es su casa un 5.5%, los personajes de la TV son reales un 3.3%, y otras ideas extrañas un 3.3%. Respecto al resto de los síntomas que se registraron con la CUSPAD, las alucinaciones auditivas fueron del 1.1%, las visuales del 4.4%, olfativas el 3.3% y táctiles el 1.1%. En los trastornos de comportamiento la agitación fue el más común (46.2%), seguido del ánimo depresivo (46.2%) y de las alteraciones del sueño (41.8%). Estas últimas variables, aunque frecuentes, se refieren como de poca intensidad. El deterioro cognitivo se asoció con un deterioro generalizado de los aspectos psicopatológicos. Sin embargo, esta relación con respecto a las ideas delirantes de forma aislada es contradictoria.

Las alucinaciones, ideas delirantes y falsos reconocimientos son relativamente escasos en la EA y se dan característicamente en estadios de moderados a graves. De estas tres variables las más frecuentes son las ideas delirantes, comúnmente de robo, celotipia y persecución, con medias de prevalencia que oscilan entre el 19% (McKeith et al., 1992b) y el 53% (Klatka et al.,

1996) y con tendencia a empeorar en las fases moderadas de la enfermedad. Las alucinaciones, usualmente visuales, no son comunes en los estadios iniciales de la EA y cuando aparecen se caracterizan por una baja persistencia y recurrencia (Ballard et al., 1999a; Rockwell et al., 2000; Tiraboschi et al., 2006).

Dentro de los falsos reconocimientos se ha venido sugiriendo que el síndrome de Capgras (creencia de que un familiar o persona próxima no es quien dice ser) es el más frecuente en la EA, con cifras que oscilan desde el 7% (Cummings et al., 1987) al 10% (Harwood et al., 1999) o incluso al 17% en algunos estudios (Merriam et al., 1988). En relación a esta variable también hay evidencias que la correlacionan positivamente con la presencia de otras ideas delirantes y tiende a aparecer en estadios evolucionados de la enfermedad (Harwood et al., 1999). Trabajos más recientes (Harciaiek et al., 2008) han descrito una tasa de prevalencia de los falsos reconocimientos del 15.8%, siendo el más prevalente el síndrome de Capgras (5.9%) o el Capgras asociado al delirio de duplicación de lugar (su casa no es su casa) (4.6%).

En un estudio longitudinal desarrollado por Devanand (Devanand et al., 1997) sobre la evolución de las alteraciones neuropsiquiátricas durante el curso de la enfermedad se encontró que tan solo un 8.5% de los pacientes permanecían sin ninguna durante los tres años que duró el seguimiento. Al inicio del estudio el 64.3% ya presentaban algún tipo de trastorno y las variables que más cambiaron de forma progresiva, a medida que avanzaba la enfermedad, fueron los falsos reconocimientos y las conductas de agitación, vagabundeo y agresividad. Este estudio utilizó la escala CUSPAD como instrumento estandarizado de medida en una amplia muestra de pacientes.

En otro estudio, Alberca (Alberca et al., 2000) realiza un análisis transversal en dos series de pacientes (una evaluada con el BEHAVE-AD y otra con el CUSPAD) y encuentra una prevalencia temprana de ideas delirantes, por encima de los falsos reconocimientos y las alucinaciones que solo se advierten en estadios avanzados. Había una relación entre la progresión del deterioro y las alteraciones neuropsiquiátricas.

Respecto al resto de trastornos psicoafectivos y conductuales, algunos autores han referido sintomatología depresiva hasta en un 10-60% de los pacientes con EA, dependiendo del estadio, y con frecuencia asociada a apatía, aunque esta última también es frecuente que se de sola, constituyendo el síntoma neuropsiquiátrico más frecuente en la EA, empeorando con la progresión de la enfermedad y alcanzando proporciones de prevalencia del 92% en el estadio grave de la enfermedad (Mega et al., 1996a).

La ansiedad es común en la EA y se relaciona con sintomatología depresiva. Con los datos aportados por diferentes estudios (Mendez et al., 1990; Sultzer et al., 1992; Tractenberg et al.,

2000; Hwang et al., 2004) la prevalencia media sería del 45% para cualquier estadio de la enfermedad. Algunos trabajos sugieren que aunque la ansiedad es común en la EA, no es especialmente prevalente con respecto a otras demencias (Porter et al., 2003). La agitación y la irritabilidad son manifestaciones neuropsiquiátricas que incrementan su frecuencia durante el curso de la enfermedad mostrando intensidad variable y pueden aparecer muy precozmente, incluso en fases incipientes (Lyketsos et al., 2002; Hwang et al., 2004).

La conducta desinhibida es menos prevalente que el resto de manifestaciones referidas y la euforia es rara en la EA (Hirono et al., 1999a; Lopez-Pousa et al., 2007). La conducta motora aberrante es relativamente frecuente en la EA, aunque no es más frecuente que en el resto de demencias, y la probabilidad de que aparezca aumenta en los estadios más avanzados. Se han estimado datos de prevalencia que van del 16 al 38% según diferentes estudios (Cummins et al., 1997; Lyketsos et al., 2002; Hwang et al., 2004).

2. NEUROPSIQUIATRÍA DE LA DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY.

2.1. Alucinaciones.

2.1.1. Concepto y definición.

Las alucinaciones son percepciones sensoriales falsas que proyectan una experiencia o sensación de realidad sin que exista ningún estímulo externo del orden sensorial experimentado (DSM IV-R, 1994). Se diferencian de las ilusiones en que estas últimas suponen la interpretación perceptiva errónea de un estímulo externo real. Dependiendo de la modalidad sensorial, las alucinaciones puede ser visuales (AV) si la experiencia afecta al sentido de la vista, auditivas (AA) si afecta al sentido del oído, gustativas (AG) si afecta al gusto, olfativas (AO) si afecta al olfato y hápticas o táctiles (AT) si implican al sentido del tacto.

También se dividen en hipnagógicas e hipnopómpicas según se experimenten en el proceso de dormir o de despertar respectivamente. Éstas también se dan en sujetos normales y son más frecuentes en aquellos que padecen patologías del sueño, como la narcolepsia. No suelen considerarse patológicas cuando no aparecen en el contexto de una enfermedad médica.

Otras afecciones susceptibles de cursar con alucinaciones visuales son la epilepsia, la esquizofrenia, algunos tipos de migraña, la EP, patología vascular cerebral, la alucinosis peduncular y el síndrome de Charles Bonnet. Los mecanismos biológicos y anatómicos que subyacen a este fenómeno en las diferentes entidades clínicas aun no están claros.

Con frecuencia en la literatura encontramos el término “síntomas psicóticos” haciendo referencia a las alucinaciones e ideas delirantes. El punto clave del término psicosis reside en la pérdida del sentido de la realidad. De este modo, un individuo en estado de psicosis valora de forma enormemente distorsionada las experiencias de su entorno, sacando conclusiones erróneas de la realidad circundante a pesar de la ausencia de indicios y de evidencias de lo contrario. No es rigurosamente un estado de psicosis cuando el sujeto tiene conciencia de la falsedad de la experiencia, siendo capaz de asimilarla como parte de su enfermedad. Algunos autores han postulado que las alucinaciones podrían resultar de la acción combinada de un defecto en el procesamiento perceptivo de los estímulos asociado a una capacidad intacta de generación de imágenes (Barnes et al., 2003).

2.1.2. Implicaciones diagnósticas y criterios clínicos.

Las alucinaciones visuales son la característica neuropsiquiátrica con mayores implicaciones diagnósticas en la DCL y constituyen uno de los criterios centrales para el diagnóstico de la enfermedad. La importancia de los síntomas neuropsiquiátricos en la DCL es tal que alucinaciones, ideas delirantes, apatía y depresión, utilizando como instrumento de análisis el NPI, fueron usadas como un objetivo de eficacia primaria en el primer ensayo clínico doble ciego de rivastigmina para el tratamiento de la DCL (McKeith et al., 2000b).

En el 2001 Del Ser (Del Ser et al., 2001) examina las características clínicas y patológicas de dos subgrupos de pacientes con DCL pura (solo cuerpos de Lewy) y mixta (con lesiones tipo EA asociadas) y trata de identificar las variables clínicas útiles en el diagnóstico diferencial con la EA. Los autores concluyen que existen cuatro variables clínicas con capacidad potencial para diferenciar las formas puras de DCL de las mixtas y la EA. Entre ellas se encuentran las alucinaciones visuales de inicio precoz. La presencia de alucinaciones en otras modalidades representa una característica de apoyo al diagnóstico, aunque su especificidad aún no está demostrada (McKeith et al., 2005).

2.1.3. Prevalencia y diferencias con la enfermedad de Alzheimer.

Alucinaciones visuales

Las cifras de prevalencia que se barajan son dispares según las diferentes revisiones y estudios. Curiosamente no hay grandes diferencias entre las series clínicas y las neuropatológicas. Sí existen diferencias entre los datos de prevalencia de las series psiquiátricas y las clínicas. Las psiquiátricas presentan cifras de prevalencia significativamente superiores.

Las AV presentan una alta prevalencia tanto en las formas puras como en las mixtas de DCL, aunque en estas últimas la prevalencia es menor, fenómeno que se ha relacionado con la patología EA asociada. De hecho, la presencia de alucinaciones visuales precoces se relaciona con los cuerpos de Lewy (Litvan et al., 1998; Ballar et al., 1999; Rockwell et al., 2000). Hay series en las que esta relación se confirma hasta en un 93% de los casos analizados con posterior confirmación patológica (Ballard et al., 1999a). Los estudios que han fracasado en mostrar diferencias significativas en la frecuencia de las AV entre la DCL y la EA, eran en general muestras con un número muy pequeño de pacientes (Hansen et al., 1990; Förstl et al., 1993). Perry (Perry et al., 1990), en una revisión de 14 pacientes con DCL encontró que el 64% presentaban alucinaciones visuales, frente a un grupo de 14 EA en el que ninguno presentaba AV.

McKeith (McKeith et al., 1992b) comparó la frecuencia de alucinaciones auditivas y visuales en un grupo de 20 DCL con un grupo aleatorizado de EA. Encontró que el 80% del grupo DCL tenía AV y el 45% AA, mientras que en el grupo EA la frecuencia de AV fue 19.1% y de AA 0%.

El primer estudio con una escala estandarizada, en oposición a los realizados hasta el momento y basados en anotaciones clínicas, fue desarrollado por Ballard (Ballard et al., 1995). Este autor encuentra cifras de prevalencia de AV por encima del 80% en DCL. Ala (Ala et al., 1997) informa de un 23% en DCL con alucinaciones frente a un 3% en EA. Ballard (Ballard et al., 1997) encuentra una fuerte asociación entre el diagnóstico de DCL y las AV. El 93% de los pacientes con DCL presentaban al menos un tipo de AV frente al 27% de los EA. El 56% de los DCL presentaban múltiples AV. También en el estudio de Hirono (Hirono et al., 1999a) las AV fueron más comunes el grupo DCL (69.6%) que en la EA (3.3%). En un estudio de 1999, Ballard (Ballard et al., 1999a) describe una amplia serie clínica y otra patológica. La característica neuropsiquiátrica más prevalente fueron las alucinaciones visuales (72% cohorte clínica, 65% patológica). Entre el grupo EA y DCL las mayores diferencias en la serie clínica fueron las alucinaciones visuales (72% DCL, 16% EA). Las tendencias en la cohorte patológica fueron similares.

Otros trabajos arrojan cifras de prevalencia de las AV del 77.5% (Del Ser, 2000), 56% (Rockwell et al., 2000), 66% (Ballard et al., 2004), 65% (Engelborghs et al., 2005), 44% (Stavitsky et al., 2006). En un reciente estudio de prevalencia, el mayor realizado en territorio español, López-Pousa (López-Pousa et al., 2007) refiere AV en el 55.8% de los DCL.

Alucinaciones auditivas

Las AA son la modalidad alucinatoria con mayores implicaciones diagnósticas tras las AV por su alta prevalencia, generalmente asociada a las AV, y su capacidad discriminativa con la EA. Hasta un 35% de los pacientes las presentan al inicio de la enfermedad (Ballard et al., 1999a). En un trabajo posterior el mismo autor registra proporciones del 39% frente a un 8% en EA al inicio de la enfermedad (Ballard et al., 2001).

Existen estudios en los que se refiere una prevalencia de AA entre el 19% y el 35% en los estadios precoces de la enfermedad (Ballard et al., 1999a; Simard et al., 2000). Parece que la tendencia va en aumento según avanza la enfermedad, aunque diferentes estudios han sugerido que las AA son significativamente más frecuentes en la DCL que en la EA en cualquier estadio (Ballard et al., 1999a).

Aunque las alucinaciones auditivas acompañan normalmente a las alucinaciones visuales, también pueden presentarse como la única modalidad (McKeith et al., 1992b; Klatka et al., 1996).

Se estima que más de la mitad de los pacientes que presentan AA de forma aislada desarrollarán posteriormente alucinaciones visuales y también se ha sugerido una posible relación entre el contenido de las AV y las AA cuando estas se dan de forma simultánea (Ballard et al., 2001). En el estudio de Hirono (Hirono et al., 1999b) las AA son, tras las AV, el segundo síntoma neuropsiquiátrico más frecuente en el grupo DCL (13%) con respecto a la EA.

En el estudio de Ballard (Ballard et al., 1999a) las AA fueron el cuarto síntoma psiquiátrico por orden de prevalencia tras las ideas delirantes y los falsos reconocimientos para las dos cohortes de DCL, tanto clínica como patológica. La frecuencia de las AA fue de 38% en el grupo clínico y de 35 % en el patológico. Entre el grupo EA y DCL de la cohorte clínica, la segunda mayor diferencia tras las AV fueron las alucinaciones auditivas (38% DCL, 5% EA). Las tendencias fueron similares en la cohorte patológica. Algunos investigadores ya habían sugerido que las alucinaciones auditivas podrían tener valor discriminativo entre la DCL y la EA (McKeith et al., 1992; Ballard et al., 1997)

Otras modalidades alucinatorias

Las alucinaciones olfatorias están presentes en un 7-12% (Ballard et al., 1996a; Simard et al., 2000; Aarsland et al., 2001b) y las táctiles en un 0-3% de los casos (Ballard et al., 1996a; Simard et al., 2000; Aarsland et al., 2001b). No hay datos publicados sobre alucinaciones gustativas. No se ha demostrado que estas modalidades alucinatorias sean característicamente más prevalentes en la DCL que en otras demencias o que tengan algún potencial discriminativo.

Ilusiones

Las ilusiones son interpretaciones perceptivas erróneas de un estímulo visual externo real (Cummings, 2003). Desafortunadamente no hay muchos trabajos que aporten datos sobre el fenómeno ilusorio. El único disponible en que se utiliza una escala estandarizada es el aportado por Stavitsky (Stavitsky et al., 2006), que ofrece una prevalencia de las ilusiones del 32% en el grupo DCL en el momento basal. Había diferencia significativa con el grupo EA.

2.1.4. Características de las alucinaciones.

Ballard (Ballard et al., 1996a) encontró que los pacientes suelen experimentar alucinaciones visuales en forma de escenas vívidas con gente o animales de talla real. En un trabajo posterior (Ballard et al., 1997) se describieron los contenidos alucinatorios más recurrentes en la DCL, que fueron gente, animales, objetos, niños e insectos. No hubo diferencias en la composición de las alucinaciones entre grupo DCL y EA. En este estudio se encontró que los DCL son más proclives a oír a sus alucinaciones hablar o hacer ruido (51% frente al 0% de los EA). En concordancia con estos hallazgos, Arasland (Arasland et al., 2001) encontró que los DCL de su estudio tendían a experimentar las alucinaciones vívidas en colores y en tres dimensiones. Del mismo modo, en el estudio de Rockwell (Rockwell et al., 2000) las alucinaciones eran en su mayoría visuales y el contenido consistía en personas desconocidas que deambulaban por la casa.

Mossiman (Mossiman et al., 2006) describió en un grupo de 21 DCL que el 10% tenía AV simples (definidas como flashes, líneas, partículas, etc.), el 70% complejas y el 20% de ambos tipos. El 68.8% de los DCL veían personas anónimas o soldados, el 18.8% amigos y familiares, el 18.8% niños y bebés, el 25% partes del cuerpo, el 25% animales y el 12.5% vehículos.

No hay muchos trabajos sobre el patrón horario de presentación de las alucinaciones pero algunos autores han encontrado que los pacientes con DCL tienden a experimentar más alucinaciones en la tarde-noche (McKeith et al., 1996; Ballard et al., 1997). Posiblemente este fenómeno pudiera guardar relación con el denominado en la literatura en lengua inglesa como “sun-downing”, el descenso de la actividad y de la luz en esta parte del día. Se especula con la hipótesis de que la pérdida de agudeza visual frecuente en las personas de edad, asociada a los déficits visuoespaciales y visuoperceptivos característicos de la enfermedad, podrían tener relación con las alucinaciones porque se ha observado que los pacientes con DCL y AV tienden a presentar más quejas de visión que los que no sufren AV (McShane et al., 1995) y obtienen peores rendimientos en pruebas de discriminación visual (Mori et al., 2000).

2.1.5. Las alucinaciones en el curso de la enfermedad y su *persistencia*

En un 18% de los casos puros de DCL están presentes incluso antes del inicio de la demencia y pueden preceder al deterioro en varios años. Esta cifra es de un 14% para las formas mixtas. Las alucinaciones son precoces en la DCL, y al inicio de la enfermedad presentan una frecuencia muy superior a la EA. De acuerdo con esto, Ala (Ala et al., 1997) informa de un 23% de los DCL con alucinaciones frente a un 3% de los EA al inicio de los síntomas, Tiraboschi (Tiraboschi et al., 2000) de un 22% en DCL versus 1% en EA, Ballard (Ballard et al., 2001) un 75% en DCL

versus 17% en EA. Las alucinaciones visuales tienden a ser persistentes en el tiempo (Ballard et al., 1996a, 2001; McKeith et al., 2000a).

Ballard (Ballard et al., 1997), en un trabajo comparativo entre las alucinaciones en DCL y EA, realizó una evaluación basal y otra un año más tarde observando que en el 79% de los DCL persistían, frente a un 13% de los EA. A los dos años, el 78% de DCL seguía teniendo alucinaciones frente al 12.5% de EA. En un trabajo posterior, este mismo autor (Ballard et al., 1999a) encontró que tanto las alucinaciones visuales como las auditivas eran extremadamente raras en la EA con un MMSE por encima de 20, mientras que entre los pacientes con MMSE por encima de 20, todos los que presentaban alucinaciones auditivas y el 93% de los pacientes con alucinaciones visuales tenían un diagnóstico de DCL. Un estudio similar de Rockwell (Rockwell et al., 2000) donde también se crean dos grupos con MMSE por debajo y por encima de 20 refiere que las alucinaciones eran mucho más comunes en el grupo DCL por encima de 20 que en la EA, sin diferencias significativas en las ideas delirantes. En el grupo DCL por debajo de 20 se encontró que esta prevalencia persistía.

Del Ser (Del Ser et al., 2000) no encontró una relación significativa entre MMSE y la puntuación del NP. Cuando dividió por racimos tetrafactoriales (ideas delirantes, alucinaciones, apatía y depresión) el NPI, obtuvo una correlación significativa con el MMSE. También López-Pousa (López-Pousa et al., 2007) describe un valor medio del NPI superior en pacientes DCL con demencia leve comparado con los grupos EA y EP en el mismo estadio.

Aunque existen otras manifestaciones neuropsiquiátricas más frecuentes en la DCL que en la EA, no se ha demostrado que ninguna de ellas sea tan persistente en el tiempo como las alucinaciones. Los DCL son más proclives a experimentar AV persistentes al año, más proclives a desarrollar nuevas alucinaciones auditivas y también nuevas alucinaciones visuales (Ballard et al., 2001).

No está clara la relación de las alucinaciones visuales con el nivel de deterioro cognitivo, con la severidad del parkinsonismo o con la velocidad del deterioro, aunque algunos estudios sugieren que a mayor deterioro mayor probabilidad de desarrollar alucinaciones (Del Ser et al., 2000).

2.2. Ideas delirantes y falsos reconocimientos.

2.2.1. Concepto y definición.

Las ideas delirantes son creencias falsas y firmes basadas en inferencias incorrectas sobre la realidad exterior a pesar de la existencia de pruebas irrefutables y evidencias obvias de lo contrario (DSM IV-R, 1994). Comparativamente con las ideas delirantes en la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos, en las demencias las ideas delirantes suelen ser simples y no tan bien argumentadas y elaboradas, lo que puede llevar a los evaluadores a confundir la confabulación con el delirio. La confabulación es una estrategia inconsciente con la que el paciente llena las lagunas de memoria de experiencias imaginarias sin fundamento real. Para este punto, Burns (Burns et al., 1990a) añadió un matiz sobre la definición original de delirio y es que para conformar una idea delirante, la ideación ha de ser recurrente. Aunque la consideración de que las ideas delirantes sean extrañas o no es especialmente importante para diferenciar el trastorno delirante de la esquizofrenia, la determinación del concepto "rareza" puede ser difícil. Las ideas delirantes se califican como extrañas si son claramente improbables, incomprensibles y si no derivan de experiencias de la vida cotidiana (por ejemplo, la creencia de un sujeto de que un extraño le ha quitado sus órganos internos y los ha sustituido por otros sin dejar ninguna cicatriz). Por el contrario las ideas delirantes no extrañas se refieren a situaciones que es posible que se den en la vida real (por ejemplo, ser seguido, envenenado, infectado, amado en secreto o engañado por el cónyuge) (DSM-IV-TR, 2005).

Un trastorno paranoide es un patrón de desconfianza y suspicacia general hacia los otros, de forma que las intenciones de estos son interpretadas como maliciosas. Los individuos con este trastorno dan por hecho que los demás se van a aprovechar de ellos, les van a hacer daño o a engañar aunque no tengan prueba alguna que apoye estas previsiones. Con pocas o ninguna prueba tienen base suficiente para sospechar que los demás están urdiendo algún complot en su contra y que pueden ser atacados en cualquier momento. Están preocupados por dudas no justificadas sobre la lealtad de las personas de su entorno. Los sujetos con este trastorno pueden ser patológicamente celosos, sospechando a menudo que su pareja les es infiel sin tener una justificación adecuada (DSM-IV-TR, 2005).

Paranoia es un síndrome psiquiátrico marcado por el desarrollo gradual de una estructura delirante muy elaborada y compleja, que por lo general comporta ideas delirantes de persecución o grandeza, con otros pocos signos de desorganización de la personalidad o trastorno del pensamiento. Los delirios paranoides fundamentalmente se refieren a los delirios de persecución, pero también contemplan los de referencia, control y grandeza) (Sadock et al., 2009).

Las definiciones que utilizaremos para los diferentes síntomas son las operacionales estándar según DSM-IV excepto cuando se indique lo contrario utilizando la referencia del trabajo consultado.

Las ideas delirantes pueden versar sobre diferentes temas:

1. Persecutorio: ideas delirantes de que la persona o alguien próximo a ella está siendo perjudicado.
2. Referencia: creencia falsa de que la conducta de otros se refiere a uno mismo.
3. Control: creencia falsa de que los pensamientos o los sentimientos de una persona son controlados por fuerzas exteriores.
4. Grandeza: concepción exagerada de la importancia, el poder o la identidad de uno mismo.
5. Celotipia: ideas delirantes de que su pareja es infiel.
6. Delirios de abandono.
7. Delirios de robo.
8. Delirios somáticos: ideas delirantes de que la persona tiene algún defecto físico o enfermedad médica.

Los falsos reconocimientos (*delusional misidentification*) son creencias falsas basadas en identificaciones erróneas en las que el paciente cree que un familiar es en realidad un impostor, o que su propia imagen en el espejo es otra persona o que la gente de la televisión es real (Förstl et al., 1991). Son tipos de falsos reconocimientos (Ballard et al., 1995b; Burns et al., 1990a):

- Los falsos reconocimientos de imágenes visuales (como creer que los personajes de la televisión están en casa interactuando con el paciente).
- Los falsos reconocimientos en el espejo (el sujeto contempla su propia imagen y cree que es otra persona).
- El delirio del huésped fantasma (cree que un extraño está viviendo o de visita en casa).
- El síndrome de Capgras (el paciente cree que una persona, objeto o entorno ha sido reemplazado por un impostor).

Los falsos reconocimientos se clasifican habitualmente con los delirios aunque presenten peculiaridades y Burns (Burns et al., 1990a) los diferenciara como categoría independiente. En base a la recomendación de Burns y a las evidencias empíricas posteriores, en el presente trabajo se dedica un apartado independiente para el estudio de la prevalencia de los falsos reconocimientos, como se puede ver más adelante.

2.2.2. Implicaciones diagnósticas y criterios clínicos.

Las ideas delirantes recurrentes y sistematizadas son uno de los criterios que apoyan el diagnóstico de DCL (McKeith et al., 2005). Los falsos reconocimientos ayudan a diferenciar entre DCL y EA (Hirono et al., 1999b). Es posible que las ideas delirantes sean un fenómeno ligeramente más común en las formas mixtas que en las puras de DCL según apuntan algunos autores (Cercy et al., 1997), aunque estos resultados están por confirmar y necesitan de un mayor número de estudios que las ratifiquen.

2.2.3. Prevalencia y diferencia con la enfermedad de Alzheimer.

Las ideas delirantes son un síntoma neuropsiquiátrico común en la DCL (McKeith et al., 1992b, 1994; Ballard et al., 1999a; Del Ser et al., 2000), con una prevalencia significativamente superior a la de la EA según diversos autores (McKeith et al., 1992b, 1994a; Ballard et al., 1993, 1999a, 2001, 2004; Hirono et al., 1999b; Simard et al., 2000; Rockwell et al., 2000; Del Ser et al., 2001; Stavitsky et al., 2006). Hay un pequeño número de estudios en los que no se han encontrado diferencias significativas entre el grupo DCL y EA (Galasko et al., 1996; Klatka et al., 1996; Graham et al., 1997). Estos tres últimos estudios que citamos tienen algunas limitaciones. El primero carece de un instrumento estandarizado en la medición de las características neuropsiquiátricas, se basa en anotaciones clínicas, y las características se clasificaron en "presente/ausente". Además es un estudio retrospectivo. El segundo presenta una gran desproporción entre la muestra EA (88 pacientes) y la muestra DCL (16 pacientes), además en el análisis no discriminan entre los casos con un diagnóstico de DCL posible o probable, se desconoce el tiempo de evolución de los pacientes y el MMSE. Finalmente tampoco encuentran diferencias significativas respecto a las alucinaciones visuales en la DCL y EA, hecho no refrendado por otros estudios.

En el meta-análisis realizado por Simard (Simard et al., 2000) el autor describe proporciones de prevalencia media de un 48.51% en las ideas delirantes. Estas proporciones muestran gran disparidad entre las series neurológicas (39%) y las series psiquiátricas (68%) (Ballard et al., 1996a). Hay que precisar que el trabajo de Simard es una revisión en la que se analizaron 47 estudios relacionados con los trastornos neuropsiquiátricos en la DCL publicados en los 5-8 años previos. La variabilidad metodológica es enorme entre estos estudios y da una idea de porqué existe una dispersión tan amplia de resultados. De los 47 trabajos 26 eran casos únicos, 10 series retrospectivas y tan solo 8 prospectivas. El sistema de recogida de datos en 28 de los 47 trabajos fue únicamente a través de las anotaciones clínicas y solo en los otros 19 se utilizaron

escalas estandarizadas. Lamentablemente entre estos 19 no se pueden encontrar más de dos que hayan utilizado el mismo instrumento.

Con posterioridad al año 2000, las series clínicas más representativas estudiadas prospectivamente corresponden a los siguientes trabajos: Del Ser (Del Ser et al., 2000) obtuvo que un 46.7% de los DCL tenían ideas delirantes sistematizadas. No hay datos comparativos con grupo EA porque el contexto es un ensayo clínico con Rivastigmina. Rockwell (Rockwell et al., 2000) describe ideas delirantes en un 60% de los DCL y la diferencia era significativa con el grupo EA. Ballard (Ballard et al., 2001) encuentra ideas delirantes en un 55% de los DCL frente a un 33% de los EA y posteriormente (Ballard et al., 2004), prácticamente replica los resultados obtenidos en 2001 con una proporción de ideas delirantes en el grupo DCL de un 55% frente al 28% del grupo EA.

Engelborghs (Engelborghs et al., 2005) describe un 60.9% de ideas delirantes en el grupo DCL, siendo el segundo síntoma neuropsiquiátrico más frecuente. Stavitsky (Stavitsky et al., 2006) presenta las ideas delirantes como el signo neuropsiquiátrico más prevalente en su grupo de DCL (60%) y significativamente superior al grupo EA. Finalmente, en el estudio de prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos más importante que se ha hecho en España (López-Pousa et al., 2007) los autores reflejan porcentajes de delirios del 48% en DCL frente a un 27.1% en EA. Es posible que las ideas delirantes sean un síntoma algo más prevalente en las formas mixtas que en las puras (Cercy et al., 1997), aunque esto debe ser confirmado por nuevos estudios.

La prevalencia de las ideas delirantes según los tipos

Existe cierta confusión respecto a la clasificación de las ideas delirantes. Algunos autores consideran ideas paranoides las ideas de robo, conspiración, abandono, infidelidad y acoso, mientras que otros autores contemplan las ideas de robo y abandono a parte de las ideas paranoides. Muchos autores refieren cifras de prevalencia de ideas paranoides sin describir qué tipo de ideas entienden como tales. En la escala CUSPAD, por mencionar un instrumento que se ha utilizado en este estudio, los autores clasifican el cluster ideas paranoides en los apartados celotípica y otras, dejando aparte las ideas de abandono. Lo mismo ocurre con los falsos reconocimientos. Por este motivo, en la medida de lo posible, trataremos de ser precisos en la referencia de las tasas de prevalencia, reflejando siempre a qué tipo de idea delirante concreta hace referencia cada porcentaje, siempre y cuando los autores hayan realizado esta precisión en su trabajo. Por otro lado, no existen muchos estudios en los que se analicen de forma sistemática las ideas delirantes, probablemente porque hasta fechas recientes las alucinaciones

fueron el fenómeno psiquiátrico que gozó de mayor atención dadas sus implicaciones diagnósticas.

En el trabajo de Simard (Simard et al., 2000) las proporciones medias de los diferentes tipos de ideas delirantes en orden de prevalencia eran los siguientes: ideas paranoides (28.57%), huésped fantasma (15.04%), delirios de robo (5.31%), otras (2.5%), y de abandono (1.67%).

Aunque Klatka (Klatka et al., 1996) no encontró diferencias significativas en la frecuencia de las ideas delirantes entre DCL y EA, las ideas paranoides resultaron ser las más frecuentes en el grupo DCL (68.7%), seguidas de los falsos reconocimientos (37.5%), las ideas delirantes de robo (18.8%) y el huésped fantasma (12.5%). En un caso no se pudo definir y en el 31.3% había otro tipo de ideas delirantes.

Hirono (Hirono et al., 1999b), en uno de los primeros estudios prospectivos que usan el NPI en el grupo DCL, describe ideas delirantes de persecución en un 43.5% y falsos reconocimientos en un 78.8% de DCL. Los falsos reconocimientos fueron mucho más frecuentes en la DCL que en el grupo EA y demencia frontal. No encontraron diferencias en el resto de ideas delirantes entre DCL y EA. En este trabajo los autores entienden por delirios de persecución los delirios de robo, de conspiración y abandono, y consideran falsos reconocimientos el huésped fantasma, la casa no es su casa, y la creencia de que los personajes de la TV son reales.

En el estudio de Ballard (Ballard et al., 1999a) las ideas delirantes son el segundo síntoma neuropsiquiátrico más prevalente en la DCL tras las alucinaciones visuales (57% cohorte clínica, 60% patológica), y los falsos reconocimientos la tercera (50% cohorte clínica, 38% en la patológica). En este mismo trabajo se encuentra que entre la DCL y la EA, las mayores diferencias en la serie clínica tras las AV y AA fueron los falsos reconocimientos (50% DCL, 20% EA) seguidos de las ideas delirantes (50% DCL, 20% EA). Las tendencias en la cohorte patológica son similares. Este trabajo utiliza la CUSPAD para la recogida de datos en la serie clínica, lo que nos permite conocer con cierta exactitud qué se ha contemplado bajo la rúbrica de "falsos reconocimientos". Aunque en la serie patológica los autores reconocen haber utilizado otro instrumento, la MOUSPAD, añaden que esta escala contiene todos los ítems de la CUSPAD.

En un estudio prospectivo, sin instrumento estandarizado pero con entrevista de recogida de datos neuropsiquiátricos acordada para el estudio, Rockwell (Rockwell et al., 2000) encontró que en el grupo DCL las ideas delirantes fueron la tercera característica, en orden de prevalencia, que presentó diferencias significativas con el grupo EA (tras la ansiedad y la anhedonia). Un 60% de los DCL las manifestaban y el autor indica que estas ideas eran en general de tipo paranoide, falsos reconocimientos y robo, aunque no aporta las proporciones de cada una.

Prevalencia de los falsos reconocimientos (misidentifications)

Los falsos reconocimientos son un fenómeno de alta prevalencia en la DCL y ya hemos visto que habitualmente presentan frecuencias significativamente superiores en DCL que en EA (Klatka et al., 1996; Hirono et al., 1999b; Ballard et al., 1999a; Rockwell et al., 2000, Simard et al., 2000).

Ballard (Ballard et al., 1996a) aporta los siguientes datos referentes a falsos reconocimientos en orden de prevalencia: creer que las personas de la TV son reales (19%), Capgras (10%), confundir la propia imagen en el espejo (9.5%) y creer que su casa no es su casa (2.4%).

En un trabajo posterior Hirono (Hirono et al., 1999b) sugiere que el tipo de idea delirante podría distinguir la DCL de la EA. Las falsas identificaciones demostraron ser significativamente más comunes en la DCL que en la EA, no así las ideas paranoides de persecución. Por falsos reconocimientos los autores entienden el huésped fantasma, la idea de que su casa no es su casa, y la creencia de que los personajes de la TV son reales. Por ideas paranoides de persecución entienden el delirio de robo, de conspiración o acoso y de abandono.

En un trabajo reciente Harciarek (Harciarek et al., 2008) compara la prevalencia de los falsos reconocimientos en EA, DCL y demencia frontal de modo prospectivo. Además se comparan los signos clínicos de los pacientes con y sin falsos reconocimientos. El grupo DCL estaba constituido por 36 individuos con DCL probable. Para la evaluación de los falsos reconocimientos los autores crearon un cuestionario específico del que reconocen que tan solo se administraron algunos ítems. Las únicas preguntas que garantizan se administraron a todos fueron, si confundían a personas o si confundían la casa con otro lugar. Seis (16.6%) de los 36 DCL presentaron algún tipo de falso reconocimiento, 3 (8.3%) Capgras aislado y otros 3 (8.35) Capgras asociado con huésped fantasma. En el grupo EA, cuya muestra fue de 392 sujetos, un 15.8% presentaron falsos reconocimientos. Los autores refieren que la duración de la enfermedad de los pacientes con EA y falsos reconocimientos era superior a la de los pacientes con EA y DCL sin falsos reconocimientos. Este trabajo carece de confirmación patológica y el tamaño muestral es desproporcionado. De todos los EA que desarrollaron falsos reconocimientos, el 27.4% ya había experimentado algún tipo durante el primer año, frente al 50% de los DCL. Otro dato que se puede observar en las tablas presentadas, pero que los autores no comentan, es que a pesar de ser similares las proporciones de falsos reconocimientos en la EA y la DCL, un 1% de los EA presentaban Capgras asociado con huésped fantasma mientras que esta proporción era del 8.3% en los DCL.

2.2.4. Las ideas delirantes en el curso de la enfermedad y su persistencia.

En los estadios precoces las ideas delirantes son significativamente más frecuentes en la DCL que en la EA (Ballard et al., 1998a). No abundan los estudios sobre su evolución en el curso de la enfermedad y algunos autores han sugerido frecuencias similares en sujetos con MMSE por encima y por debajo de 20 (Rockwell et al., 2000). Parece que las tasas de persistencia de las ideas delirantes a lo largo de la enfermedad no difieren significativamente de los de la EA, excepto en las fases iniciales (Ballard et al., 1998a; Simard et al., 2000) o cuando se trata de delirio de falso reconocimiento, en cuyo caso existen evidencias de una mayor persistencia de este tipo de delirios en la DCL que en la EA (Ballard et al., 1997, 2001).

2.3. Otros síntomas neuropsiquiátricos.

La agitación/agresividad, depresión, ansiedad, euforia, apatía, desinhibición, irritabilidad y conducta motora aberrante tienen en común el haber sido registrados como síntomas neuropsiquiátricos observables en la DCL con mayor o menor frecuencia. Ninguno posee actualmente implicaciones diagnósticas pero el debate sobre su valor discriminativo en los estadios iniciales de la enfermedad ha encendido un prolífico debate en torno a ellos.

Son muchos los trabajos que analizan aspectos neuropsiquiátricos, que obvian todos aquellos síntomas que no son ideas delirantes, alucinaciones o depresión (Klatka et al., 1996; Ala et al., 1997; Graham et al., 1997; Rockwell et al., 2000; Tiraboschi et al., 2006) de modo que existe poca literatura que proporcione datos de prevalencia y prácticamente ninguna dedicada en exclusiva a estos síntomas.

En algunos estudios conocemos las definiciones que se utilizan para cada síntoma porque utilizan instrumentos estandarizados, pero en el resto no podemos averiguar qué han entendido los autores por cada variable lo que complica el metanálisis ya de por sí difícil.

AGITACIÓN/AGRESIVIDAD

La agitación se define como una actividad motora excesiva asociada con sentimientos de tensión que se manifiesta a través de agresión verbal o física, resistencia a recibir cuidados o simplemente deambulación, inquietud, incapacidad para permanecer sentado, etc. (DSM IV-TR, 2000). No abundan los datos sobre trastornos de agitación/agresión en la DCL y los que existen se han obtenido en el contexto de estudios dirigidos a las alteraciones neuropsiquiátricas en general. En la revisión de Simard (Simard et al., 2000) se habla de una prevalencia del trastorno del 21.43% en DCL sin resultar especialmente significativo con respecto al resto de los procesos degenerativos. Esta ausencia de diferencias significativas entre la agitación/agresividad en DCL y EA ha sido constatada por estudios anteriores como el de Hirono (Hirono et al., 1999b) con la escala NPI y Ballard (Ballard et al., 1999a) con la CUSPAD.

Rockwell (Rockwell et al., 2000) no encontró diferencias significativas entre ambos grupos, aunque no menciona los criterios ni instrumentos de medida utilizados. En su estudio epidemiológico en población española López-Pousa (López-Pousa et al., 2007) informa de una prevalencia del 35.1% en la DCL y confirma el escaso valor discriminativo de esta variable entre las diferentes demencias.

No hay estudios significativos que analicen la agitación/agresividad a lo largo del curso de la enfermedad o su relación con otras variables conductuales como las alucinaciones visuales o las ideas delirantes

DISFORIA/DEPRESIÓN

La depresión es un síndrome caracterizado por pérdida de interés en actividades que antes producían placer, cambios en el apetito y el sueño, baja autoestima, dificultades de concentración, pensamientos recurrentes de muerte y lentitud psicomotor o agitación (DSM IV. R, 1994).

La depresión mayor está presente en un 24-29% de los pacientes con DCL frente al 9-16% de los EA (McKeith et al., 1999b; Simard et al., 2000). Otros Autores han publicado cifras que van del 20 al 65% en DCL frente a un 11-35% en EA (Greenwald et al., 1989; Klatka et al., 1996; Papka et al., 1998; Ballard et al., 1999a; Li et al., 2001). En las series publicadas en España las cifras de prevalencia han sido referidas en torno al 36.7% (López-Pousa et al., 2007)

Que existan datos de prevalencia tan dispares posiblemente se debe al uso de diferentes criterios diagnósticos y a los heterogéneos diseños metodológicos de selección de muestras.

Algunos autores defienden el valor diagnóstico diferencial de la depresión aplicado a la DCL versus EA, pues de acuerdo con Papka (Papka et al., 1998), la presencia de depresión aumenta por 16 la posibilidad del diagnóstico de DCL. A favor de este dato también van los hallazgos descritos por Cercy (Cercy et al., 1997) respecto a la mayor prevalencia de trastornos depresivos en las formas puras que en las mixtas (43% frente a 8%) y los de Ballard (Ballard et al., 1999), donde se analiza una cohorte clínica y otra patológica de DCL y se encuentra una menor frecuencia de depresión en el grupo clínico frente al patológico (19% frente a 32.5% del grupo patológico). Otros autores no han confirmado esta observación (Ballard et al., 1996a; Ala et al., 1997; Graham et al., 1997; Hirono et al., 1999b). Una razón para la discrepancia podría ser la definición de depresión o los diferentes criterios o instrumentos de medida utilizados.

Hansen (Hansen et al., 1990) no encontró diferencias significativas en la frecuencia de depresión en 9 sujetos con DCL emparejados por severidad de demencia con 9 EA (2 casos de cada grupo con confirmación patológica). Obviamente, el reducido tamaño de la muestra de este estudio es su principal limitación.

Probablemente el primer trabajo que encontró diferencias en las tasas de depresión fue el de Klatka (Klatka et al., 1996). La depresión era más común en la DCL (50%) que en la EA (13.8%). Aunque este estudio es retrospectivo y carece de escala estandarizada para evaluar la depresión, la variable se admitió como presente si el diagnóstico de depresión estaba recogido en la historia, aunque en la mayoría de los casos no hubo datos suficientes para aplicar retrospectivamente los criterios del DSM-IV.

Ya hemos mencionado que Graham (Graham et al., 1997), Ala (Ala et al., 1997) e Hirono (Hirono et al., 1999b) no encuentran diferencias en la prevalencia de la depresión entre el grupo DCL y

EA. En el primer trabajo se utiliza la escala de depresión de Cornell y los criterios diagnósticos RDC (Spitzer et al., 1978), y en el segundo únicamente se registró si los pacientes habían sido diagnosticados y tratados de depresión durante el curso de la enfermedad o los años previos (no se especifican los criterios utilizados y no administran una escala estandarizada). El tercer estudio es el único que utiliza una escala estandarizada, que en este caso es el NPI.

Ballard (Ballard et al., 1999a) describe diferencias significativas entre DCL y EA en diversas variables, entre ellas la depresión, en una amplia serie clínica (19% DCL, 8% EA). Las tendencias en la cohorte patológicas son similares. Se utilizó la escala CUSPAD y los criterios del DSM-III-R para el diagnóstico de depresión. En el 2004 el mismo autor confirma dichos resultados, obteniendo en un nuevo estudio proporciones de depresión en la DCL del 39% frente al 11% en la EA. En este caso, la muestra era aun superior a la del estudio de 1999, estaba confirmada patológicamente y el diagnóstico de depresión se estableció en base a los criterios DSM-III-R (en algunos caso se utilizaron instrumentos estandarizados como la escala Cornell pero no está claro en cuántos).

Con respecto a la evolución de la sintomatología depresiva a lo largo de la enfermedad, hay estudios en los que la mayor tasa de prevalencia de la depresión en DCL con respecto a EA se mantiene a lo largo de todo el curso de la enfermedad. Otros autores sugieren que no solo se mantiene sino que se incrementa. Simard (Simard et al., 2000) refiere que la depresión mayor en cualquier estadio de la enfermedad ocurre en el 24.45% de los casos en la DCL frente al 9.32% de la EA y en los estadios iniciales su prevalencia es del 20.88% versus el 7.83% para la EA. Al año siguiente Ballard (Ballard et al., 2001) describió para el momento inicial de la enfermedad proporciones similares, del 16% en DCL y 8% en EA.

Del Ser (Del Ser et al., 2000) y Rockwell (Rockwell et al., 2000) encontraron correlaciones positivas entre el grado de deterioro y la presencia de sintomatología depresiva. En el primer trabajo se dividió el NPI por racimos de cuatro factores (ideas delirantes, alucinaciones, apatía y depresión) y se obtuvo una correlación inversa con el MMSE (Del Ser et al., 2000). Cuando se comparó este racimo entre los DCL con puntuación de MMSE mayor y menor que 8 se observó que a mayor deterioro mayor prevalencia de los síntomas. En el trabajo de Rockwell también se dividió la muestra en función de un MMSE mayor o menor de 20 y en el grupo de DCL por debajo de 20 se encontró una prevalencia significativamente mayor de ánimo depresivo que en la EA, entre otras variables.

ANSIEDAD

Ansiedad es la anticipación aprensiva de futuros daños, acompañada por sentimientos de disforia o signos somáticos de tensión (DSM IV-R, 1994). Está presente en un 85% de los DCL (Rockwell et al., 2000) en algún momento de la enfermedad, siendo más frecuente incluso que las propias alucinaciones visuales en el inicio de la enfermedad, donde un 38% de los paciente ya la presentan (Ballard et al., 1999a; Del Ser et al., 2000). En algún estudio con población española se describen proporciones similares del 39.5% (Lopez-Pousa et al., 2007). Algunos trabajos consideran la ansiedad como el síntoma neuropsiquiátrico más frecuente en la DCL tras las alucinaciones e ideas delirantes (Simard et al., 2000).

Frente a algunos trabajos (con instrumentos estandarizados como el NPI o CUSPAD) que no encuentran diferencias significativas relativas a la ansiedad entre DCL y EA (Ballard et al., 1999a; Hirono et al., 1999b; Del Ser et al., 2000) existen otros que sí las constatan como el estudio de Rockwell (Rockwel et al., 2000) que encuentra diferencias significativas en la ansiedad entre DCL (84%) y EA (52%) aunque no mencionan los criterios diagnósticos ni el instrumento de medida.

Parece que la ansiedad guarda relación con un empeoramiento del nivel cognitivo global y a medida que el MMSE desciende, los síntomas ansiosos se exacerban (Rockwell et al., 2000; Borroni et al., 2008). Todavía son necesarios un mayor número de estudios para conocer las implicaciones de los trastornos ansiógenos en el curso de la DCL y sus diferencias con la EA.

EUFORIA

La euforia es un estado injustificable de bienestar sin llegar a la intensidad de la manía (Yudofsky, 1992). Apenas hay cifras de prevalencia de la euforia en la DCL. Hay estudios que describen tasas de prevalencia del 82.6% (Engerborgs et al., 2005) frente a otros que las refieren del 14.4% (Lopez-Pousa et al., 2007). Hasta donde conocemos, no parece que sea un síntoma muy frecuente ni que existan evidencias de diferencias significativas con la EA (Ballard et al., 1999a; Hirono et al., 1999b; Del Ser et al., 2000).

APATÍA

La apatía es la ausencia de motivación, interés, empatía, entusiasmo e implicación interpersonal (Marin, 1990). Hay escasos trabajos en los que se mida la prevalencia de la apatía y la mayoría muestran altas tasas de prevalencia, situándola entre uno de los principales trastornos neuropsiquiátricos (Hirono et al., 1999b; McKeith et al., 2000a; Lopez-Pousa et al., 2007). En la revisión de Simard se encontró una prevalencia del síntoma del 22.22% en cualquier momento

de la enfermedad y del 40% en los estadios iniciales. No está clara su relación con el curso de la enfermedad aunque algún trabajo sugiere un incremento de la apatía a medida que la enfermedad avanza (Del Ser et al., 2000).

DESINHIBICIÓN

Las conductas desinhibidas se caracterizan por una pérdida del pudor y conducta impulsiva (Cummings, 1998). Hay muy pocos datos sobre su prevalencia y estos son dispares, pues algunos estudios refieren altas tasas de desinhibición en la DCL (Engerborgs et al., 2005) mientras otros no (Ballard et al., 1999a; Hirono et al., 1999b; Del Ser et al., 2000). El estudio de López-Pousa (López-Pousa et al., 2007) en población española describió proporciones del 24.5%.

IRRITABILIDAD

Irritabilidad es la susceptibilidad para provocar fácilmente rabia o enojo (DSM IV-R, 1994). Es común en la DCL y se manejan cifras de prevalencia del 33% (Simard et al., 2000; López-Pousa et al., 2007). No parece que exista diferencia significativa con la EA ni que sea un factor que fluctúe notablemente con el curso de la enfermedad (Ballard et al., 1999a; Del Ser et al., 2000; Borroni et al., 2008)

CONDUCTA MOTORA ABERRANTE

La conducta motora aberrante es una actividad motora excesiva como incapacidad para permanecer sentado, abrir y cerrar cajones, vagabundear, jugar con objetos, etc. Es común en la DCL (Hirono et al., 1999a; Del Ser et al., 2000) y hay trabajos que sugieren un cierto empeoramiento a medida que avanza la enfermedad (Del Ser et al., 2000) pero aun es una variable poco estudiada y se necesitan más trabajos que repliquen resultados.

2.4. Biología de las manifestaciones psicóticas.

Las AV están asociadas a grandes déficits en la acetilcolina cortical (Perry et al., 1991) y predicen una mejor respuesta a los inhibidores de la colinesterasa (Wesnes et al., 2002). Los pacientes con DCL y alucinaciones presentan una marcada reducción en la colina-acetiltransferasa en la corteza cerebral, especialmente en la corteza temporal y parietal, y se ha propuesto un desequilibrio entre los transmisores monoaminérgicos y colinérgicos como elemento que contribuye a la alucinogénesis (Perry et al., 1990, 1993, 1995). Estos trabajos han sugerido una asociación entre los déficits colinérgicos en el lóbulo occipital y las AV. Los efectos de la terapia colinérgica en DCL han sido analizados por McKeith (McKeith et al., 2004b) para determinar si los beneficios observados en atención y memoria en los pacientes tratados con Rivastigmina podrían predecirse por la presencia de AV. Estas predijeron grandes mejoras en la atención pero no en la memoria, lo que apoyaría, según los autores, la hipótesis de un déficit colinérgico como causa fundamental de las AV. Estudios como el de O'Brien (O'Brien et al., 2008) sugieren una relación directa entre los cambios colinérgicos en el lóbulo occipital y las AV en la DCL.

Ballard (Ballard et al., 1995) encontró que los pacientes de su estudio que sufrían AV tenían más probabilidad de presentar un déficit visual severo, y comenta lo que sucede en otros pacientes con AV como por ejemplo, aquellos que sufren el síndrome de Charles Bonnet (AV y ceguera). Estas regiones corticales posteriores son probablemente lugares de mediación para las AV complejas en la DCL (Mandford et al., 1998). Howard (Howard et al., 1997) describió en un estudio con RM funcional y foto-estimulación una limitada activación del córtex estriado en pacientes con DCL durante las AV, sugiriendo una participación del córtex visual primario en la génesis de AV en pacientes con DCL.

Imamura (Imamura et al., 1999) en estudios mediante PET compara el metabolismo regional de la glucosa en tres grupos de pacientes: DCL con AV, DCL sin AV y un grupo EA sin AV. Estos autores encontraron que el metabolismo regional fue significativamente más bajo en los dos grupos DCL que en el grupo EA en áreas visuales primarias, corteza temporal posterior y parietal, y áreas laterales de asociación occipital. El hipometabolismo en las áreas temporales posteriores derechas y parietales estuvo significativamente más conservado en los DCL con AV que en los DCL sin AV. Los autores plantean que el hipometabolismo en el córtex primario visual y el relativamente preservado metabolismo en el córtex de asociación temporo-parietal derecho pueden estar asociados con las AV en DCL.

En un estudio reciente (Pernecky et al., 2008a) los autores tratan de identificar el patrón de hipometabolismo en pacientes con DCL y AV (14 con, 7 sin, y 16 controles normales). Las regiones hipometabólicas fueron más extensas en el grupo con AV que en el grupo sin ellas. El grupo con AV presentaba una deficiencia metabólica significativa en la conjunción occipito-temporal derecha y el giro medial frontal derecho. Concluyen que son las áreas visuales de asociación y no las áreas visuales primarias las implicadas en el proceso alucinatorio.

Harding (Harding, 2001, 2002) encuentra una mayor densidad de cuerpos de Lewy a nivel de amígdala y parahipocampo en los pacientes con DCL y AV, pero la distribución cortical (frontal, cíngulo anterior, corteza temporal inferior) fue similar en ambos grupos (con y sin alucinaciones). En estos estudios se relacionan las AV con la densidad de los cuerpos de Lewy en la amígdala y el área parahipocampal y también implican a las áreas inferiores del lóbulo temporal en las experiencias alucinatorias visuales tempranas. Por el contrario, Gómez-Tortosa (Gómez-Tortosa et al., 1999) no encuentra diferencias en la densidad de cuerpos de Lewy entre pacientes con o sin alucinaciones.

Un reciente estudio de Whitwell (Whitwell et al., 2007) con morfometría voxel (*Voxel-based morphometry*) demuestra que en los pacientes con DCL la atrofia cortical es muy escasa con un patrón característico de atrofia en tegmento mesencefálico, hipotálamo y sustancia innominada y preservación del córtex temporoparietal y de hipocampo. Estos datos sugieren que posiblemente la fisiopatología de las AV es compleja y no está determinada por un sustrato anatómico preciso. La disfunción de sistemas colinérgicos, serotoninérgicos y noradrenérgicos, posiblemente por afectación de núcleos del tegmento mesencefálico, hipotálamo y sustancia innominada actuando sobre áreas de proyección presumiblemente alteradas, podría ser la causa de las mismas

Que la atrofia y/o la hipofunción del córtex occipital no sea suficiente como causa de las AV se apoya también en el hecho de que en la atrofia cortical posterior o variante posterior de la enfermedad de Alzheimer, en la que la atrofia cortical parieto-occipital es manifiesta, las AV no son frecuentes.

El mecanismo fisiopatológico de las ideas delirantes es mal conocido y no abundan en la literatura trabajos al respecto. En la EA se han relacionado con hipoperfusión en el córtex prefrontal derecho (Staff et al., 2000). Recientemente Pernecky (Pernecky et al., 2008b) comparó un grupo de pacientes con DCL e ideas delirantes con un grupo DCL sin ellas mediante PET (18F-FDG), encontrando un hipometabolismo relativo en el córtex prefrontal del grupo con ideas delirantes. Algunos estudios sugieren que las ideas delirantes estarían relacionadas con una pérdida de actividad colinérgica, en particular una pérdida de la actividad colinérgica

presináptica, que daría lugar a una elevación compensadora de los receptores M1 (Ballard et al., 2000b). El hecho de que los fármacos colinérgicos, que mejoran las ideas delirantes, induzcan una reducción de los receptores M1, apoyaría esta hipótesis (McKeith et al., 2000b).

III. INTERES DEL ESTUDIO, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

1. Interés del estudio.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas son más frecuentes en la DCL que en la EA. Dentro del espectro neuropsiquiátrico, las AV han sido el rasgo más investigado por sus implicaciones diagnósticas, ya que constituyen una de las características centrales de los criterios de consenso del 2005 (McKeith et al., 2005). Las AV son persistentes y recurrentes y de aparición ya en fases tempranas de la enfermedad (McKeith et al., 1992b, 1994; Klatka et al., 1996; Ala et al., 1997).

Su comparación con otras patologías que cursan con alucinaciones y su comportamiento ante determinados fármacos han abierto interesantes líneas de investigación en torno a su naturaleza y patogénesis. Otras modalidades de alucinaciones, especialmente auditivas, son también más frecuentes y precoces en la DCL que en la EA, y si aparecen simultáneamente con las AV, incrementan la probabilidad diagnóstica de DCL (Ballard et al., 1999a, 2001). Por este motivo las alucinaciones auditivas se han contemplado como un elemento de apoyo al diagnóstico (McKeith et al., 2005)

Las ideas delirantes sistematizadas y recurrentes (McKeith et al., 2005) se pueden observar en la DCL desde estadios precoces y constituyen un elemento de apoyo en el diagnóstico. Existen datos sobre su mayor prevalencia con respecto a la EA aunque hay cierta controversia que nuevos estudios deben clarificar. Los falsos reconocimientos son más frecuentes y precoces en la DCL que en la EA (Ballard et al., 1996a; Hirono et al., 1999b).

El diagnóstico diferencial entre DCL y EA tiene gran interés por varios motivos. En primer lugar, como la DCL tiene una evolución y pronóstico diferente de la EA, la información que se le facilite a la familia condicionará la futura planificación respecto al cuidado del paciente. Para una toma de decisiones ajustada a las condiciones reales del paciente, es preciso obtener un diagnóstico certero. Por otra parte y desde el punto de vista terapéutico, el desarrollo de futuros fármacos específicos para la enfermedad hará imperativo un diagnóstico clínico precoz y de alta fiabilidad, al menos mientras no dispongamos de marcadores diagnósticos definitivos para diferenciar ambas entidades. Las alteraciones neuropsiquiátricas, tanto en DCL como en EA, constituye una variable de considerable impacto emocional sobre la familia del paciente con repercusión sobre los niveles de estrés y la capacidad del familiar para manejar la enfermedad.

El buen conocimiento de los aspectos neuropsiquiátricos de la enfermedad y de cada paciente en concreto, adquiere especial importancia de cara al manejo de los síntomas, tanto desde su vertiente farmacológica como desde la intervención no farmacológica, favoreciendo la toma de decisiones terapéuticas más racionales y proporcionadas a la dimensión del problema. Es sabido

que los pacientes con DCL presentan una especial susceptibilidad a los neurolépticos y su uso a la hora de tratar las manifestaciones psicóticas requiere una especial prudencia en la selección del fármaco y su dosificación.

La administración de instrumentos de medida apropiados para evaluar los síntomas neuropsiquiátricos puede optimizar el conocimiento de la enfermedad y su repercusión sobre los cuidadores. Tengamos en cuenta que las condiciones que la enfermedad crea en los cuidadores revierten directamente sobre la calidad del cuidado y finalmente sobre la calidad de vida de paciente y familia. Una buena terapéutica farmacológica o una afortunada intervención no farmacológica pueden propiciar un marco terapéutico ajustado y eficaz. Este es uno de los objetivos de nuestro estudio.

La depresión, apatía, ansiedad, irritabilidad, euforia, desinhibición, agitación y conducta motora aberrante han sido síntomas menos estudiados y son necesarias nuevas investigaciones que valoren estos síntomas de modo simultáneo para conocer los perfiles de desarrollo y las posibles relaciones entre ellos.

Con frecuencia el meta-análisis de los estudios neuropsiquiátricos publicados resulta imposible de realizar porque se utilizan metodologías diferentes, se adolece de unificación en los instrumentos de medida y a veces se utilizan muestras pequeñas de escasa potencia, gran variabilidad y dificultad para la generalización de resultados. Los estudios retrospectivos plantean el problema de la pérdida de información debida a la falta de intencionalidad en la recogida de los datos. Por todo ello es importante generar estudios replicables, con amplias muestras comparables, evaluadas con instrumentos de medida estandarizados y utilizando definiciones consensuadas de cada trastorno. Estimular el uso de escalas específicas para la evaluación de estos trastornos probablemente revertirá en un beneficio general del conocimiento científico, la práctica clínica y la calidad asistencial.

Los estudios neuropsiquiátricos rigurosos pueden contribuir al diagnóstico precoz de la enfermedad, orientar acerca del tratamiento a seguir, establecer valor pronóstico y finalmente, mejorar el conocimiento de la patogenia de la enfermedad.

Desde el punto de vista morfológico, la DCL se caracteriza fundamentalmente por la presencia de cuerpos de Lewy, neuritas de Lewy y pérdida neuronal. Además, con frecuencia se asocian en cantidades evidencias morfológicas propias de la EA (placas seniles y ovillos neurofibrilares). Las AV y los signos parkinsonianos se relacionan con la presencia de cuerpos de Lewy y diferentes estudios han sugerido que la presencia de patología EA concomitante

podría llegar a condicionar el fenotipo de la enfermedad de modo que a mayor prevalencia de lesiones tipo EA, menor expresión de AV y signos parkinsonianos (Lippa et al., 1995). Esto explicaría porqué las formas mixtas de la enfermedad (actualmente denominada variante Lewy de la EA) son clínicamente indistinguibles de la EA (Del Ser., 2001). Parece ser que el genotipo e4 de la APOE podría jugar un papel facilitador en la formación de placas seniles y ovillos neurofibrilares en la EA, aunque todavía no se conoce bien esta influencia (Lippa et al., 1995). La frecuencia de este genotipo en la DCL es muy inferior a la de la EA (Carrillo 2008) y su comportamiento, menos estudiado. En base a estas premisas sería interesante averiguar si los pacientes con DCL y genotipo e4 presentan una menor expresión clínica de alucinaciones.

2. Objetivos.

1. Comparar la frecuencia de aparición de las manifestaciones neuropsiquiátricas en un grupo de pacientes con DCL y un grupo IEA.
2. Describir la composición de las alucinaciones y las ideas delirantes en la DCL y compararla con un grupo EA.
3. Describir las características de las alteraciones conductuales (diferentes de las alucinaciones e ideas delirantes) en la DCL y compararla con un grupo EA.
4. Correlacionar la presencia o ausencia de ideas delirantes y alucinaciones visuales con el grado de deterioro cognitivo, nivel funcional y tiempo de evolución en ambos grupos.
5. Establecer si existe relación entre el alelo e4 y las alucinaciones visuales e ideas delirantes en la DCL.

3. Hipótesis.

1. Las manifestaciones neuropsiquiátricas son un rasgo clínico de mayor prevalencia en la DCL que en la EA.
2. La composición de las alucinaciones e ideas delirantes sigue patrones significativamente diferentes en la DCL y en la EA.
3. La DCL y la EA presentan rasgos conductuales y emocionales significativamente diferentes.
4. La presencia de alelo e4 en el grupo DCL correlaciona positivamente con la menor presencia de síntomas neuropsiquiátricos (ideas delirantes y alucinaciones visuales).

III. MATERIAL Y MÉTODOS.

1. Características y desarrollo del estudio.

Se trata de un estudio prospectivo, descriptivo, de corte transversal que se ha llevado a cabo durante los años 2007 y 2008 en la consulta especial de Demencias del Servicio de Neurología del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Tanto la muestra de DCL como EA, fue seleccionada entre los pacientes atendidos en dicha consulta durante este periodo. El lugar en el que se ubica la consulta es el Centro de Diagnóstico y Tratamiento del Hospital Universitario Virgen del Rocío y todos los estudios fueron aplicados en horario de mañana.

La selección de los pacientes fue realizada por el neurólogo responsable de la consulta, las pruebas analíticas se realizaron en los laboratorios del Hospital Virgen del Rocío y en su sección de Inmunología. Las pruebas de neuroimagen se realizaron en los servicios de Radiología y Medicina Nuclear del mismo Hospital. La evaluación neuropsiquiátrica y neuropsicológica fue realizada por una neuropsicóloga (autora de esta tesis) en una única sesión en la consulta de Neuropsicología de la Unidad de Demencias. El estudio se llevó a cabo con la aprobación del Comité Ético del HH UU Virgen del Rocío, y todos los pacientes prestaron su consentimiento informado.

2. Cálculo de la muestra.

Se calculó que para conseguir una potencia del 80,0% con el objeto de detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula (porcentaje de individuos que presentan EA con alucinaciones visuales es igual al porcentaje de individuos con DCL) mediante una prueba χ^2 bilateral para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es 5%, y asumiendo una diferencia clínicamente relevante del 20% entre el grupo EA y DCL, sería necesario incluir 164 unidades experimentales (82 en el grupo EA y 82 en el grupo DCL). Asumimos una estimación de pérdidas de 2%, por lo que el número de individuos totales se estimó en 161.

3. Pacientes.

La muestra está constituida por 165 pacientes (83 con DCL, 82 con EA). Se incluyeron pacientes con diagnóstico de DCL probable y EA probable que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Para el cálculo de la APOE se aportaron además un grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson sin demencia (N=112) (criterios clínicos del Brain Bank) y otro de controles normales (N=80). El grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson presentaba una media de edad de 65.72 ± 9.96 , con un 41% de mujeres en su composición. El grupo control presentaba una media de edad de 70.8 ± 7.8 con un porcentaje de mujeres del 64%.

Criterios de inclusión:

Para el grupo de estudio DCL:

Cumplir criterios diagnósticos de DCL probable. Para el diagnóstico de DCL probable se siguieron los criterios de consenso del 2005 (McKeith et al 2005). En el grupo de DCL se exigió como requisito imprescindible para la inclusión en la muestra que el estudio de transportadores de dopamina (SPECT FP-CIT) fuera patológico, por su reconocido valor diferencial con el EA.

Para el grupo de estudio EA:

Cumplir criterios diagnósticos de EA probable según los criterios del NINCDS-ADRDA (McKhann G et al, 1984).

Criterios de exclusión:

Fueron excluidos todos aquellos pacientes que presentaran alguna de las siguientes condiciones:

- Alguna patología conocida que afecte al sistema nervioso central.
- Antecedentes relevantes de patología vascular cerebral con o sin secuelas. Ictus previo o lesiones vasculares en la neuroimagen capaces de originar deterioro cognitivo.
- Enfermedad sistémica grave.
- Alcoholismo o adicción a drogas previos.
- Antecedentes psiquiátricos que antecederan con años la aparición de la demencia.
- No fueran susceptibles, por cualquier causa, de someterse a la batería de pruebas pertinente.

4. Datos clínicos.

De todos los pacientes se recogieron los siguientes datos clínicos:

- Datos personales y demográficos: nombre y apellidos, edad, sexo, nivel de estudios y profesión.
- Historia clínica que incluye antecedentes personales y familiares, fecha de inicio de los síntomas y tratamientos, presencia o no de alucinaciones, ideas delirantes, fluctuaciones cognitivas, cuadros confusionales, sensibilidad a los neurolépticos, síncope, caídas y trastornos del sueño REM.
- Exploración neurológica.

5. Materiales.

Pruebas complementarias.

Se realizó a todos los pacientes un estudio bioquímico y hematológico estándar y determinación de niveles plasmáticos de vitamina B12, Fólico, función tiroidea y genotipo APOE.

El estudio del genotipo APOE se obtuvo en todos los casos en una muestra sanguínea de acuerdo a la técnica PCR modificada de Wenham.

Las pruebas de neuroimagen consistieron en:

- TAC y/o RMN de cráneo
- SPECT HMPAO
- En los pacientes con DCL se realizó además SPECT con FP-CIT para estudio de transportadores de dopamina.

Las imágenes de transportadores de dopamina se obtuvieron mediante la realización de SPECT cerebral tras la administración i.v. de 185 MBq de I – FP-CIT (Datscan. GE Healthcare). La adquisición de las imágenes se realizó entre 3 y 6 horas tras la inyección del radiotrazador. Se utilizó una gammacámara de doble cabezal (Picker Axis) equipada con colimadores fan beam LEHR.

Instrumentos de evaluación neuropsicológica y neuropsiquiátrica.

A todos los pacientes se les aplicaron las siguientes pruebas en orden de obtener una medida de su estado cognitivo general, nivel funcional y condiciones neuropsiquiátricas:

- Miniexamen del estado mental (Minimental State Examination (MMSE)).
- Una batería de exploración neuropsicológica que incluye pruebas de atención, funciones ejecutivas, memoria, lenguaje, praxias y funciones visuoespaciales.

- Inventario de las actividades de la vida diaria en la demencia (Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia (IDDD)).
- The Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's Disease (CUSPAD).
- Inventario neuropsiquiátrico (Neuropsychiatric Inventory (NPI)).

Tanto el MMSE como los tres cuestionarios (IDDD, CUSPAD y NPI) fueron administrados en la misma sesión. Para el IDDD, CUSPAD y NPI se contó con la ayuda de un informador, generalmente el familiar o cuidador principal, aunque las alucinaciones visuales fueron descritas por el propio paciente en la mayoría de los casos. Se registraron los síntomas neuropsiquiátricos experimentados durante el último mes previo a la evaluación. Las definiciones que se utilizaron para cada síntoma son las recomendadas por el DSM-IV-TR. En el caso de los síntomas que no son descritos por el manual, se han aplicado las definiciones propuestas por otros autores (consultar capítulo II).

Miniexamen del estado mental (Minimental State Examination (MMSE)) (Folstein et al., 1975).

Es un test de evaluación rápida de las funciones cognitivas. Fue elaborado por Folstein (Folstein et al., 1975) y en los años posteriores se convirtió en el test de examen rápido de funciones cognitivas más utilizado a nivel mundial, aplicándose indistintamente como test de cribado o como medición de funciones cognitivas globales tanto en ensayos clínicos y estudios epidemiológicos como en la práctica clínica diaria. Existen dos versiones, una de 30 puntos y otra de 35. La de 30 puntos está constituida por una serie de preguntas sobre orientación temporo-espacial, memoria, atención, cálculo, recuerdo, lenguaje y praxis. En la versión de 35, a los ítems ya mencionados se añaden uno de dígitos y otro de abstracción.

Fue traducido y adaptado para población española por Lobo (Lobo et al., 1979, 1980) y posteriormente adaptado a población geriátrica (Lobo et al., 1999). Esta versión ha demostrado poseer la misma validez y fiabilidad que la descrita por los autores originales y otros en diferentes países (Anthony et al., 1982; Tombaugh et al., 1992). El punto de corte recomendado es de 22/23, aunque existe una baremación ajustada a edad y nivel cultural para la población española. Esta traducción en su versión de 30 ítems es la que se ha utilizado para nuestro estudio.

Inventario de las actividades de la vida diaria en la demencia (Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia (IDDD)) (Teunisse et al., 1991).

Es una escala de valoración funcional de las actividades de la vida diaria. Está constituido por 33 ítems, 16 dirigidos a recabar información sobre actividades básicas y 17 sobre actividades complejas. Cada uno de estos ítems se puntúa en una escala de uno a tres, donde uno significa total independencia en la actividad y tres la necesidad del sujeto de una asistencia continuada en la misma. Con este instrumento se pueden detectar signos tempranos de dependencia a través del deterioro de las actividades complejas y también valorar el estadio de los pacientes que ya están en situaciones de demencia moderada a grave a través del decline de las actividades básicas. Fue traducida y adaptada a población española por Bohm (Bohm et al., 1998) y esta es la versión que hemos utilizado en el presente trabajo.

The Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's Disease (CUSPAD) (Denevand et al., 1992).

Es una escala semiestructurada que se administra a un informador fiable como un familiar o cuidador principal del paciente. Fue ideada como instrumento de screening en la psicopatología asociada a la EA y se refiere a los síntomas experimentados por el paciente durante el último mes. Las preguntas son relativas a las ideas delirantes, alucinaciones, alteraciones del comportamiento y depresión. La primera pregunta para cada tipo de idea delirante es de respuesta dicotómica (sí/no). En el caso de que la respuesta resulte afirmativa, se procede a administrar dos preguntas adicionales: si el delirio es persistente/transitorio y si el paciente acepta la verdad al ser corregido o no. Se considera persistente una frecuencia superior a tres veces semanales y transitoria si es menor. Los tipos de ideas delirantes que se contemplan en la escala son de tipo paranoide, de abandono, somáticos y de reconocimiento. Existe un ítem de respuesta abierta destinado a otro tipo de delirios que no se mencionen en el instrumento. Con respecto a las alucinaciones, si se confirma la presencia, se pregunta si la experiencia es "nítida" o "vaga". Las ilusiones se valoran de idéntica manera.

Las alteraciones del comportamiento están representadas a través de los ítems de vagabundeo, agresión verbal o física, agitación y empeoramiento de los síntomas a la caída del sol. Todos ellos se valoran como presente/ausente. En el caso de la agresión física existen dos posibilidades de respuesta positiva: conducta intimidatoria y violencia física.

Los ítems del apartado depresión son tristeza, dificultades para dormir y cambios de apetito. Todos ellos se puntúan de 0 a 4 en función de la frecuencia o severidad de los síntomas.

Aún no está adaptada a población española y la traducción utilizada en el presente trabajo es propia. En último lugar, hemos añadido un anexo elaborado específicamente para el desarrollo de este trabajo que fue de obligada cumplimentación en caso de que existieran alucinaciones. Se valora cada ítem como presente/ausente (sí/no) y están relacionados con la sensación de angustia, la modalidad sensorial de la alucinación, la composición y el momento de aparición.

Inventario neuropsiquiátrico (Neuropsychiatric Inventory (NPI) (Cummings et al., 1994).

Es una escala de valoración neuropsiquiátrica en demencias que se administra a un informador fiable que tenga contacto diario con el paciente. Se registran los síntomas sufridos por el paciente durante el último mes previo a la entrevista. Mide la presencia, frecuencia y gravedad de los siguientes síntomas: delirios, alucinaciones, agitación/agresividad, depresión/disforia, ansiedad, euforia, apatía/indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad y actividad motora aberrante. Estos síntomas fueron seleccionados por los autores originales por ser comunes en las diferentes demencias y ser capaces de poseer valor diagnóstico al distinguir entre diferentes perfiles. Una versión posterior introdujo dos nuevos ítems (sueño/conductas nocturnas, apetito y hábitos alimenticios) pero para el presente trabajo hemos utilizado la versión original de 10 ítems (Cummings et al., 1994) en su traducción y adaptación a población española (Vilalta-Franch et al., 1999).

Cada uno de los ítems se evalúa realizando una pregunta general sobre la presencia de la conducta a valorar (suele ser un ejemplo de dicha conducta). Si la respuesta es afirmativa, se procede a administrar una serie de cuestiones complementarias destinadas a ampliar la información. A continuación se pregunta por la frecuencia de aparición de tal comportamiento. Las posibilidades de respuesta son: 1=menos de una vez por semana, 2=una vez por semana, 3=varias veces a la semana pero no diariamente y 4=diariamente. También se pregunta por la gravedad: 1=leve, 2=moderado y 3=severo.

Las variables de este instrumento se refieren a síntomas y no a diagnósticos clínicos, de modo que en adelante cuando mencionemos, por ejemplo, el ítem “depresión” estaremos haciendo alusión a síntomas depresivos y no a diagnósticos clínicos. Procederemos del mismo modo con los demás ítems.

Tanto para la administración de la CUSPAD como del NPI se ha utilizado también el testimonio del paciente para complementar el del familiar, siempre que este haya podido ofrecer una descripción clara de las experiencias alucinatorias o delirantes. Habitualmente se recurre al informador porque los pacientes no recuerdan su comportamiento pasado, no comprenden las

preguntas del examinador o no reúnen unas condiciones intelectuales que inviten a confiar en sus respuestas. Pero en el caso de los pacientes con DCL hemos observado que estas situaciones son poco frecuentes, siendo el propio paciente quien explica y describe con detalle sus propias experiencias en numerosas ocasiones.

6. Variables.

Las variables que se contemplaron para el cómputo de datos fueron las siguientes:

- Edad
- Sexo
- Años de escolarización
- APOE
- Fecha de evaluación
- Fecha de inicio de los síntomas
- Fecha de nacimiento
- Diagnóstico
- Fecha de la primera alucinación
- Fecha de la primera idea delirante
- MMSE
- IDDD

- NPI:
 - presencia de delirios
 - frecuencia de delirios
 - gravedad de delirios
 - frecuencia por gravedad de delirios
 - presencia de alucinaciones
 - frecuencia de alucinaciones
 - gravedad de alucinaciones
 - frecuencia por gravedad de alucinaciones
 - presencia de agresividad
 - frecuencia de agresividad

- gravedad de agresividad
- frecuencia por gravedad e agresividad
- presencia de ansiedad
- frecuencia de ansiedad
- gravedad de ansiedad
- frecuencia por gravedad de ansiedad
- presencia de euforia
- frecuencia de euforia
- gravedad de euforia
- frecuencia por gravedad de euforia
- presencia de apatía
- frecuencia de apatía
- gravedad de apatía
- frecuencia por gravedad de apatía
- presencia de desinhibición
- frecuencia de desinhibición
- gravedad de desinhibición
- frecuencia por gravedad de desinhibición
- presencia de irritabilidad
- frecuencia de irritabilidad
- gravedad de irritabilidad

- frecuencia por gravedad de irritabilidad
- presencia de conducta motora aberrante
- frecuencia de conducta motora aberrante
- gravedad de conducta motora aberrante
- frecuencia por gravedad de conducta motora aberrante

- CUSPAD:

- Ideas extrañas
- Sospecha de infidelidad
- Otras sospechas infundadas
- Sospecha de abandono
- Sospecha de enfermedad física
- Cree que hay gente en casa cuando no es así
- Se mira al espejo y cree que es otra persona
- Errores de reconocimiento
- Su casa no es su casa
- Cree que los personajes de la televisión son reales
- Otro tipo de ideas extrañas
- Alucinaciones visuales
- Alucinaciones auditivas
- Alucinaciones olfativas

- Alucinaciones táctiles
- Otro tipo de alucinación
- Ilusiones
- Deambulación
- Ataque verbal
- Intimidación
- Agitación
- Confusión tarde/noche
- Tristeza/depresión
- Dificultades para dormir
- Cambio de apetito

- ANEXO ALUCINACIONES

- Percepción de realidad
- Sensación de angustia
- Tipo de alucinación
- Hora de aparición

7. Método estadístico.

Las variables cualitativas fueron indicadas en frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas que siguieron una distribución normal (tras la aplicación del test de Kolmagrov-Smirnov ($n < 50$) se vieron expresadas mediante media y desviación estándar ($X \pm SD$) y las que no siguieron tal distribución, mediante mediana y rango intercuartílico (P50 [P25 - P75]).

Para las variables cualitativas se aplicó una comprobación de los grupos de estudio mediante test χ^2 o el test exacto de Fischer. La comparación de las variables cuantitativas según los dos grupos de estudio fue efectuada mediante la t- Student para muestras independientes o U-Mann-Whitney (dependiendo de si seguían o no una distribución normal).

El nivel de significación estadística fue establecido en $p < 0.05$ para todos los tests. La imputación de los datos para su manejo estadístico se realizó en ACCES y todos los análisis de los resultados fueron obtenidos con el software SPSS 16. El estudio estadístico fue llevado a cabo con la ayuda de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

V. RESULTADOS.

1. Datos demográficos y clínicos.

La muestra final quedó constituida por 83 DCL y 82 EA. En la tabla I aparecen los datos demográficos y clínicos de los dos grupos de pacientes que conforman la muestra. La media de edad para el grupo de estudio DCL fue de 77.51 ± 5.6 años y la media de tiempo de evolución (desde el inicio de los síntomas hasta el momento de la exploración) expresada en percentiles fue de 29 [20-48] meses. La media de edad fue significativamente superior en el grupo DCL que en el EA ($p=0.001$). El tiempo de evolución fue similar en ambos grupos.

El nivel cultural de los pacientes se distribuyó en cinco grados: analfabetismo funcional=0, leer/escribir=1, EGB=2, BUP=3 y Universidad=4. Un 57% sabía leer y escribir, un 10.8% eran analfabetos funcionales, un 15.7% EBG, un 10.8% BUP y un 9.6% tenía estudios universitarios. El nivel educativo fue similar en ambos grupos.

El porcentaje de mujeres en el grupo DCL fue del 47%. Se observó un número de mujeres significativamente menor en el grupo DCL con respecto al grupo EA ($p=0.034$).

En el grupo DCL la media del MMSE fue de 17.37 ± 6.3 y la del IDDD 49 [38-67]. No hubo diferencias significativas respecto al estado cognitivo global (MMSE) ni funcional (IDDD) entre el grupo de estudio DCL y EA.

A continuación describimos los subgrupos a los que se redujo la muestra para los análisis de las alucinaciones y las ideas delirantes:

1. Subgrupos con alucinaciones o ideas delirantes:

Este es el subgrupo muestral formado por aquellos sujetos que presentaban al menos una de estas dos manifestaciones (ver tabla II). 52 (62.65%) de los 83 DCL presentaba algún tipo de alucinación o idea delirante. De estos, 29 sujetos (55.7%) presentaban ambas simultáneamente. En el grupo EA, 32 de los 82 pacientes (39.02%) presentaban alguna de las dos manifestaciones y de ellos, tan solo 5 sujetos (15.6%) presentaban alucinaciones e ideas delirantes simultáneamente. El grupo con DCL presentaba una frecuencia significativamente mayor en la simultaneidad de las alucinaciones y las ideas delirantes que el grupo EA ($p<0.001$).

2. Subgrupos con alucinaciones:

En la tabla III se muestran las características demográficas y clínicas del grupo con alucinaciones. Contrariamente al resto de subgrupos no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables demográficas y clínicas (edad, tiempo de evolución, sexo, MMSE e IDDD) entre el grupo DCL y EA. Un total de 42 (50.6%) pacientes con DCL presentaban alucinaciones frente a 10 (12.19%) del grupo EA. Esta diferencia era significativa estadísticamente ($p=0.001$).

3. Subgrupos con ideas delirantes:

En este subgrupo (tabla IV) se recuperan las diferencias significativas en relación a edad y sexo de la muestra general y ausentes en el subgrupo con alucinaciones. 39 (46.98%) de los 83 pacientes con DCL presentaban ideas delirantes frente a 27 (32.92%) del grupo control EA. Se encontró diferencia significativa ($p=0.046$).

2. Frecuencia de aparición de las manifestaciones neuropsiquiátricas y sus características.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas valoradas como tales en este trabajo han sido las recogidas por el NPI (Cummings et al., 1994): ideas delirantes, alucinaciones, agitación/agresividad, depresión/disforia, ansiedad, euforia/júbilo, apatía/indiferencia, desinhibición, irritabilidad/labilidad y conducta motora anómala.

De los 83 pacientes con DCL que constituían la muestra, 73 (87.9%) presentaban algún tipo de alteración neuropsiquiátrica y 10 (12.1%) no presentaban ninguna. En el grupo EA el porcentaje de pacientes que presentaban al menos un tipo de alteración era del 89.02% frente a un 13.42% que no sufrían ningún tipo de alteración. No había diferencias significativas entre DCL y EA.

Los síntomas neuropsiquiátricos (tabla V) más frecuentes en el grupo de estudio DCL fueron la depresión (65.8%) y apatía (65.8%), seguidas de alucinaciones (57.5%), ideas delirantes (53.4%) e irritabilidad (52.1%). Se encontraron diferencias significativas a favor del grupo DCL en las ideas delirantes ($p=0.046$) y alucinaciones ($p=0.001$). A favor del grupo EA se encontró diferencia significativa en la desinhibición ($p=0.025$) e irritabilidad ($p=0.027$). No hubo diferencias para el resto de variables.

A continuación presentamos los resultados relativos a la frecuencia y gravedad de los síntomas registradas por el NPI. Al comparar los grupos hemos encontrado diferencias en numerosos puntos que describimos en las líneas siguientes pero no se aplicó ningún test estadístico al tratarse de pocos casos. En la tabla VI se representan los valores de frecuencia (recurrencia) de aparición de cada una de las variables neuropsiquiátricas en el grupo DCL y EA. Con respecto a las ideas delirantes, un 41% de los DCL que las sufren las presentan a diario, frente a un 25.9% de EA. En el 51.9% del grupo EA, la frecuencia de las ideas delirantes es menos de una vez por semana. El 33.3% del grupo DCL refiere una frecuencia de aparición de las alucinaciones a diario y un 23.8% menos de una vez por semana, mientras que en el grupo control EA hay un 70% de los pacientes que las presenta menos de una vez por semana y ninguno de ellos las presenta a diario.

La agitación es frecuente que aparezca en el grupo DCL con una frecuencia de una vez por semana (38.9%) o varias veces a la semana (33.3%) y menos frecuente que aparezca a diario (16.7%) pero en el grupo EA encontramos que un 42.1% de los pacientes la sufren cada día.

Un 34.7% de los pacientes con DCL experimentan sintomatología depresiva a diario y un 28.6% la experimentan menos de una vez por semana, frente a un 40.4% de los pacientes con EA que la padecen a diario y un 34.7% menos de una vez por semana.

La ansiedad es una variable cuya frecuencia de aparición es similar en ambos grupos, con un 38.2% de los DCL que la sufren cada día frente a un 37.1% de los EA en la misma situación.

No hubo en nuestra serie ningún sujeto con DCL que presentara síntomas de euforia. En el grupo EA hallamos tres, de los cuales uno presentaba estos síntomas a diario (33.3%), otro una vez a la semana (33.3%) y otro a diario (33.3%).

Un 50% del grupo DCL tenía apatía a diario frente a un 60% en el grupo EA.

Solo encontramos tres pacientes con DCL y desinhibición. De ellos, uno la presentaba menos de una vez por semana (33.3%), otro una vez a la semana (33.3%) y otro varias veces a la semana (33.3%). Ninguno la sufría a diario. Por el contrario, en el grupo EA, un 27.3% la presentaba a diario.

La irritabilidad está presente una vez por semana en el 42.1% de DCL. En EA está presente a diario en el 54.9% de la muestra. La conducta motora aberrante, aunque no es un signo muy prevalente en nuestra serie, cuando aparece es altamente recurrente en ambos grupos.

En un 43.6% de los DCL las ideas delirantes son calificadas de leves por el informador, frente a un 74.1% de los EA en la misma condición (tabla VII). En el grupo DCL el resto de la distribución se sitúa equitativamente en las dos calificaciones restantes (grave y moderada).

Las alucinaciones son consideradas graves por un 14.3% del grupo DCL, moderadas por un 28.6% y leves por un 57.1%. Ninguno de los informadores del grupo EA las considera graves y el 90% consideran que estas experiencias son leves. Los signos depresivos son considerados entre leves y moderados por la mayor parte de los participantes de ambos grupos. La ansiedad es considerada más grave por el grupo DCL que por el EA, con un 26.5% frente a un 8.6% respectivamente. La variable euforia no es comparable por ser inexistente en el grupo DCL y se ordena de leve a moderada en el grupo EA sin que en ningún caso se consideren graves. La apatía presenta gravedad similar en ambos grupos, agrupándose los mayores porcentajes en torno a la categoría moderada. La gravedad de la desinhibición no es comparable por no presentar frecuencias suficientes en el grupo DCL, pero en la EA en ningún caso se considera grave. La irritabilidad es considerada como leve por un 65.7% de los informadores del grupo DCL y moderada por un 52.9% del grupo EA. La conducta motora aberrante fue considerada moderada por un 62.5% de los DCL que la sufrían y leve por un 60% de los EA.

3. Composición de las ideas delirantes y alucinaciones.

Ideas delirantes.

Las ideas delirantes se categorizaron en función a los cinco tipos que recoge la escala CUSPAD: paranoides, de abandono, somáticos, de reconocimiento y otros. El tipo de delirio más frecuente en el grupo DCL es el de reconocimiento (89.7%), seguido en frecuencia por el delirio paranoide (53.8%), otros tipos de delirios (20.5%) y finalmente los de abandono (12.8%) y somáticos (10.3%). Se hallaron diferencias significativas entre el grupo DCL y EA para los delirios de reconocimiento ($p < 0.001$). No había diferencias significativas en el resto de delirios entre los grupos, como se puede observar en la tabla VIII. En las tablas IX y X se comparan los valores de los diferentes tipos de delirios paranoides y de reconocimiento respectivamente. La celotipia no es el delirio paranoide más frecuente en la DCL (20.5%), siendo más frecuentes otro tipo de sospechas (48.7%) entre las que hemos registrado:

- suspicacias respecto a los propios hijos o nietos
- temor a ser asesinado
- la convicción de que el yerno le es infiel a la hija
- delirios de robo
- que todo el mundo le miente
- de envenenamiento.

Uno de los pacientes presentaba un delirio de espionaje bien estructurado y llegó a desmontar los enchufes de la casa buscando grabadoras y cintas. Otra creía que los vecinos la veían a través de la pared y hablaba en susurros para que no la oyeran, de hecho, se negó a salir a la calle acompañada de sus hijos por el temor a que los vecinos la criticaran por ir con hombres. Otro de los pacientes desarrolló ideas obsesivas respecto al temor de hacer daño a sus seres queridos. Otra paciente decía que cada noche el marido se levantaba y cambiaba las habitaciones y los muebles de sitio.

El delirio de reconocimiento más frecuente en el grupo DCL es el de creer que su casa no es su casa (64.1%), seguido de la creencia de que hay gente en casa (48.7%), de los errores de reconocimiento (46.2%), creer que los personajes de la televisión son reales (28.2%) y el no reconocerse en el espejo (5.1%). Dentro de los delirios de reconocimiento, creer que hay gente en casa cuando no es así y que su casa no es su casa, mostraron un valor diferencial significativo entre ambos grupos a favor del grupo de estudio DCL ($p = 0.001$) para ambos casos.

Alucinaciones

Los tipos de alucinaciones más frecuentes en el grupo DCL son las alucinaciones visuales (95.2%), seguido de las auditivas (40.5%), olfativas (7.1%) y táctiles (7.1%) (tablas XI, XII, XIII). Un 23.8% tenían ilusiones (tablas XI, XII y XVI). En las alucinaciones visuales, la visión más frecuente en la DCL es la de personas (80%), seguida de animales (55%) y sombras (7.5%). El 32.5% de las visiones son otro tipo de imágenes: ver sangre en la cabeza de otra persona, letreros que no existen colgando por la casa, una gotera blanca de la que caen gotas que empapan el suelo, fuego, flores, los útiles de costura en las manos mientras se desarrolla una gesticulación como si estuviera cosiendo (incluso enhebrando), tierra, charcos de sangre y agua, una puerta falsa tras la nevera y numerosos objetos identificables dando vueltas en el techo. Las personas que aparecen en las alucinaciones suelen ser adultos o niños, a veces familiares que han fallecido, haciendo cosas o inmóviles. Uno de los pacientes veía multitudes pasando a su lado, otro a un grupo de la guardia civil disparándole, otro percibía figuras extrañas similares a muñecos que se movían y hablaban a su alrededor. Los animales más frecuentes son domésticos como los perros y gatos, e insectos. Con frecuencia ven ratones, hormigas, conejos, pájaros, burros, culebras y cucarachas. Las alucinaciones visuales fueron significativamente más frecuentes en la DCL ($p < 0.001$).

En el grupo DCL las alucinaciones auditivas más frecuente fueron las voces (35.3%) tanto acompañando a una imagen como sin ella y después los ruidos (23.5%) como llamadas a la puerta inexistentes o ruidos inespecíficos de pisos que solo el paciente oye. Las alucinaciones olfativas que hemos registrado en el grupo DCL son olor a tabaco, a basura, a quemado y a podrido. Las táctiles son siempre sensación de que algún insecto corretea sobre la piel o bajo ella. Hay diferencias significativas en la presencia de alucinaciones auditivas entre DCL y EA a favor del la DCL ($p = 0.021$).

Un 87.5% de los DCL consideran estas alucinaciones reales y a un 40% le producen angustia. En un 10% de los casos estas experiencias aparecen por la mañana, en un 12.5% por la tarde y en un 25% por la noche. El 50% de los pacientes las presentan a cualquier hora. No se encontraron diferencias entre DCL y EA para estas variables

4. Relación de las alteraciones neuropsiquiátricas con el grado de deterioro cognitivo (MMSE), nivel funcional (IDDD) y tiempo de evolución.

MMSE

La relación entre las alteraciones neuropsiquiátricas y el grado de deterioro cognitivo se puede ver en la tabla XIV.

La muestra se distribuyó en tres grupos en función del grado de deterioro. Se contempló el tramo de 20-30 como un grado de deterioro leve, de 10-19 como moderado y de 0-9 como severo.

En el primer tramo (MMSE=20-30), la variable que predomina para el grupo DCL es la depresión, presente en 63.6% de los pacientes. Hallamos diferencias significativas entre DCL y EA en la presencia de alucinaciones a favor del grupo DCL ($p=0.015$). No se encontraron diferencias reseñables en ninguna otra de las variables para este tramo.

En el segundo tramo (MMSE=10-19), la variable predominante para el grupo DCL fue la apatía (65.8%), seguida de la depresión (52.6%). Las ideas delirantes fueron más frecuentes en la DCL que en la EA ($p=0.011$) y también las alucinaciones ($p<0.001$). La depresión fue significativamente más frecuente en el grupo EA ($p=0.021$).

En el último tramo (MMSE=0-9), el grupo DCL presentó como variables predominantes las ideas delirantes (81.8%) y las alucinaciones (81.8%). Se encontró diferencia significativa entre ambos grupos para las alucinaciones a favor del grupo DCL ($p=0.010$).

Sí se encontró relación entre las AV y el MMSE para el grupo DCL. Los que tienen AV tienden a tener un MMSE menor. También se encontró relación entre las ideas delirantes y el MMSE para este grupo DCL pues los que tienen ideas delirantes presentan un MMSE más bajo.

Para el grupo EA no se encontró relación entre AV y MMSE pero sí entre ID y MMSE. Los EA que tenían ID tenían un MMSE más bajo.

IDDD

En la tabla XV se detallan los datos que relacionan IDDD (actividades de la vida diaria) con manifestaciones neuropsiquiátricas. Se establecieron de nuevo tres tramos. En el primero se situaron los pacientes con IDDD entre 33-50, en el segundo los pacientes entre 51-70 y en el tercero los pacientes entre 71-99, siendo 33 equivalente a un grado total de independencia y 99 a uno total de dependencia.

En el grupo entre 33-50, el de mayor capacidad funcional, la variable predominante en el grupo DCL fue la depresión (63%). Se encontraron diferencias significativas a favor del DCL en las alucinaciones ($p < 0.001$) y a favor de la EA en desinhibición ($p = 0.034$) e irritabilidad ($p = 0.045$).

En el tramo de 51-70 la variable predominante en el grupo DCL fue la apatía (82.4%), seguida de la depresión (52.9%). Obtuvimos diferencias significativas a favor del grupo EA en las variables ansiedad ($p = 0.031$) e irritabilidad ($p = 0.015$). Los resultados fueron similares en ambos grupos para el resto de variables.

En el último tramo de 71-99 las variables predominantes para nuestro grupo de estudio resultaron ser las ideas delirantes (84.2%) y las alucinaciones (84.2%). Las alucinaciones presentan una diferencia significativa con respecto al grupo EA a favor del grupo DCL ($p = 0.007$).

Se encontró relación entre las AV y el IDDD para el grupo DCL. Los que presentaban alucinaciones tenían valores superiores de IDDD en ambos grupos. Las ID también guardan relación con el IDDD. A mayor IDDD, mayor frecuencia de ID en ambos grupos.

En el grupo EA no se encuentra relación entre las AV y el IDDD. Sí hay relación entre IDDD e ID.

Tiempo de Evolución

En la tabla XVI (ver numeración) analizamos la relación entre la presencia de cada variable y el tiempo de evolución de la enfermedad. Como en las tablas anteriores, se establecieron tramos arbitrarios, cinco en este caso. Se puede observar que en el primer tramo se sitúan los pacientes que llevan de 0-2 años de evolución, de 2-4 el segundo y así consecutivamente de dos en dos hasta más de 8.

En el tramo con menor tiempo de evolución, de 0-4 años, la variable prevalente para el grupo DCL es la depresión (56.7%). Encontramos diferencias significativas en las alucinaciones a favor del grupo DCL ($p = 0.020$) y en depresión a favor del grupo EA ($p = 0.036$).

En el siguiente tramo, de 2 a 4 años, las variables prevalentes en el grupo DCL fueron depresión y apatía, ambas con un 60.7%. Hubo diferencias significativas con respecto al grupo EA en las variables ideas delirantes ($p = 0.023$) y alucinaciones ($p = 0.01$) a favor del grupo DCL.

En el tramo de 4 a 6 años, alucinaciones (42.9%), depresión (42.9%), apatía (42.9%) e irritabilidad (42.9%) son las variables más características en el grupo DCL. Las ideas delirantes son más prevalentes en la EA ($p = 0.023$) mientras las alucinaciones permanecen invariablemente a favor de DCL ($p = 0.047$).

En el tramo de 6-8 años las ideas delirantes (87.5%) son la manifestación más prevalente en el grupo DCL, seguidas de alucinaciones (62.5%) y depresión (62.5%). No hay diferencias significativas entre ambos grupos.

En el último tramo las variables más prevalentes en el grupo DCL son la ideas delirantes (100%) y la apatía (100%), seguidas de la ansiedad (80%). Hay diferencia significativa con la EA respecto a las ideas delirantes ($p=0.005$) a favor del grupo DCL.

No se encontró relación entre el tiempo de evolución y alucinaciones visuales en la DCL. Sí se encontró relación entre el tiempo de evolución y las ID para la DCL.

Para el grupo EA no hubo relación entre AV y tiempo de evolución ni entre ID y tiempo de evolución.

5. Alelo E4 y manifestaciones neuropsiquiátricas.

En el grupo DCL encontramos una prevalencia del genotipo e3/e3 (67.5%) seguido por el e4/e3 (22.5%). El porcentaje total de alelos e4 para el grupo DCL es del 16.25%, similar aunque algo superior, al de los controles normales y el grupo Parkinson sin demencia, y significativamente inferior al grupo EA ($p=0.036$) (tablas XVII y XVIII).

Las alucinaciones visuales y las ideas delirantes no mostraron ningún grado de relación con la presencia de e4. No se encontró diferencia significativa entre los grupos DCL con y sin alucinaciones visuales e ideas delirantes en relación a la presencia del alelo e4 (tablas XIX y XX).

VI. DISCUSIÓN.

La muestra de pacientes con DCL estudiada constituye una de las más amplias de la literatura procedente de un único centro (todos los pacientes proceden de la consulta de Neurología) y a la que se han aplicado instrumentos uniformes de selección y análisis. Teniendo en cuenta que una de las escalas administradas es semiestructurada, es importante resaltar que la evaluación neuropsiquiátrica ha sido realizada por la misma persona en todas las ocasiones, eliminando así la posible variabilidad interjuez. Todos los DCL de esta serie reunían criterios de DCL probable según los criterios del 2005 (McKeith et al., 2005) y presentaban una disminución de la densidad de transportadores de dopamina en el estriado demostrada mediante SPECT con FP-CIT. Aunque los criterios diagnósticos de DCL probable tienen una elevada especificidad no es infrecuente su confusión con la EA, sobre todo en ausencia de cuadro parkinsoniano. Por otra parte es conocido que en la EA la densidad de transportadores de dopamina es normal, lo que nos permite afirmar que la serie estudiada no está contaminada por casos de EA. Además todos los pacientes han sido sometidos a un seguimiento de al menos un año, lo cual ha permitido descartar aquellos casos que en su evolución mostraran datos sugestivos de otras entidades tales como Parálisis Supranuclear Progresiva o Degeneración Corticobasal y que también pueden presentar SPECT FP-CIT patológico. Aunque trabajos clínicos previos sobre DCL han aportado muestras mayores, éstas procedían de estudios multicéntricos, evaluadas con diferentes instrumentos y diagnosticadas por diferentes especialistas (neurólogos, psiquiatras, geriatras). Con frecuencia en estos trabajos se mezclan DCL posible y probable y carecen de FP-CIT. Las series patológicas, de innegable valor ya que suponen una certeza diagnóstica del 100%, presentan en muchos casos el inconveniente de ser estudios retrospectivos en los que la recogida de las manifestaciones neuropsiquiátricas no está estandarizada y frecuentemente procede de las anotaciones clínicas que se encuentran en la revisión de historias.

En nuestro estudio encontramos un predominio de hombres en el grupo DCL contrariamente a lo que ocurre en la EA donde se observa una mayor frecuencia de mujeres según ya constatan otros autores (Klatka et al., 1996; Ballard et al., 1999a; Stavitsky et al., 2006). La media de edad fue ligeramente superior en el grupo DCL y no hubo diferencias en nivel de deterioro, tiempo de evolución, nivel funcional o cultural.

Los trastornos neuropsiquiátricos, considerados globalmente, fueron igual de frecuentes en la DCL que en la EA, a diferencia de lo que se ha sugerido en anteriores estudios donde se ha descrito una mayor prevalencia de trastornos neuropsiquiátricos en la DCL (Rockwell et al., 2000; Stavitsky et al., 2006; López-Pousa et al., 2007). La frecuencia de alucinaciones visuales

en el grupo DCL doblaba a la de la EA. También las ideas delirantes fueron más frecuentes en la DCL. Además hemos constatado que alucinaciones e ideas delirantes en la DCL con frecuencia se presentan de forma simultánea. Esta simultaneidad de alucinaciones e ideas delirantes es mucho menor en la EA, en base probablemente a la ausencia de alucinaciones en las fases leves y moderadas de la EA. Numerosos estudios previos han constatado una mayor frecuencia de alucinaciones en la DCL con respecto a la EA y otros tipos de demencias (Ballard et al., 1995, 1997, 1999a, 2001, 2004; Klatka et al., 1996; McKeith et al., 1996, 2005; Ala et al., 1997; Engelborgsh et al., 2005; Stavitsky et al., 2006; Tiraboschi et al., 2006) pero los datos respecto a las ideas delirantes son contradictorios porque algunos trabajos encuentran una superior frecuencia de ideas delirantes en la DCL con respecto a la EA (Ballard et al., 1995) mientras que en otros no hay diferencias (Klatka et al., 1996).

En nuestro trabajo, los síntomas neuropsiquiátricos más frecuentes en la DCL fueron la depresión (65.8%) y la apatía (65.8%), seguidos de las alucinaciones (57.5%) y las ideas delirantes (53.4%). Los menos frecuentes fueron la desinhibición (4.1%) y la euforia (0%). En la EA los más frecuentes fueron la depresión (69.9%), la irritabilidad (69.9%), la apatía (68.5%) y la ansiedad (47.9%). La frecuencia de las alucinaciones en la EA fue del 13.7%. Las variables que discriminan DCL de EA son por un lado las alucinaciones e ideas delirantes, mucho más frecuentes en la DCL, y por otro la desinhibición e irritabilidad, significativamente menos frecuentes en la DCL.

Trabajos previos han descrito tasas significativamente altas de ansiedad en la DCL (Rockwell et al., 2000) pero nosotros no podemos confirmar este dato. Aunque en nuestro estudio obtenemos altas tasas de depresión en la DCL, éstas no son significativamente diferentes de las obtenidas en el grupo EA en consonancia con lo expuesto por algunos autores (Rockwell et al., 2000). No obstante nuestras cifras de depresión fueron sensiblemente inferiores a las obtenidas en otros trabajos, donde sí se encontraron diferencias significativas con la EA (Klatka et al., 1996; Ballard et al., 2004). Las explicaciones de esta disparidad de datos se concentran principalmente en la imposibilidad de comparar metodológicamente estos estudios, pues mientras unos utilizan series patológicas retrospectivas y aplican los criterios de depresión del DSM-III, otros se basan en anotaciones clínicas sin estandarizar. En otros trabajos se aplican los criterios de forma retrospectiva y otros utilizan instrumentos validados que examinan síntomas y no síndromes. En algunos trabajos solo se examina un estadio de la enfermedad, en otros las muestras que se comparan no son proporcionadas y en otros, los grupos no están ajustados por nivel de deterioro.

Las tasas de ansiedad de nuestro grupo DCL fueron similares a las referidas por Ballard (Ballard et al., 1999a) tanto en su serie clínica como patológica. Curiosamente con respecto a la desinhibición existe un trabajo (Engelborgsh et al., 2005) que refiere una frecuencia extraordinariamente alta del síntoma en la DCL (65%) pero este dato no ha sido replicado por ningún trabajo posterior.

Hasta la fecha se ha prestado poca atención a los síntomas denominados no psicóticos (aquellos que no son alucinaciones e ideas delirantes) pero es posible que la presencia simultánea de alucinaciones e ideas delirantes, combinada con unas bajas tasas de desinhibición e irritabilidad tenga potencia diagnóstica. Esta es una hipótesis que deberá ser confirmada en estudios posteriores.

Alucinaciones

En nuestro trabajo las alucinaciones son un síntoma más frecuente, más recurrente y persistente en el grupo DCL que en la EA. Estos datos coinciden con estudios previos, donde tanto en series clínicas como patológicas se ha confirmado la alta prevalencia y recurrencia de las alucinaciones en la DCL (McKeith et al., 1992b; Ballard et al., 1999a; Hirono et al., 1999b; Stavitsky et al., 2006; Lopez-Pousa et al., 2007). La frecuencia de alucinaciones de nuestro estudio (57%) es similar a la de otras series (Stavitsky 44% (Stavitsky et al., 2006) y López-Pousa 55% (Lopez-Pousa et al., 2007). Es de destacar que existen pocos trabajos publicados en los que se haya utilizado el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) como instrumento de medida y de estos, en la mayoría se reflejan únicamente la presencia o ausencia de manifestaciones neuropsiquiátricas junto con el valor numérico derivado del producto "frecuencia x gravedad" del NPI, sin evaluar la frecuencia e intensidad de las mismas de modo independiente. En nuestro trabajo sí se valoró de forma independiente frecuencia y gravedad, y esto ha evidenciado que a pesar de su persistencia y recurrencia, más de la mitad de los familiares califican la gravedad de las alucinaciones como leve y solo una minoría como severa. Con las ideas delirantes la valoración es similar, y hay una gran proporción de familiares que tienden a considerarlas leves. Este aspecto de las alucinaciones e ideas delirantes ha sido poco estudiado, y de hecho la literatura adolece de trabajos donde se analicen la frecuencia y gravedad con instrumentos objetivos y estandarizados. Obviamente, el conocimiento de la frecuencia e intensidad de estas manifestaciones en cada caso concreto adquiere gran relevancia a la hora de tomar decisiones terapéuticas y también debería ser tomada en cuenta en los ensayos clínicos.

Las alucinaciones visuales son la variable del estudio que mejor discrimina entre DCL y EA. Estas aparecen en la DCL en estadios precoces de la enfermedad, son persistentes y recurrentes, y en la mitad de los casos ya están presentes en el momento del diagnóstico. Aunque nuestros hallazgos van en la dirección de estudios previos, los porcentajes de frecuencia obtenidos tanto para las alucinaciones auditivas como visuales son algo inferiores a los datos aportados por algunos autores (Ballard et al., 1999a; 2001; Del Ser et al., 2000) y similares a las cifras de otros (Stavitsky et al., 2006; López-Pousa et al., 2007). Las alucinaciones auditivas también presentan capacidad discriminativa con respecto a la EA y raramente aparecen solas pues por lo general lo hacen en sujetos que ya sufren alucinaciones visuales.

No encontramos diferencias significativas entre DCL y EA en la composición de las alucinaciones, horario de presentación, nivel de "insight" en el momento de la experiencia y vivencia angustiosas de las mismas. Sin embargo, en la práctica clínica se percibe claramente que el paciente con alucinaciones es capaz de describirlas, muchas veces con detalle y muchas veces es consciente de la irrealidad de las mismas contrariamente a lo que sucede en la EA. Ciertamente la proporción de pacientes con EA que sufren alucinaciones es tan pequeña que el tamaño de la muestra no permite hallar diferencias significativas entre los grupos, pero si estos datos se replicaran en series más amplias de EA quizás los resultados sugerirían conclusiones diferentes a las obtenidas hasta ahora. Ballard (Ballard et al., 1997) obtuvo resultados similares en uno de los pocos trabajos donde se comparan las AV en la DCL y la EA. Su trabajo sufrió la misma limitación que el nuestro en cuanto a la proporción de EA con AV.

Solo hemos encontrado una publicación en la que se utilice como instrumento de análisis de las ilusiones el CUSPAD (Stavitsky et al, 2006), obteniéndose una frecuencia del 32%, mientras que en nuestra muestra las cifras son ligeramente inferiores, en torno a un 23%.

Ideas delirantes

Nuestros resultados evidencian que las ideas delirantes son más recurrentes y persistentes en el grupo DCL que en la EA. El tipo de delirio más frecuente es el de falsos reconocimientos y había diferencias significativas con el grupo EA, en concordancia con lo aportado por otros autores (Hirono et al., 1999b). Los falsos reconocimientos significativamente más frecuentes en la DCL que en EA son, su casa no es su casa y el huésped fantasma (el paciente cree que hay alguien más en la casa). Algunos trabajos han sugerido una posible relación entre el falso reconocimiento del huésped fantasma y las alucinaciones visuales, como si el delirio estuviera facilitado por la alucinación visual. Esta es una interesante hipótesis de trabajo para estudios posteriores, junto con el momento de aparición de los falsos reconocimientos en el curso de la

enfermedad, su duración y persistencia. Creemos que para poder considerar un falso reconocimiento como tal habría que tener en cuenta la situación cognitiva actual del paciente ya que cuando la enfermedad avanza es difícil determinar si la ideación alterada está determinada por las alteraciones mnésicas y/o visuoperceptivas.

Las cifras de nuestro trabajo, tanto sobre las ideas delirantes como sobre los falsos reconocimientos, están en la línea de estudios previos (Ballard et al., 1999a; Del Ser et al., 2000; Stavitsky et al., 2006; Lopez-Pousa et al., 2007) y permiten discriminar DCL y EA.

Nivel de deterioro y alteraciones neuropsiquiátricas

Con frecuencia se relacionan las alteraciones neuropsiquiátricas con el nivel de deterioro o el estadio de la enfermedad en la DCL pero los términos en los que se definen estos estadios son confusos y los resultados dispares (Stavitsky et al., 2006; López-Pousa et al, 2007). Hasta donde conocemos, nuestro trabajo es el único estudio que valora la evolución de los síntomas en función de tres variables diferentes (MMSE, IDDD, tiempo de evolución) y es interesante observar cómo dependiendo de la variable de referencia utilizada la prevalencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas es una u otra. Estos resultados hablan de la necesidad de consenso a la hora de determinar en qué unidades se miden los tramos de evolución porque obviamente los estadios funcionales no son totalmente equivalentes a los cognitivos ni al tiempo de evolución.

Tomando como referencia el MMSE encontramos que las alucinaciones son la única variable que tiene poder discriminativo con la EA en los tres grados de deterioro (leve 30-20, moderado 19-10, severo 9-0). En cualquiera de estos estadios, las alucinaciones son significativamente más frecuentes en la DCL que en la EA. En el grado moderado de deterioro las ideas delirantes también ayudan a diferenciar ambas entidades. En estas fases moderadas la sintomatología depresiva también discriminaría ambas entidades al ser significativamente menos frecuente en la DCL. Nuestros resultados muestran una relación entre alucinaciones o ideas delirantes y el MMSE. Los sujetos que tenían alucinaciones o ideas delirantes presentaban una MMSE significativamente menor en los enfermos con DCL. En la EA se encontró asimismo un MMSE significativamente menor en el grupo con ideas delirantes, pero no se encontró la misma relación con las alucinaciones. Estos hallazgos en la EA podrían explicarse por el reducido número de pacientes con alucinaciones en el grupo de EA (10 casos) ya que como muestran otras series, las alteraciones neuropsiquiátricas y en particular las alucinaciones son más frecuentes en las fases avanzadas de la enfermedad.

Solo hemos encontrado en la literatura un trabajo que estudie la evolución del NPI en función al MMSE. Borroni (Borroni et al., 2008) no compara su grupo DCL con un grupo control EA pero concluyen que las alucinaciones y las ideas delirantes son una manifestación que empeora en estadios moderados de la enfermedad.

Cuando tomamos como variable de referencia la escala de actividades de la vida diaria utilizada en nuestro estudio (IDDD) observamos que de los tres tramos de pérdida funcional (leve 33-50, moderada 51-70, severa 71-100) las alucinaciones discriminan de la EA en el primer y último tramo. Otras variables significativamente poco frecuentes en la DCL son la desinhibición en el tramo inicial y la ansiedad e irritabilidad en el moderado. Tanto las alucinaciones como las ideas delirantes aumentan a medida que empeora el nivel funcional.

La tercera variable de referencia que hemos considerado es el tiempo de evolución de la enfermedad. Decidimos establecer tramos de dos años porque márgenes de tiempo superiores suponían un aumento de la variabilidad inaceptable para la obtención de conclusiones. Por otro lado esto ha supuesto un exceso de categorías que, especialmente en las fases avanzadas, han perjudicado la potencia de la muestra y no nos ha permitido extraer conclusiones. No obstante hemos visto que las alucinaciones son durante los primeros seis años de evolución de la enfermedad la variable que más estabilidad presenta a la hora de discriminar entre DCL y EA y del segundo año en adelante también las ideas delirantes. Durante los dos primeros años, las bajas tasas de desinhibición y depresión en la DCL también discriminan de la EA.

Tanto en el estadio intermedio del IDDD (51-70) como en los avanzados del tiempo de evolución (6-8 y más de 8) las alucinaciones no son una variable prevalente. Esto puede ser debido a la escasez de la muestra en estas franjas como consecuencia de la categorización.

No se encontró relación entre las alucinaciones y el tiempo de evolución en la DCL pero sí entre las ideas delirantes y el tiempo de evolución. Esto puede explicarse por la precocidad de las alucinaciones visuales en la DCL pues no hay diferencias significativas en la proporción de alucinaciones entre los pacientes que llevan mucho tiempo de evolución y los que llevan poco.

En este análisis hemos descubierto que la sintomatología depresiva en la DCL adquiere valor discriminativo con la EA debido a sus baja prevalencia en los dos primeros años de la enfermedad y en los estadios de deterioro cognitivo moderados.

De los resultados de nuestro trabajo podríamos establecer un grupo de variables que favorecen el diagnóstico de DCL por aumento de su frecuencia como son alucinaciones e ideas delirantes y otro por defecto, por su menor frecuencia, como son depresión, desinhibición e irritabilidad. Las alucinaciones están presentes desde estadios precoces pero las ideas delirantes muestran su valor discriminativo sobre todo en estadios intermedios tanto desde el punto de vista cognitivo

como de evolución temporal. Esto difiere de lo descrito por otros autores que reconocen el valor discriminativo de las ideas delirantes únicamente en estadios iniciales de la enfermedad (Ballard et al., 1998)

Las posibles explicaciones en la disparidad de algunos de los resultados con respecto a otros estudios son diversas. Los criterios diagnósticos de la DCL han demostrado una alta especificidad desde su creación pero la sensibilidad es relativamente baja. Esto puede sesgar las muestras clínicas a favor de grupos con características “puras” que presentan un fenotipo fácilmente reconocible por la presencia de parkinsonismo y/o alucinaciones visuales, a expensas de grupos “mixtos” que no presenten ninguna de estas características, y que son indistinguibles clínicamente de la EA pero que en el examen postmortem serían confirmados como DCL. Otra cuestión de desencuentro es el carácter retrospectivo de numerosos estudios, en los que se han llegado a aplicar a posteriori tanto los criterios clínicos como algunos instrumentos de medida, con la falta de precisión y la pérdida de datos consecuente.

El uso de instrumentos estandarizados no se ha extendido hasta fechas recientes, y contamos con numerosos estudios neuropsiquiátricos contruidos sobre la recolección de anotaciones clínicas y criterios desunificados. Las escalas neuropsiquiátricas existentes fueron construidas en su día para la EA y no contamos todavía con ninguna específica para la DCL. Además los instrumentos actuales son en su mayor parte semiestructurados, lo que los expone a una excesiva influencia del criterio del evaluador. Este problema desaparece con el NPI, que ha demostrado una buena consistencia interevaluador y en pruebas de test-retest. Probablemente es el más objetivo de los instrumentos con los que contamos en la actualidad y además nos permite medir la frecuencia y la gravedad de cada variable. No obstante los ítems del NPI se refieren a síntomas y no a diagnósticos, cuestión que es frecuentemente obviada sin olvidar también que los datos recogidos proceden de un cuidador expuesto a sus propias emociones. Estos aspectos pueden influir sobre los resultados de la prevalencia de síntomas, sobrevalorando o infravalorando las cifras.

Alucinaciones e ideas delirantes y genotipo E4 de la APOE

El genotipo e4 de la APOE se asocia a la EA y constituye un factor de riesgo para padecer la enfermedad en las formas esporádicas y familiares de aparición tardía. Aunque no se conoce totalmente como influye en la patogenia de la EA existen datos que indicarían una acción facilitadora de la formación de placas seniles y degeneración neurofibrilar. Si bien los estudios de APOE y DCL son escasos, parece que el genotipo e4 puede influir en la neuropatología de la DCL. Lippa (Lippa et al., 1995) demostró que en pacientes con DCL el genotipo e4 se asociaba

con una mayor carga de placas seniles y de degeneración neurofibrilar. Si esto es cierto, cabría esperar que en los pacientes con DCL y genotipo e4 la mayor carga de lesiones tipo EA pudiera condicionar la expresión clínica de la enfermedad y concretamente la presencia de parkinsonismo y/o alucinaciones visuales. En nuestro trabajo se ha analizado esta hipótesis para establecer si la presencia de alucinaciones visuales o ideas delirantes en la DCL está influenciada por el genotipo e4. En el grupo DCL encontramos una frecuencia del genotipo e4 inferior a la del grupo EA y similar a la de los controles normales y del grupo control con EP sin demencia. Este dato publicado previamente por nuestro grupo (Carrillo et al., 2008; Suárez González et al., 2008) difiere de algunas series previas. Es de destacar que en estos trabajos (Carrillo et al., 2008; Suárez González et al., 2008) la frecuencia del genotipo e4 en EA era sensiblemente superior (para EA era superior al 30%) a la obtenida en la muestra de esta tesis, y esto puede explicarse porque en esos estudios la muestra de pacientes con EA era sensiblemente superior. Si bien la gran mayoría de estudios encuentran una fuerte asociación entre EA y genotipo e4 de la APOE, en la DCL los resultados son a veces dispares. Según algunos estudios la frecuencia del genotipo e4 en DCL sería similar a EA (Harrington et al., 1994; Martinoli et al., 1995; Lamb et al., 1998), mientras que otros encuentran una frecuencia intermedia entre EA y DCL (Hardy et al., 1994). Es posible que la razón de estas discrepancias resida en la variabilidad clínica y en los criterios de selección.

En nuestro trabajo se pone de manifiesto la ausencia de relación entre genotipo e4 y la presencia de alucinaciones visuales o ideas delirantes en la DCL. Una posible explicación, por lo que se refiere a las alucinaciones visuales, sería la ausencia de relación entre carga de lesiones tipo EA y e4, o bien que esta patología tipo EA, supuestamente mayor en DCL con genotipo e4, no tenga en realidad relación con la presencia de alucinaciones visuales. La clarificación de la patogenia de las alucinaciones visuales en la DCL requiere estudios neuropatológicos que analicen estas hipótesis.

VII. CONCLUSIONES.

1. Las variables que mejor distinguen la DCL de la EA son las alucinaciones y las ideas delirantes, significativamente más frecuentes en el grupo DCL. Las alucinaciones son precoces, más recurrentes y persistentes, y han demostrado un mayor poder discriminativo con respecto a la EA.
2. La presencia simultánea de alucinaciones e ideas delirantes presenta una clara asociación con el diagnóstico de DCL.
3. Las alucinaciones visuales, y también las auditivas, son mucho más frecuentes en el grupo DCL que en el EA. No hay diferencias en el resto de modalidades alucinatorias ni tampoco en el tipo de alucinación visual experimentada, momento de aparición, conciencia de la experiencia o reacción emocional a la misma.
4. Las alucinaciones visuales en la DCL aparecen precozmente, y más de la mitad de los sujetos ya las presentan al momento del diagnóstico. La probabilidad de que aparezcan aumenta a medida que empeora el estado cognitivo (MMSE) y funcional (IDDD). No existe esta relación con el tiempo de evolución de la enfermedad.
5. Los falsos reconocimientos son el tipo de delirio más frecuente en la DCL y aparecen con una frecuencia significativamente mayor. El tipo de falso reconocimiento más frecuente en la DCL es su casa no es su casa seguido del huésped fantasma y ambas tienen valor discriminativo con respecto a la EA.
6. Las ideas delirantes en la DCL aumentan su probabilidad de aparición a medida que empeora el estado cognitivo (MMSE) y el nivel funcional (IDDD). También guardan relación con el tiempo de evolución.
7. El genotipo e4 es menos frecuente en la DCL que en la EA y similar a controles normales y EP sin demencia. Su presencia no guarda relación con las alucinaciones ni con las ideas delirantes en la DCL.

8. No encontramos diferencias en la sintomatología depresiva entre los dos grupos excepto si analizamos la variable en relación al tiempo de evolución (los síntomas depresivos en la EA son más frecuentes durante los dos primeros años), o al grado de deterioro (los síntomas depresivos en la EA son más frecuentes en los estadios moderados).

9. Valorados globalmente, los trastornos neuropsiquiátricos son igual de frecuentes en la DCL que en la EA. De estos, los más frecuentes en la DCL son la depresión, la apatía, las alucinaciones y las ideas delirantes. La desinhibición y la irritabilidad son significativamente menos frecuentes en la DCL que en la EA.

VIII. TABLAS.

CARACTERÍSTICAS	EA (N = 82)	DCL (N = 83)	p
Edad (años)	73.07 ± 6.8	77.51 ± 5.6	p=0.001
Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la fecha de la evaluación (meses)	36 [24-60]	29 [20-48]	n.s.
Educación (años) 0 = analfabetismo funcional 1 = Leer/escribir 2 = EGB 3 = BUP 4 = Universidad	0 = 13 (15.9%) 1 = 41 (50%) 2 = 19 (23.2%) 3 = 5 (6.1%) 4 = 4 (4.9%)	0 = 9 (10.8%) 1 = 44 (57%) 2 = 13 (15.7%) 3 = 9 (10.8%) 4 = 8 (9.6%)	n.s.
Sexo (% mujeres)	53 (64.6%)	39 (47%)	p=0.034
MMSE	16.37 ± 5.6	17.37 ± 6.3	n.s.
IDDD	46 [39-60]	49 [38-67]	n.s.

Tabla I. Características demográficas y clínicas de los dos grupos de pacientes

CARACTERÍSTICAS	EA n = 32 (39.02%)	DCL n = 52 (62.65%)	p
Edad (años)	74.34 ± 6	77.52 ± 5.2	p=0,023
Educación (años)	0 = 5 (15.6%) 1 = 13 (40.6%) 2 = 9 (28%) 3 = 3 (9.4%) 4 = 2 (6.2%)	0 = 8 (15.4%) 1 = 27 (51.9%) 2 = 7 (13.5%) 3 = 4 (7.7%) 4 = 6 (11.5%)	n.s.
Sexo (% mujeres)	22 (68%)	25 (48.1%)	p=0.064
MMSE	14.41 ± 6	16.08 ± 6,6	n.s.
IDDD	55 [43-68]	53 [43-82]	n.s.

Tabla II. Características demográficas y clínicas de los dos subgrupos que presentan alucinaciones o ideas delirantes.

CARACTERÍSTICAS	EA n = 10 (12.19%)	DCL n = 42 (50.6%)	p
Edad (años)	75.10 ± 5.1	77.52 ± 5.1	n.s.
Tiempo de evolución (meses)	33 [16-74]	36 [22-51]	n.s.
Tiempo de evolución en el momento de la primera Alucinación (meses)	21 [6-53]	9[0-31]	n.s.
Sexo (% mujeres)	5 (50%)	22 (52.4%)	n.s.
MMSE	14.10 ± 7.21	15.61 ± 6.7	n.s.
IDDD	58 [42-75]	53 [43 – 83]	n.s.

Tabla III. Características demográficas y clínicas de los dos subgrupos que presentan alucinaciones.

CARACTERÍSTICAS	EA n = 27 (32.92%)	DCL n = 39 (46.98%)	p
Edad (años)	74 ± 6.4	77.21 ± 5.9	p=0.041
Tiempo de Evolución (meses)	51 [24-72]	36[24-84]	n.s.
Tiempo de evolución en el momento de la primera Idea delirante (meses)	23 [11-60]	12 [0-37]	n.s.
Sexo (% mujeres)	19 (70.4%)	17 (43.6%)	p=0.032
MMSE	13.8 ± 6.7	14.6 ± 6.3	n.s.
IDDD	57 [47-70]	60 [46-89]	n.s.

Tabla IV. Características demográficas y clínicas de los dos subgrupos que presentan ideas delirantes.

VARIABLES	EA (N=82)	DCL (N=83)	<i>p</i>
Ideas delirantes	27 (37%)	39 (53.4%)	<i>p=0.046</i>
Alucinaciones	10 (13.7%)	42 (57.5%)	<i>p=0.001</i>
Agitación/Agresividad	19 (26%)	18 (24.7%)	<i>n.s.</i>
Depresión/Disforia	51 (69.9%)	48 (65.8%)	<i>n.s.</i>
Ansiedad	35 (47.9%)	34 (46.6%)	<i>n.s.</i>
Euforia/Jubilo	3 (4.1%)	0	<i>n.s.</i>
Apatía/Indiferencia	50 (68.5%)	48 (65.8%)	<i>n.s.</i>
Desinhibición	11 (15.1%)	3 (4.1%)	<i>p=0.025</i>
Irritabilidad/Labilidad	51 (69.9%)	38 (52.1%)	<i>p=0.027</i>
Conducta motora anómala	10 (13.7%)	8 (11%)	<i>n.s.</i>
No presentan ningún tipo de alteración neuropsiquiátrica	9 (13.42%)	10 (12.1%)	<i>n.s.</i>

Tabla V. Inventario Neuropsiquiátrico.

VARIABLES	Frecuencia grupo DCL				Frecuencia grupo EA			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Ideas delirantes	9 (23.1%)	6 (15.4%)	8 (20.5%)	16 (41%)	14 (51.9%)	3 (11.1%)	3 (11.1%)	7 (25.9%)
Alucinaciones	10 (23.8%)	8 (19%)	10 (23.8%)	14 (33.3%)	7 (70%)	2 (20%)	1 (10%)	0
Agitación	2 (11.1%)	7 (38.9%)	6 (33.3%)	3 (16.7%)	4 (21.1%)	2 (10.5%)	5 (26.3%)	8 (42.1%)
Depresión	14 (28.6%)	12 (24.5%)	6 (12.2%)	17 (34.7%)	15 (26.3%)	10 (17.5%)	9 (15.8%)	23 (40.4%)
Ansiedad	4 (11.8%)	9 (26.5%)	8 (23.5%)	13 (38.2%)	5 (14.3%)	10 (28.6%)	7 (20%)	13 (37.1%)
Euforia	0	0	0	0	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0	1 (33.3%)
Apatía	10 (20.8%)	8 (16.7%)	6 (12.5%)	24 (50%)	7 (14%)	6 (12%)	7 (14%)	30 (60%)
Desinhibición	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)		3 (27.3%)	2 (18.2%)	3 (27.3%)	3 (27.3%)
Irritabilidad	7 (18.4%)	16 (42.1%)	10 (26.3%)	5 (13.2%)	6 (11.8%)	7 (13.7%)	10 (19.6%)	28 (54.9%)
Conducta motora aberrantes	1 (12.5%)	0	2 (25%)	5 (62.5%)	1 (10%)	2 (20%)	0	7 (70%)

Tabla VI. Frecuencia de las manifestaciones neuropsiquiátricas medidas con el NPI.

1 = menos de una vez por semana, 2 = una vez a la semana, 3 = varias veces a la semana y 4 = a diario.

VARIABLES	Gravedad grupo DCL			Gravedad grupo EA		
	1	2	3	1	2	3
Ideas delirantes	17 (43.6%)	11 (28.2%)	11 (28.2%)	20 (74.1%)	3 (11.1%)	4 (14.8%)
Alucinaciones	24 (57.1%)	12 (28.6%)	6 (14.3%)	9 (90%)	1 (10%)	0
Agitación	7 (36.8%)	3 (15.8%)	9 (47.4%)	9 (47.4%)	5 (26.3%)	5 (26.3%)
Depresión	27 (55.1%)	13 (26.5%)	9 (18.4%)	28 (49.1%)	23 (40.4%)	6 (10.5%)
Ansiedad	9 (26.5%)	16 (47.1%)	9 (26.5%)	17 (48.6%)	15 (42.9%)	3 (8.6%)
Euforia	0	0	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0
Apatía	16 (33.3%)	23 (47.9%)	9 (18.8%)	19 (38%)	22 (44%)	9 (18%)
Desinhibición	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	5 (45.5%)	6 (54.5%)	0
Irritabilidad	23 (65.7%)	7 (20%)	5 (14.3%)	20 (39.2%)	27 (52.9%)	4 (7.8%)
Conducta motora aberrantes	1 (12.5%)	5 (62.5%)	2 (25%)	6 (60%)	3 (30%)	1 (10%)

Tabla VII. Gravedad de las manifestaciones neuropsiquiátricas medidas con el NPI.
1 = leve, 2 = moderada y 3 = grave.

VARIABLES	EA	DCL	p
DELIRIOS PARANOIDES	16/27 (59.3%)	21/39 (53.8%)	<i>n.s.</i>
DELIRIOS DE ABANDONO *	2/27 (7.4%)	5/39 (12.8%)	<i>n.s.</i>
DELIRIOS SOMATICOS*	0	4/39 (10.3%)	<i>n.s.</i>
DELIRIOS DE RECONOCIMIENTO	14/27 (51.9%)	35/39 (89.7%)	<i>p<0.001</i>
Otros Delirios	4/27 (14.8%)	8/39 (20.5%)	<i>n.s.</i>

Tabla VIII. Cuestionario CUSPAD. Delirios.

* dominio único

DELIRIO PARANOIDE	EA	DCL	p
CELOTIPIA	1/27 (3.7%)	8/39 (20.5%)	<i>n.s.</i>
OTRAS SOSPECHAS	15/27 (55.6%)	19/39 (48.7%)	<i>n.s.</i>

Tabla IX. Clasificación de los diferentes tipos de ideación paranoide.

DELIRIOS DE FALSO RECONOCIMIENTO	EA	DCL	p
Cree que hay gente en casa	3 (11.1%)	19 (48.7%)	<i>p=0.001</i>
No se reconoce en el espejo	1 (3.7%)	2 (5.1%)	<i>n.s.</i>
Errores de reconocimiento (y Capgras)	8 (29.6%)	18 (46.2%)	<i>n.s.</i>
Su casa no es su casa	6 (22.2%)	25 (64.1%)	<i>p=0.001</i>
Los personajes de la tv son reales	3 (11.1%)	11 (28.2%)	<i>n.s.</i>

Tabla X. Clasificación de los diferentes tipos de falsos reconocimientos.

ALUCINACIONES	EA N=10 (13.7%)	DCL N:42 (57.5%)	<i>p</i>
Auditivas	0	17 (40.5%)	<i>p=0.021</i>
Visuales	10 (100%)	40 (95.2%)	<i>n.s.</i>
Olfativas	0	3 (7.1%)	<i>n.s.</i>
Tactiles	0	3 (7.1%)	<i>n.s.</i>
Otro	0	0	
Ilusiones	0	10 (23.8%)	<i>n.s.</i>

Tabla XI. Clasificación del tipo de experiencia alucinatoria.

ALUCINACIONES AUDITIVAS	EA	DCL	<i>p</i>
Voces	0	6 (35.3%)	<i>n.s.</i>
Ruidos	0	4 (23.5%)	<i>n.s.</i>

Tabla XII. Clasificación de los tipos de alucinaciones auditivas.

ALUCINACIONES VISUALES	EA N:10 (12.2%)	DCL N:40 (48.2%)	p (p<0.001)
Las considera reales	10 (100%)	35 (87.5%)	<i>n.s.</i>
Le generan angustia	1 (10%)	16 (40%)	<i>n.s.</i>
Personas	7 (70%)	32 (80%)	<i>n.s.</i>
Sombras	1 (10%)	3 (7.5%)	<i>n.s.</i>
Animales	3 (30%)	22 (55%)	<i>n.s.</i>
Otros	2 (20%)	13 (32.5%)	<i>n.s.</i>
Aparecen por la mañana	0	4 (10%)	<i>n.s.</i>
Aparecen al mediodía	0	0	<i>n.s.</i>
Aparecen por la tarde	3 (30%)	6 (12.5%)	<i>n.s.</i>
Aparecen por la noche	2 (20%)	10 (25%)	<i>n.s.</i>
Aparecen a cualquier hora	4 (40%)	21 (50%)	<i>n.s.</i>

Tabla XIII. Características de los diferentes tipos de alucinaciones visuales y su momento de aparición (no forma parte de la CUSPAD, se puede consultar en el ANEXO).

VARIABLES	MMSE: 30-20			MMSE: 19-10			MMSE: 9-0		
	Grupo EA	Grupo DCL	p	Grupo EA	Grupo DCL	p	Grupo EA	Grupo DCL	p
Ideas delirantes	6 (25%)	10 (30.3%)	n.s.	11 (23.4%)	19 (50%)	<i>p=0.011</i>	10 (90.9%)	9 (81.8%)	n.s.
Alucinaciones	3 (12.5%)	14 (42.4%)	<i>p=0.015</i>	4 (8.5%)	18 (47.4%)	<i>p<0.001</i>	3 (27.3%)	9 (81.8%)	<i>p=0.010</i>
Agitación	4 (16.7%)	3 (9.1%)	n.s.	10 (21.3%)	10 (26.3%)	n.s.	5 (45.5%)	4 (36.4%)	n.s.
Depresión	15 (62.5%)	21 (63.6%)	n.s.	36 (76.6%)	20 (52.6%)	<i>p=0.021</i>	6 (54.5%)	7 (63.4%)	n.s.
Ansiedad	9 (37.5%)	11 (33.3%)	n.s.	17 (36.2%)	18 (47.4%)	n.s.	9 (81.8%)	4 (36.4%)	n.s.
Euforia	1 (4.2%)	0	n.s.	1 (2.1%)	0	n.s.	1 (9.1%)	0	n.s.
Apatía	13 (54.2%)	15 (45.5%)	n.s.	31 (66%)	25 (65.8%)	n.s.	6 (54.5%)	7 (63.6%)	n.s.
Desinhibición	3 (12.5%)	0	n.s.	6 (12.8%)	2 (5.3%)	n.s.	2 (18.2%)	1 (9.1%)	n.s.
Irritabilidad	14 (58.3%)	13 (39.4%)	n.s.	30 (63.8%)	19 (50%)	n.s.	7 (63.6%)	5 (45.5%)	n.s.
Conducta motora aberrantes	1 (4.2%)	0	n.s.	4 (8.5%)	6 (15.8%)	n.s.	5 (45.5%)	2 (18.2%)	n.s.

Tabla XIV. Presencia de síntomas neuropsiquiátricos dependiendo del grado de deterioro (MMSE).

VARIABLES	IDDD: 33-50			IDDD: 51-70			IDDD: 71-100		
	EA	DCL	p	EA	DCL	p	EA	DCL	p
Ideas delirantes	12 (32.1%)	14 (30.4%)	<i>n.s.</i>	9 (45%)	8 (47.1%)	<i>n.s.</i>	6 (66.7%)	16 (84.2%)	<i>n.s.</i>
Alucinaciones	4 (7.7%)	19 (41.5%)	<i>p<0.001</i>	3 (15%)	6 (35.3%)	<i>n.s.</i>	3 (33.3%)	16 (84.2%)	<i>p=0.007</i>
Agitacion	8 (15.4%)	4 (8.7%)	<i>n.s.</i>	8 (40%)	3 (17.6%)	<i>n.s.</i>	3 (33.3%)	10 (52.6%)	<i>n.s.</i>
Depresion	36 (69.2%)	29 (63%)	<i>n.s.</i>	16 (80%)	9 (52.9%)	<i>n.s.</i>	4 (44.4%)	10 (52.6%)	<i>n.s.</i>
Ansiedad	18 (34.6%)	18 (39.1%)	<i>n.s.</i>	13 (65%)	5 (29.4%)	<i>p=0.031</i>	4 (44.4%)	10 (52.6%)	<i>n.s.</i>
Euforia	1 (1.9%)	0	<i>n.s.</i>	1 (5%)	0	<i>n.s.</i>	1 (11.1%)	0	<i>n.s.</i>
Apatia	29 (55.8%)	20 (43.5%)	<i>n.s.</i>	14 (70%)	14 (82.4%)	<i>n.s.</i>	6 (66.7%)	13 (68.4%)	<i>n.s.</i>
Desinhibicion	8 (15.4%)	1 (2.2%)	<i>p=0.034</i>	3 (15%)	0	<i>n.s.</i>	0	2 (10.5%)	<i>n.s.</i>
Irritabilidad	32 (61.5%)	19 (41.3%)	<i>p=0.045</i>	15 (75%)	6 (35.3%)	<i>p=0.015</i>	4 (44.4%)	12 (63.2%)	<i>n.s.</i>
Conducta motora aberrantes	3 (5.8%)	0	<i>n.s.</i>	6 (30%)	2 (11.8%)	<i>n.s.</i>	1 (11.1%)	6 (31.6%)	<i>n.s.</i>

Tabla XV. Presencia de síntomas neuropsiquiátrico dependiendo del nivel funcional (IDDD).

VARIABLES	0-2 años			2-4 años			4-6 años			6-8 años			+ de 8 años		
	EA	Lewy	p	EA	Lewy	p	EA	Lewy	p	EA	Lewy	p	EA	Lewy	p
Ideas delirantes	8 (33.3%)	12 (40%)	n.s.	5 (17.9%)	15 (45.5%)	<i>p=</i> <i>0.022</i>	10 (52.6%)	0	<i>p=</i> <i>0.023</i>	3 (100%)	7 (87.5%)	n.s.	1 (12.5%)	5 (100%)	<i>p=</i> <i>0.005</i>
Alucinaciones	4 (16.7%)	14 (46.7%)	<i>p=</i> <i>0.020</i>	3 (10.7%)	17 (51.5%)	<i>p=</i> <i>0.01</i>	1 (5.3%)	3 (42.9%)	<i>p=</i> <i>0.047</i>	1 (33.3%)	5 (62.5%)	n.s.	1 (12.5%)	3 (60%)	n.s.
Agitación	6 (25%)	4 (13.3%)	n.s.	5 (17.9%)	7 (21.2%)	n.s.	4 (21.1%)	0	n.s.	1 (33.3%)	4 (50%)	n.s.	3 (37.5%)	3 (60%)	n.s.
Depresión	20 (83.3%)	17 (56.7%)	<i>p=</i> <i>0.036</i>	17 (60.7%)	21 (63.6%)	n.s.	12 (63.2%)	3 (42.9%)	n.s.	2 (66.7%)	5 (62.5%)	n.s.	6 (75%)	3 (60%)	n.s.
Ansiedad	11 (45.8%)	9 (30%)	n.s.	8 (28.6%)	17 (51.5%)	n.s.	10 (52.6%)	1 (14.3%)	n.s.	1 (33.3%)	3 (37.5%)	n.s.	5 (62.5%)	4 (80%)	n.s.
Euforia	1 (4.2%)	0	n.s.	0	0	n.s.	1 (5.3%)	0	n.s.	0	0	n.s.	1 (12.5%)	0	n.s.
Apatía	10 (41.7%)	15 (50%)	n.s.	21 (75%)	21 (63.6%)	n.s.	11 (57.9%)	3 (42.9%)	n.s.	3 (100%)	4 (50%)	n.s.	5 (62.5%)	5 (100%)	n.s.
Desinhibición	2 (8.3%)	1 (3.3%)	n.s.	1 (3.6%)	1 (3%)	n.s.	6 (31.6%)	0	n.s.	1 (33.3%)	0	n.s.	1 (12.5%)	1 (20%)	n.s.
Irritabilidad	14 (58.3%)	11 (36.7%)	n.s.	18 (64.3%)	17 (51.5%)	n.s.	12 (63.2%)	3 (42.9%)	n.s.	1 (33.3%)	4 (50%)	n.s.	6 (75%)	3 (60%)	n.s.
Conducta motora aberrantes	2 (8.3%)	2 (6.7%)	n.s.	3 (10.7%)	3 (9.1%)	n.s.	3 (15.8%)	0	n.s.	0	3 (37.5%)	n.s.	2 (25%)	0	n.s.

Tabla XVI. Presencia de síntomas neuropsiquiátrico dependiendo del tiempo de evolución (en tramos de 2 en 2 años).

Alelos	DCL N=80	EA N=67	Controles normales N=80	E. Parkinson N=112
$\epsilon 2/\epsilon 2$	1 (1.2%)	0	0	0
$\epsilon 3/\epsilon 2$	2 (2.5%)	1 (1.5%)	7 (8.75%)	8 (7.2%)
$\epsilon 3/\epsilon 3$	54 (67.5%)	44 (65.7%)	56 (70%)	81 (72.4%)
$\epsilon 4/\epsilon 2$	2 (2.5%)	1 (1.5%)	1 (1.25%)	3 (2.7%)
$\epsilon 4/\epsilon 3$	18 (22.5%)	15 (22.4%)	14 (17.5%)	18 (16%)
$\epsilon 4/\epsilon 4$	3 (3.8%)	6 (9%)	2 (2.5%)	2 (1.8%)

Tabla XVII. Distribución de alelos del genotipo APOE.

G. APOE	DCL N=160	EA N=134	Controles N=160	E. Parkinson N=224
$\epsilon 2$	6 (3.75%)	2 (1.49%)	8 (5%)	11 (5%)
$\epsilon 3$	128 (80%)	104 (77.61%)	133 (83%)	188 (84%)
$\epsilon 4$	26 (16.25%)	28 (20.8%)	19 (12%)	25 (11%)

Tabla XVIII. Genotipos APOE en porcentajes.

Genotipo	DCL con AV N:40	DCL sin AV N:43	<i>p</i>
$\epsilon 2/\epsilon 2$	0	1 (2.5%)	<i>ns</i>
$\epsilon 3/\epsilon 2$	1 (2.5%)	1 (2.5%)	<i>ns</i>
$\epsilon 3/\epsilon 3$	29 (72.5%)	25 (62.5%)	<i>ns</i>
$\epsilon 4/\epsilon 2$	1 (2.5%)	1 (2.5%)	<i>ns</i>
$\epsilon 4/\epsilon 3$	7 (17.5%)	11 (27.5%)	<i>ns</i>
$\epsilon 4/\epsilon 4$	2 (5%)	1 (2.5%)	<i>ns</i>

Tabla XIX. APOE y alucinaciones visuales.

Genotipo	DCL con ID N=37	DCL sin ID N:45	<i>p</i>
$\epsilon 3/\epsilon 2$	1 (2.7%)	1 (2.3%)	<i>ns</i>
$\epsilon 3/\epsilon 3$	22 (59.5%)	32 (74.4%)	<i>ns</i>
$\epsilon 4/\epsilon 2$	1 (2.7%)	1 (2.3%)	<i>ns</i>
$\epsilon 4/\epsilon 3$	11 (29.7%)	7 (16.3%)	<i>ns</i>
$\epsilon 4/\epsilon 4$	2 (5.4%)	1 (2.3%)	<i>ns</i>

Tabla XX. APOE e ideas delirantes.

IX. ANEXOS.

Criterios DSM-IV-TR para el diagnóstico de Demencia (American Psychiatry Asociation, 2000).

- A. La presencia de los múltiples déficits cognoscitivos se manifiesta por:
 - 1. deterioro de la memoria (capacidad de aprender nueva información o recordar información aprendida previamente).
 - 2. una o más de las siguientes alteraciones cognoscitivas:
 - a) afasia
 - b) apraxia
 - c) agnosia
 - d) alteración de funciones ejecutivas
- B. Los déficits cognoscitivos en cada uno de los criterios A1 y A2 provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social y representan una merma importante del nivel previo de actividad.
- C. El curso se caracteriza por un inicio gradual y un deterioro cognoscitivo continuo.
- D. Los déficits cognoscitivos de los Criterios A1 y A2 no se deben a otras enfermedades del sistema nervioso central que cursen con alteraciones cognitivas ni enfermedades sistémicas que puedan provocar demencia.
- E. Los déficits no aparecen exclusivamente en el trascurso de un delirium.
- F. La alteración no se explica mejor por la presencia de otro trastorno.

Cuadro 1. Criterios DSM-IV-TR para el diagnóstico de Demencia (APA, 2000).

Criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10) para el diagnóstico de Demencia (WHO, 1992).

- 1. Deterioro de la memoria verbal o no verbal: Leve, Moderada, Grave.
- 2. Déficit de la capacidad intelectual, caracterizado por un deterioro del pensamiento y de la capacidad de procesar información: Leve, Moderado, Grave.
- 3. Ausencia de Obnubilación de la conciencia.
- 4. Deterioro del control emocional, motivación o cambio en el comportamiento.
- 5. Los criterios 1 y 2 han de estar presentes desde al menos seis meses antes .

Cuadro 2. Criterios de la clasificación internacional de enfermedades de la organización mundial de la salud para el diagnóstico de Demencia (WHO, 1992).

Criterios diagnósticos NINCDS-ADRDA para el diagnóstico clínico de EA probable (McKhann et al., 1984).

Los criterios para el diagnóstico clínico de Enfermedad de Alzheimer (EA) incluye todos los siguientes:

- Demencia, clínicamente establecida.
- Déficit en dos o más dominios cognitivos.
- Deterioro progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas.
- Sin alteraciones de conciencia.
- Edad de debut entre los 40 y 90 años.
- En ausencia de enfermedad sistémica o enfermedad cerebral que en sí mismos puedan ser responsables de la progresión de los déficits de memoria y cognición.

Apoyan el diagnóstico:

- Un deterioro progresivo de funciones cognitivas específicas como lenguaje (afasia), habilidades motoras (apraxia) y perceptivas (agnosia).
- Afectación de las actividades de la vida diaria y alteraciones de comportamiento.
- Historia familiar de enfermedades similares, especialmente si están confirmadas histológicamente.
- Pruebas de laboratorio como: punción lumbar normal examinada a través de técnicas estándar; patrones normales o sin alteraciones específicas en el electroencefalograma (EEG) como una actividad lenta; y evidencia de atrofia cerebral en TAC con progresión documentada a través de observaciones en el tiempo.

Son consistentes con el diagnóstico:

- Curso progresivo persistente.
- Síntomas asociados de depresión, insomnio, incontinencia, ideas delirantes, ilusiones, alucinaciones, explosiones verbales emocionales o físicas, desordenes sexuales o pérdida de peso.
- Otras alteraciones neurológicas en algunos pacientes, especialmente en estadios más avanzados y que incluyen signos motores como aumento del tono muscular, mioclonias o alteraciones en la marcha.
- Crisis en estadios avanzados.
- TAC normal para la edad.

Hacen el diagnóstico incierto:

- Inicio súbito.
- Hallazgos neurológicos focales como hemiparesia, pérdida de sensibilidad, déficits en el campo visual y la coordinación de aparición temprana en el curso del trastorno.
- Crisis convulsivas o alteraciones en la marcha al inicio o tempranamente en el curso de la enfermedad.

Cuadro 3. Criterios diagnósticos NINCDS-ADRDA para el diagnóstico clínico de EA probable (McKhann et al., 1984).

Criterios diagnósticos revisados para el diagnóstico de demencia con Cuerpos de Lewy (McKeith et al., 2005).

1. Criterios centrales (esencial para el diagnóstico de posible o probable DCL):

Demencia definida como un deterioro cognitivo progresivo de suficiente magnitud para interferir en las actividades sociales o laborales habituales

Prominente o persistente afectación de la memoria que no ha de ocurrir necesariamente en estadios precoces pero habitualmente es evidente con la progresión

Déficits prominentes en test de atención, función ejecutiva y habilidades visuoespaciales

2. Criterios mayores (dos criterios mayores son suficientes para el diagnóstico de DCL probable, uno para posible):

Fluctuaciones cognitivas con variaciones pronunciadas en la atención y el estado de alerta

Alucinaciones visuales recurrentes bien formadas y detalladas

Signos parkinsonianos espontáneos

3. Criterios que favorecen el diagnóstico (si uno o más de estos está presente en la presencia de uno o más de los criterios mayores, es suficiente para el diagnóstico de DCL probable. En la ausencia de criterios mayores, la presencia de uno o más criterios que favorecen el diagnóstico es suficiente para el diagnóstico de DCL posible. El diagnóstico de DCL probable no se debe emitir en base exclusiva a los criterios que favorecen la enfermedad):

Trastorno de conducta del sueño REM

Sensibilidad severa a los neurolépticos

Disminución de transportadores de dopamina en ganglios basales demostrado por SPECT o PET

4. Criterios que apoyan el diagnóstico (presentes comúnmente pero no se ha probado su especificidad diagnóstica):

Caídas repetidas y síncope

Pérdida de conciencia transitoria y espontánea inexplicable

Alucinaciones en otras modalidades

Ideas delirantes sistematizadas

Relativa preservación de las estructuras del lóbulo temporal en TAC/RMN

Baja captación generalizada en SPECT/PET con actividad occipital reducida

Estudio de escintigrafía miocárdica MIBG anormal (baja captación)

Ondas lentas prominentes en el EEG con ondas agudas en lóbulo temporal

5. El diagnóstico es menos probable :

En presencia de enfermedad cerebrovascular evidenciada mediante signos neurológicos focales o estudios de neuroimagen.

En la presencia de otra enfermedad física o trastorno orgánico cerebral capaz de explicar el cuadro clínico de forma total o parcial.

Si el parkinsonismo solo aparece por primera vez en el estadio de demencia severa.

6. Secuencia temporal de los síntomas:

La DCL debe ser diagnosticada cuando la demencia ocurre antes o simultáneamente a los signos parkinsonianos (si están presentes). El término de Enfermedad de Parkinson con demencia debe ser utilizado para describir una demencia que ocurre en el contexto de una enfermedad de Parkinson bien establecida. En los estudios de investigación en los que se debe distinguir entre ambas entidades, se recomienda la continuidad del uso del criterio que exige un año entre el debut de la demencia y el parkinsonismo.

Cuadro 4. Criterios diagnósticos revisados para el diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy (McKeith et al., 2005).

ANEXO-CUSPAD

1. ¿Considera el paciente reales estas alucinaciones? SI / NO

2. ¿Le generan angustia? SI / NO

3. ¿Qué tipo de alucinaciones son (especificar)?:

VISUALES:

Personas: __

Sombras: __

Animales: __

Otros: __

AUDITIVAS:

Voces: __

Ruidos: __

OLFATORIAS:

TACTILES:

4. ¿Cuál es la hora más frecuente de aparición de estas alucinaciones?

Mañana: __

Mediodía: __

Tarde: __

Noche: __

A cualquier hora: __

Gil Néciga E. Suárez González A. Unidad de Demencias. Servicio de neurología. HHUU Virgen del Rocío. Sevilla.

Cuadro 5. Anexo-CUSPAD. No forma parte del cuestionario CUSPAD. Se elaboró en nuestro centro para el desarrollo de este estudio.

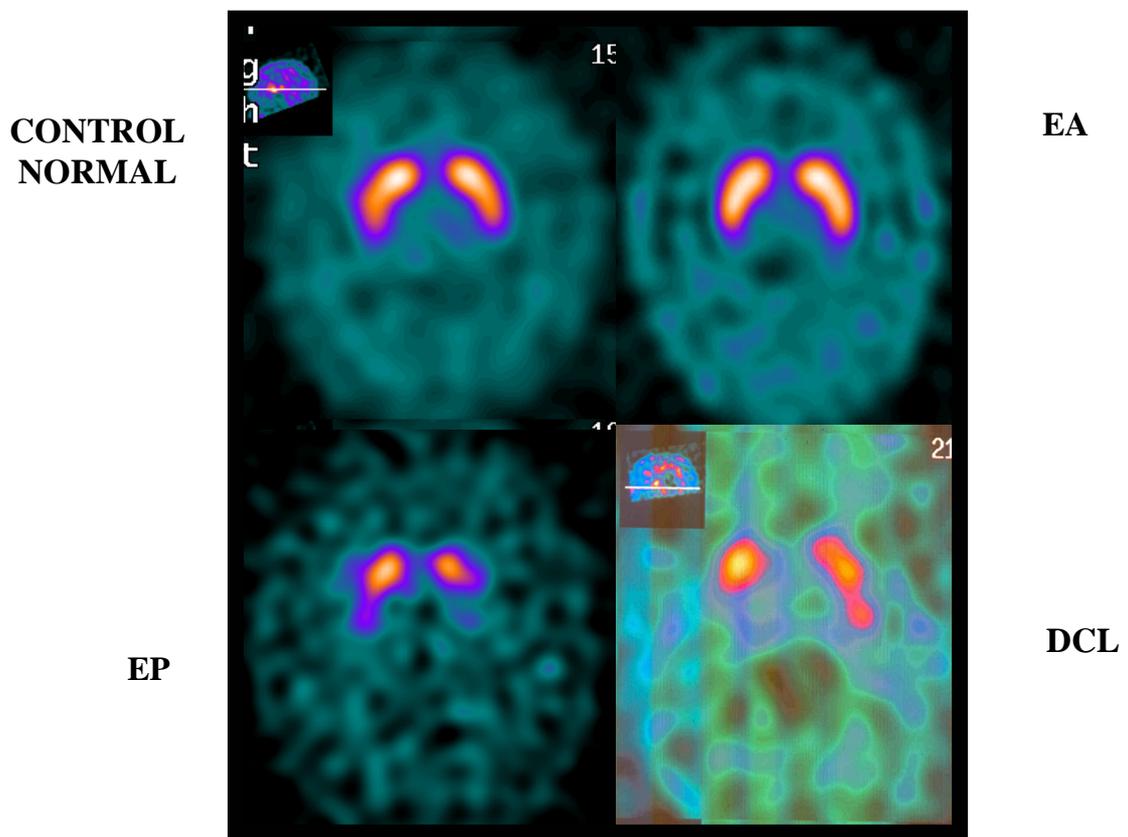


Fig.1. SPECT FP-CIT. Marcada disminución de la densidad de transportadores de dopamina en control normal, EA, EP y DCL. Densidad normal en EA y control normal.

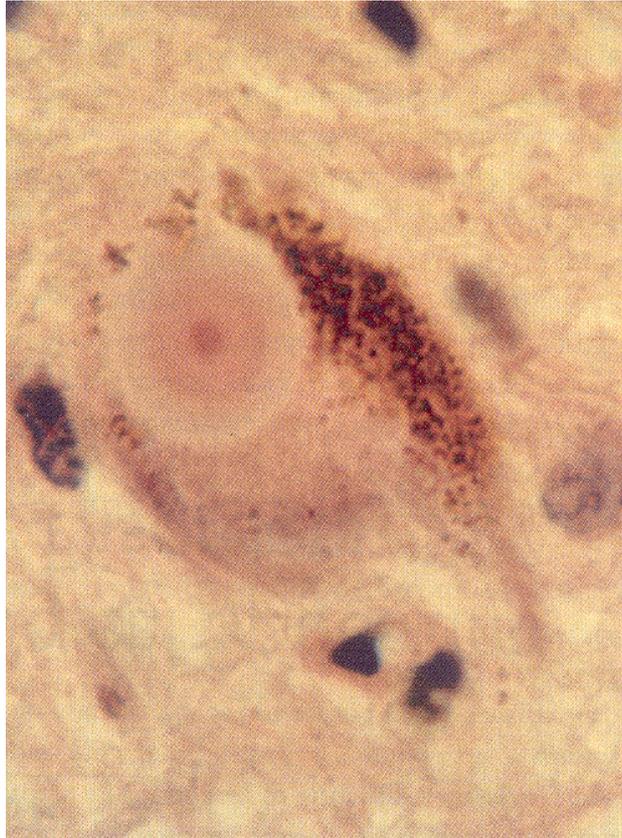


Fig.2. Cuerpo de Lewy.

X. BIBLIOGRAFIA.

Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16(5):528-36.

Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(6):708-12.

Aarsland D, Litvan I, Salmon D, Galasko D et al. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(9):1215-20.

Aarsland D, Rongve A, Nore SP et al. Frequency and case identification of dementia with Lewy bodies using the revised consensus criteria. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 26(5):445-52.

Ala TA, Yang KH, Sung JH, Frey WH. Hallucinations and signs of parkinsonism help distinguish patients with dementia and cortical Lewy bodies from patients with Alzheimer's disease at presentation: A clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:16-21.

Ala TA, Hughes LF, Kyrouac GA, Ghobrial MW, Elble RJ. Pentagon copying is more impaired in dementia with Lewy bodies than Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2001; 70(4):483-488.

Ala TA, Hughes LF, Kyrouac GA, Ghobrial HW, Elble RJ. The Mini-Mental State exam may help in the differentiation of dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17(6):503-9.

Alberca R, Gil-Néciga E, Salas D, Perez JA, Lozano P. Síntomas psicóticos y Enfermedad de Alzheimer. *Neurología* 2000; 15(1):8-14.

Alberca R. Heterogeneidad clínica de la Enfermedad de Alzheimer. En: Alberca R, Lopez-Pousa S (eds): *Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias*. Madrid: Médica Panamericana, 2002:279-286.

Albin RL, Minoshima S, Damato CJ et al. Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology* 1996; 47:462-466.

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann Rev Neurosci* 1986; 9:357-81.

Allen RL, Walker Z, D'Ath PJ, Katona CL. Risperidone for psychotic and behavioural symptoms in Lewy body dementia. *Lancet* 1995; 346:699.

Almkvist O. Neuropsychological features of early Alzheimer's disease: preclinical and clinical stages. *Acta Neurol Scand* 1996; 165:63-71.

Alvarez WC. Cerebral arterioesclerosis with small, commonly unrecognized apoplexies. *Geriatrics* 1946; 189-216.

Alzheimer A. Neuere Arbeiten über die Dementia senilis und die auf atheromatöser Gefässerkrankung basierenden Gehirnkrankheiten. *Monat Psychiatr Neurol* 1898; 3:101-115.

Alzheimer A. Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse. In: Nissl F, Alzheimer A (ed). *Histologische und histopathologische Arbeiten*, vol 1. Jena: Gustav Fischer 1904; 18-314.

Alzheimer A. Über einem eigenartigen schweren Erkrankungsprozeß der Hirnrinde. *Neurologisches Centralblatt* 1906; 23:1129-36.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders (V-R)*. Washington DC, 1994.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders (IV-TR)*. Washington DC, 2000.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders (IV-TR)*. Washington DC, 2005.

Anthony JC, LeResche L, Niaz U, Von Korff MR, Folstein MF. Limits of the Mini-Mental State as a screening test for dementia and delirium among Hospital patients. *Psychol Med* 1982; 12:397-408.

Anwar N., Lovestone S., Cheetham ME, Levy R, Powell JF. Apolipoprotein E epsilon 4 allele and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993; 342:1308-10.

Apolostova L, Cummings J. Neuropsychiatric features of dementia with Lewy bodies. En: O'Brien J, Ames D, McKeith I, Chiu E (eds). *Dementia with Lewy bodies*. London: Taylor and Francis, 2005:73-94.

Apolostova L, Cummings J. Psychiatric manifestations in Dementia. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2007; 13(2):165-179.

Armstrong RA, Cairns NJ, Lantos PL. Beta-amyloid deposition in the temporal lobe of patients with dementia with Lewy bodies: comparison with non demented cases and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11:187-92.

Assal F and Cummings JL. Neuropsychiatric symptoms in the dementias. *Current Opinion in Neurology* 2002; 15:445-450.

Ball B. De linsanite dans la paralysie agitante. *Encephale J Mal Ment Nerv* 1882; 2:164-71.

Ballard C, Bannister C, Graham C, Oyebode F, Wilcock G. Associations of Psychotic Symptoms in dementia sufferers. *British Journal of Psychiatry* 1995; 167(4):537-540.

Ballard CG, Cassidy G, Bannister C, Mohan RN. Prevalence, symptom profile and aetiology of depression in dementia sufferers. *J Affect Disord* 1993; 29:1-6.

Ballard C, Mohan R, Patel A, Bannister C. Idiopathic clouding of consciousness: do the patients have cortical Lewy body disease?. *Int J Geriatr Psychiatry* 1993; 8:571-576.

Ballard C, Saad K, Patel A et al. The prevalence and phenomenology of psychotic symptoms in dementia sufferers. *Int J Geriatr Psychiatry* 1995; 10:477-85.

Ballard C, Lowery K, Harrison R, McKeith IG. Noncognitive symptoms in Lewy body dementia. In: Perry RH, McKeith IG, Perry EK (Ed): *Dementia with Lewy bodies*. Cambridge: Cambridge University Press, 1996a:67-84.

Ballard C, Patel A, Oyebode F, Wilcock G. Cognitive decline in patients with Alzheimer's disease, vascular dementia and senile dementia of Lewy body type. *Age Ageing* 1996b; 25: 209-13.

Ballard C, McKeith I, Harrison R et al. A detailed phenomenological comparison of complex visual hallucinations in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *International Psychogeriatrics* 1997; 9(4): 381-388.

Ballard CG, O'Brien J, Lowery K et al. A prospective study of dementia with Lewy bodies. *Age and Ageing* 1998a; 27:631-6.

Ballard C, Shaw F, McKeith I, Kenny R. High prevalence of neurovascular instability in neurodegenerative dementias. *Neurology* 1998b; 51:1760-2.

Ballard C, Holmes C, McKeith I et al. Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1999a; 156:1039-45.

Ballard CG, Shaw F, Lowery K, McKeith I, Kenny R. The prevalence, assessment and associations of falls in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999b; 10:97-103.

Ballard C, O'Brien J, Barber B et al. Neurocardiovascular instability, hypotensive episodes, and MRI lesions in neurodegenerative dementia. *Ann NY Acad Sci* 2000a; 903; 442-5.

Ballard C, Piggott M, Johnson M et al. Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol* 2000b; 48:868-876.

Ballard C, O'Brien JP, Swann A et al. The natural history of psychosis and depression in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease: persistence and new cases over 1 year follow-up. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:46-49.

Ballard CG, Jacoby R, Del Ser T et al. Neuropathological substrates of psychiatric symptoms in prospectively studied patients with autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Am J Psychiatry* 2004; 161:843-949.

Barber R, Gholkar A, Scheltens P et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 52:1153-8.

Barber R, Ballard C, McKeith IG et al. MRI volumetric study of dementia with Lewy bodies; a comparison with AD and vascular dementia. *Neurology* 2000; 54:1304-9.

Barber R, McKeith IG, Ballard C, Gholkar A, O'Brien JT. A comparison of medial and lateral temporal lobe atrophy in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: magnetic resonance imaging volumetric study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12:198-205.

Barnes J, Boubert L, Harris J, Lee A, David AS. Reality monitoring and visual hallucinations in Parkinson disease. *Neuropsychologia* 2003; 41:565-74.

Barret AM. Degeneration of intracellular neurofibrils with military gliosis in psychosis of senile period. *Am J Insanity* 1910; 67:503-516.

Barret AM. A case of Alzheimer's disease with unusual neurological disturbances. *J Nerv Ment Dis* 1913; 40:361-374.

Bayle ALJ. Recherches sur l'arachnitis chronique, la gastrite et la gastro-entérite chroniques, et la goutte, considérées comme les causes de l'aliénation mentale. Thèse de Médecine n° 247. Paris 1822. [Traducción parcial: Moore, M & Solomon, HC (1934) contribuciones DE Haslam, Bayle y Esmarch & Jessen a la historia de la neurosífilis. *Archives of Neurology and Psychiatry* 32, 804].

Bayle AJL. *Traité des Maladies du Cerveau et de ses Membranes*. Gabon et Cie. Paris 1826.

Beatty WW, Brumback RA, Vonsattel JPG. Autopsy-proven Alzheimer disease in a patient with dementia who retained musical skills in life. *Arch Neurol* 1997; 54:1448.

Beck J, Harris J. Visual hallucination in non-delusional elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1994; 9:531-536.

Bermejo FP, Portera A, Gabriel RS et al. The prevalence of dementia and cognitive impairment in three sites in Central Spain. A door-to-door study in the elderly. *Neuroepidemiology* 1997; 16:A257

Berrios GE. Alzheimer's disease: a conceptual history. *Int J Geriatr Psychiatry* 1987; 5: 355-65.

Berrios GE, Freeman HL. *Alzheimer and the dementias*. London: Royal Society Medical Service, 1991.

Binswanger O. Die Abgrenzung der allgemeinen progressiven Paralyse /Referat, erstattet auf der Jahresversammlung des Vereins Deutscher Irrenärzte zu Dresden am 20 Sept. 1894). *Berliner Klinisches Wochenschrift* 1894; 31, 1103-1105, 1137-1139, 1180-1186.

Binswanger O. Zur klinik und pathologischen Anatomie der arteriosklerotischen Hirnerkrankung. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1908; 50, 2199.

Binswanger O and Schazel J. Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der Arterien des Gehirns. *Archiv für Psychiatrie* 1917; 58, 141.

Blacker D, Haines JL, Rodes L et al. ApoE-4 and age at onset of Alzheimer's disease: the NIMH genetics initiative. *Neurology* 1997 Jan; 48(1):139-47.

Blackwood W, McMenemey WH, Meyer A, Norman RM, Russell DS. *Greenfield's neuropathology*. The Williams and Wilkins Company. Baltimore 1963.

Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968; 114:798-811.

Bliwise DL, Watsr RL, Wattu N et al. Disruptive nocturnal behaviour in Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995; 8:107-10.

Bodareff W, Mountjoy CO. Number of neurons in nucleus locus ceruleus in demented and non-demented patients: rapid estimation and correlated parameters. *Neurobiol Aging* 1986; 7:297-300.

Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ et al. REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology* 1998; 51:363-70.

Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001; 16:622-30.

Boeve BF, Ferman TJ, Silber MH et al. Sleep disturbances in dementia with Lewy bodies involve more than REM sleep behavior disorder. Presented at the 55th Annual meeting of the American Academy of Neurology. Honolulu 2003a.

Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep Med* 2003b; 4:281-4.

Bohn P, Peña-Casanova J, Aguilar M et al. NORMACODEN Grup. Clinical validity and utility of the interview for deterioration of daily living in dementia for Spanish-speaking communities. *International Psychogeriatrics* 1998;10:261-270.

Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Archives of Neurology* 2003; 60(12):1745-1748.

Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *Journal of Neurology* 2006; 253(2):242-247.

Bohnen NI, Kuwabara H, Constantine GM, Mathis CA, Moore RY. Grooved pegboard test as a biomarker of nigrostriatal denervation in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters* 2007; 424(3): 185-189.

Boller F, Mizutani T, Roessman U, Gambetti P. Parkinson disease, dementia and Alzheimer disease: Clinicopathological correlations. *Ann Neurol* 1980; 7:329-335.

Bonfiglio F. Di speciali reperti in un caso di probabile sifilide cerebrale. Riv Sper Freniatria 1908; 34:196-206.

Borgaonkar DS, Schmidt LC, Martin SE et al. Linkage of late-onset Alzheimer's disease with apolipoprotein E. Lancet 1993; 342:625.

Borroni B, Agosti C, Padovani A. Behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy-bodies (DLB): Frequency and relationship with disease severity and motor impairment. Archives of Gerontology and Geriatrics 2008; 46:101-106.

Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol (Berl) 1991; 82:239-59.

Burkhardt CR, Filley CM, Kleinschmidt-DeMaster BK et al. Diffuse Lewy body disease and progressive dementia. Neurology 1988; 38:1520-1528.

Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. I: disorders of thought content. Brit J Psychiatry 1990a; 157:72-6.

Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. II: disorders of perception. Brit J Psychiatry 1990b; 157:76-81.

Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. III: disorders of mood. Brit J Psychiatry 1990c; 157:81-6

Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. IV: disorders of behavior. Brit J Psychiatry 1990d; 157:86-94.

Burn DJ, Rowan EN, Minnett T et al. Extrapyrimal features in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: a cross-sectional comparative study. Mov Disord 2003; 18:884-9.

Butters N, Wolfe J, Martone M, Branholn E, Cernak LS. Memory disorders associated with Huntington's Disease: Verbal recall, verbal recognition and procedural memory. Neuropsychologia 1985; 23:729-43.

Byrne EJ, Lennox G, Lowe J, Godwin-Austen RB. Diffuse Lewy body disease; clinical features in 15 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; 52:709-17.

Byrne EJ, Lennox G, Godwin-Austen RB. Dementia associated with cortical Lewy bodies. Proposed diagnostic criteria. Dementia 1991; 2:283-4.

Calderon J, Perry RJ, Erzinclioglu SW et al. Perception, attention, and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70:157-164.

Carrillo Garcia F, Gil Néciga E, Alberca R et al. Apolipoproteina E4 en la demencia con Cuerpos de Lewy. Neurologia 2008; 23(3):152-156.

Cercy SP, Bylsma FW. Lewy bodies and progressive dementia: a critical review and meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 1997; 3:179-94.

Chan SS, Chiu HF, Lam LC, Leung VP. Prevalence of dementia with Lewy bodies in an inpatient psychogeriatric population in Hong Kong Chinese. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 847-50.

Charcot JM, Vulpian A. De la paralysie agitante. *Gaz Hebdomadaire Med Chir* 1861-62; 8:765-7; 9:54-9.

Chatterjee A, Strauss ME, Smyth KA, Whitehouse PJ. Personality changes in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1992; 49:486-91.

Chartier-Harlin MC, Parfit M, Legrain S et al. Apolipoprotein E, epsilon 4 allele as a major risk factor for sporadic early and late-onset forms of Alzheimer's disease: analysis of the 19q13.2 chromosome. *Human Molecular Genetics* 1994; 3(4):569-74.

Chaudhuri KR. Autonomic dysfunction in movement disorders. *Curr Opin Neurol* 2001; 14:505-11.

Chaudhuri KR. Nocturnal symptom complex in PD and its management. *Neurology* 2003; 61:s17-s23.

Collerton D, Burn D, McKeith I, O'Brien J. Systematic review and meta-analysis show that dementia with Lewy bodies is a visual-perceptual and attentional-executive dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 16:229-237.

Colloby SJ, Fenwick JD, Williams ED et al. A comparison of 99mTc-HMPAO SPECT changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using statistical parametric mapping. *Eur J Nucl Med* 2002; 29:615-622.

Connor DJ, Salmon DP, Sandy TJ et al. Cognitive profiles of autopsy-confirmed Lewy body variant vs. Pure Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998; 55:994-1000.

Cooper JK, Mungas D, Verma M, Weiler PG. Psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1991; 6:721-6

Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ et al. Gene dose of apolipoprotein E type allele and the risk of Alzheimer disease in late onset families. *Science* 1993; 261:921-3.

Cormack F, Aarsland D, Ballard C, Tovee MJ. Pentagon drawing and neuropsychological performance in Dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Parkinson's disease with dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2004a; 19:371-377.

Cormack F, Gray A, Ballard C, Tovee MJ. A failure of "pop-out" in visual search tasks in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's and Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004b; 19:763-72.

Cousins DA, Burton EJ, Burn D et al. Atrophy of the putamen in dementia with Lewy bodies but not Alzheimer's disease: an MRI study. *Neurology* 2003; 61:1191-1195.

Creutzfeldt HG. Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Zeitschrift gesellen Neurologie und Psychiatrie* 57, 1-18.

Cummings JL, Miller B, Hill MA, Neshkes R. Neuropsychiatric aspects of multi-infarct dementia and dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 1987; 44:389-393.

Cummings JL, Mega m, Gray K et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44:2308-14.

Cummings JL, Kaufner D. The neuropsychiatric Inventory. Assessing psychopathology in dementia patients. *Neurology* 1997; 48(suppl.6):S10-6.

Cummings JL, Masterman DL. Assessment of treatment associated changes in behaviour and cholinergic therapy of neuropsychiatry symptoms in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl. 13):23-30.

Cummings JL, Khachaturian ZS. Definitions and diagnostic criteria. En: Gauthier S (ed): *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. Martin Dunitz. London 1999a; 3-15.

Cummings JL, Masterman DL. Depression in patients with Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999b; 14:711-718.

Cummings LJ. Cognitive and behavioural heterogeneity in Alzheimer's disease: seeking the neurobiological basis. *Neurobiology of Aging* 2000; 21:845-861.

Cummings JL. Evaluación psiquiátrica de pacientes con demencia. En: Cummings JL, Vinters H, Félix J (eds). *La neuropsiquiatría de la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas*. London: Martin Dumtz, 2003:30.

Cummings JL. Reconsidering diagnostic criteria for dementia with Lewy bodies. Meeting review. *Reviews in Neurological Diseases* 2004; 1:31-34.

De Silva HA, Gunatilake SN, Smith AD. Prevalence of dementia in a semi-urban population in Sri Lanka: report from a regional survey. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18:711-15.

Dejerine J. *Sémiologie des Affections du Système Nerveux*. Masso et Cie. Paris 1914.

Del Ser T, Muñoz DG, Hachinski V. Temporal pattern of cognitive decline and incontinence is different in Alzheimer's disease and diffuse Lewy body disease. *Neurology* 1996; 46:682-6.

Del Ser T, McKetih I, Anand R et al. Dementia with Lewy bodies: findings from an international multicentre study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15:1034-45.

Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, Muñoz DG. Clinical and pathological features of two groups of dementia with Lewy bodies; effect of co-existing Alzheimer-type lesion load. *Alz Dis Assoc Disord* 2001; 15:31-44

Del Ser T. Demencia con cuerpos de Lewy. Formas puras y mixtas. *Rev Neurol* 2002; 35:761-5

Del Ser T, Pondal M, Rodríguez E et al. Prevalence of probable dementia with Lewy bodies in a Spanish census-based elderly sample. *Neurology* 2004; 62(suppl 5):A209.P03.047.

Delacourte A, David JP, Sergeant N et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52:1158-65.

Delis DC, Massman PJ, Butters N et al. Profiles of demented and amnesic patients on the California Verbal Learning Test: Implications for the assessment of memory disorders. *Psychol Assess* 1991; 3:19-26.

Devanand DP, Miller L, Richards M et al. The Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1992; 49:371-6.

Devanand DP, Jacobs DM, Tang M et al. The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:257-63.

Devinsky O. Delusional misidentifications and duplications. *Neurology* 2009; 72:80-87.

Deweert B, Lehericy S, Pillon B et al. Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58:590-97.

Dickson DW, Davies P, Mayeux R et al. Diffuse Lewy body disease : Neuropathological and biochemical studies of six patients. *Acta Neuropathol* 1987; 75:8-15.

Dickson DW, Crystal H, Mattiace LA et al. Diffuse Lewy body disease: light and electron microscopic immunocytochemistry of senile plaques. *Acta Neuropathol* 1989; 78:572-84.

Dickson DW, Ruan D, Crystal H et al. Hippocampal degeneration differentiates diffuse Lewy body disease (DLBD) from Alzheimer's disease: light and electron microscopic immunocytochemistry of CA2-3 neurites specific to DLBD. *Neurology* 1991; 41:1402-9.

Dickson DW, Schmidt ML, Lee VM-Y et al. Immunoreactivity profile of hippocampal CA2/3 neurites in diffuse Lewy body disease. *Acta Neuropathol* 1994; 87:269-76.

Doubleday EK, Snowden JS, Varma AR, Neary D. Qualitative performance characteristics differentiate dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2002; 72(5):602-607.

Drach LM, Schubert S, Tews KH, Bohl J, Steinmetz HEE. Evaluation of clinical diagnostic criteria for dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Aging* 1998; 19(4S): 857.

Engelborghs S, Maertens K, Nagels G et al. Neuropsychiatric symptoms of dementia: cross-sectional analysis from a prospective, longitudinal Belgian study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20:1028-1037.

Egerton DE, Sima AAF. Dementia with cerebral Lewy bodies. *Arch Neurol* 1986; 43: 524-7.

Erkinjuntti T. Vascular dementia: an overview. En: O'Brien J, Ames D, Burns A.: *Dementia*. Arnold. London 2000; 623-624.

Esquirol JDE. Des établissements des aliénés en France et des moyens d'améliorer le sort de ces infortunés. Mémoire présenté à S.E. le Ministre de l'Intérieur en septembre 1818. Huzard, Paris 1819.

Esquirol JED. Des Maladies Mentales considérées sous le rapports Médical, Hygènique et Médico-Légal. J-B Baillièrè. Paris 1838.

Farrer LA, Cupples LA, Haines JL et al. Effects of age, sex and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: A meta-analysis. *Journal of the American Medical Association* 1997; 278:1349-56.

Feinberg TE, Roane DM. Delusional Misidentification. *Psychiatr Clin N Am* 2005;28: 665-683.

Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE et al. REM sleep behavior disorder and dementia: cognitive differences when compared with AD. *Neurology* 1999; 52:951-7.

Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE et al. Dementia with Lewy bodies may present as dementia and REM sleep behavior disorder without parkinsonism or hallucinations. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8:907-14.

Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF et al. Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist* 2006; 20(4):623-636.

Fischer O. Milliare Nekrosen mit drusigen Wucherungen der Neurofibrillen, eine regelmäßige Veränderung der Hirnrinde bei seniler Demenz. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 1907; 22:361-72.

Folstein FE, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198.

Fuller SC. Alzheimer's disease (senium praecox): the report of a case and review of published cases. *J Nerv Ment Dis* 1912; 39:440-455, 536-557.

Fuller SC, Klopp HL. Further observations on Alzheimer's disease. *Am J Insanity* 1912; 69:17-29.

Forno LS. Concentric hyaline intraneuronal inclusions of Lewy type in the brains of elderly persons (50 incidental cases): relationship to parkinsonism. *J Am Geriatr Soc* 1969; 17:557-575.

Forno LA, Barbour PJ, Norville RL. Presenile dementia with Lewy bodies and neurofibrillary tangles. *Arch Neurol* 1978; 35:818-822.

Forno LS. The Lewy Body in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1986; 45:35-43.

Fujino Y, Dickson DW. Spongiosis in Alzheimer's disease not due to concurrent Lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62:553.

Förstl H, Burns A, Jacoby R, Levy R. Neuroanatomical correlates of clinical misidentification and misperception in senile dementia of the Alzheimer type. *J Clin Psychiatry* 1991; 52:268-71.

Förstl H, Burns A, Luther P, Cairns N, Levy R. The lewy body variant of Alzheimer's disease: clinical and pathological findings. *British Journal of Psychiatry* 1993; 162:385-392.

Galasko D, Saitoh T, Xia T et al. The apolipoprotein E allele E4 is over-represented in patients with the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 44:1950-1951.

Galasko D, Katzman R, Salmon DP, Hansen L. Clinical and neuropathological findings in Lewy body dementias. *Brain Cogn* 1996; 31:166-75.

Galasko D, Salmon DP, Lineweaver T, Hansen L, Thal LJ. Neuropsychological measures distinguish patients with Lewy body variant from those with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50:A181.

Galvin JE., Malcom H., Johnson D., Morris JC. Personality traits distinguishing dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 29,68(22):1895-901.

Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000; 123:484-98.

Galloway PH, Sahgal A, McKeith IG et al. Visual pattern recognition memory and learning deficits in senile dementias of Alzheimer and Lewy body types. *Dementia* 1992; 3: 101-7.

Gascón-Bayarri J, Reñe R, Del Barrio JL et al. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: The PRATICON Study. *Neuroepidemiology* 2007; 28:224-234.

George-Hyslop PH. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2000; 47:183-99.

Gibb WRG, Esiri MM, Lees AJ. Clinical and pathological features of diffuse cortical Lewy body disease (Lewy body dementia). *Brain* 1985; 110:1131-53.

Gibb WRG. Idiopathic Parkinson's disease and the Lewy body disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1986; 12:223-234.

- Gibb WRG, Esiri MM, Lees AJ. Clinical and pathological features of diffuse cortical Lewy body disease (Lewy body dementia). *Brain* 1987; 110:1131-53.
- Gibb WRG, Luthert PJ, Janota I, Lantos PL. Cortical Lewy body dementia: a clinical features and classification. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1989; 52: 185-192.
- Gilman S, Koeppe RA, Little R et al. Differentiation of Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies utilizing positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose and neuropsychological testing. *Experimental Neurology* 2005; 191:95-103.
- Gilley DW, Wilson RS, Beckett LA, Evans DA. Psychotic symptoms and physically aggressive behaviour in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:1074-9.
- Gnanalingham KK, Byrne EJ, Thornton A, Sambrook MA, Bannister P. Clock-face drawing to differentiate Lewy body and Alzheimer type dementia syndromes. *Lancet* 1996; 347:696-7.
- Gnanalingham KK, Byrne EJ, Thornton A et al. Motor and cognitive function in Lewy body dementia: comparison with Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:243-52.
- Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991; 349:704-6.
- Gomez-Isla T, West HL, Rebeck GW et al. Clinical and pathological correlates of apolipoprotein ε epsilon 4 in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1996; 39:62-70.
- Gomez-Isla T, Growdon W, McNamara M, Growdon JH, Hyman BT. Diffuse Lewy body dementia: quantitative neuropathological studies and APOE genotyping. *Neurology* 1997; 48:140-1.
- Gomez-Isla T, Growdon WB, McNamara M et al. Clinicopathologic correlates in temporal cortex in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 53:2003-2009.
- Gomez-Tortosa E, Newell K, Iriazarry MC et al. Clinical and quantitative pathologic correlates of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 53:1284-91.
- Gomez-Tortosa E, Iriazarry MC, Gomez-Isla T, Hyman BT. Clinical and neuropathological correlates of dementia with Lewy bodies. *Ann NY Acad Sci* 2000; 920:9-15.
- Gormley N, Rizwan MR. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13:410-14.
- Grace JB, Walker MP, McKeith IG. A comparison of sleep profiles in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15:1028-33.
- Graham C, Ballard C, Saad K. Variables which distinguish patients fulfilling clinical criteria for dementia with Lewy bodies from those with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12:314-18.

Greenwald BS, Kramer-Ginsberg E, Marin DB et al. Dementia with coexistent major depression. *Am J Psychiatry* 1989; 146:1472-1478.

Guillozet AL, Weintraub S, Mash DC, Mesulam MM. Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2003; 60:729-36.

Haan MN, Mungas DM, Gonzalez HM et al. Prevalence of dementia in older latinos: the influence of type 2 diabetes mellitus, stroke and genetics factors. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:169-77.

Hakim AM, Mathieson G. Dementia in Parkinson disease. A neuropathologic study. *Neurology* 1979; 29:1209-1214.

Hallervorden J. Zur Pathogenese des postencephalitischen Parkinsonismus. *Klin Wochenschrift* 1933; 12:692-5.

Hamilton JM, Salmon DP, Galasko D et al. A comparison of episodic memory deficits in enuropathologically-confirmed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10:689-97.

Hansen LA, Masliah E, Terry RD, Mirra SS. A neuropathological subset of Alzhiemer's disease with concomitante Lewy body disease and spongiform change. *Acta Neuropathol* 1989; 78:194-201.

Hansen L, Salmon D, Galasko D et al. The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity. *Neurology* 1990; 40:1-8

Hansen LA, Galasko D. Lewy body disease. *Current Opin Neuro Neurosurg* 1992; 5: 889-94.

Hansen L, Douglas Galasko D et al. Apolipoprotein ϵ epsilon 4 is associated with increased neurofibrillary pathology in the Lewy body variant of Alzehirer's disease. *Neurosci Lett* 1994; 182:63-65.

Hansen LA, Samuel W. Criteria for Alzheimer's disease and the nosology of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1997; 48:126-132.

Harasty JA, Halliday GM, Xueberg J et al. Cortical degeneration associated with phonologic and semantic language impairments in AD. *Neurology* 2001; 56:944-950.

Harciarek M, Kertez A. Prevalencia de los síndromes de identificación errónea en las enfermedades neurodegenerativas. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22:126-133.

Harding AJ, Krill JJ, Halliday GM. Practical measures to simplify the Braak tangle stating method for routine pathological screening. *Acta Neuropathol* 2000; 99:199-208.

Harding AJ, Halliday GM. Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia. *Acta neuropathol* 2001; 102:355-63.

Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002; 125:391-403.

Hardy J, Crook R, Prihar G, Roberts G, Raghavan R, Perry R. Senile dementia of the Lewy body type has an apolipoprotein E epsilon 4 allele frequency intermediate between controls and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1994; Nov 21,182(1):1-2.

Hardy J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1997; 20:154-9.

Harrington CR, Louwagie J, Rossau R, Vanmechlen E, Perry RH, Perry EK, Xuereb JH, Roth M, Wischik CM. Influence of apolipoprotein E genotype on senile dementia of the Alzheimer and Lewy body types. Significance for etiological theories of Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1994; 145:1472-84

Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:1206-9.

Harwood D, Barker W, Ownby R, Duara R. Prevalence and correlates of Capgras syndrome in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14:415-420.

Hasimoto M, Kitagaki H, Imamura T et al. Medial temporal and whole-brain atrophy in dementia with Lewy bodies: a volumetric MRI study. *Neurology* 1998; 51:357-62.

Heidebrink JL. Is dementia with Lewy bodies the second most common cause of dementia?. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002; 15:182-7.

Heilig CW, Knopman DS, Mastri AR, Frey W. Dementia without Alzheimer pathology. *Neurology* 1985; 35:762-765.

Helfand M. Status pigmentosus. Its pathology and its relation to Hallervorden-Spatz disease. *J Nerv Ment Dis* 1939; 81:662.

Henderson JM, Lu Y, Wang S, Cartwright H, Halliday G. Olfactory deficits and sleep disturbances in Parkinson's disease: a case-control survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:956-8.

Herrera E, Caramelli P, Silveira AS, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Disord* 2002; 16:103-8.

Heyman A, Fillenbaum GG, Gearing M et al. Comparison of Lewy body variant of Alzheimer's disease with pure Alzheimer's disease: Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease, part XIX. *Neurology* 1999; 52:1839-44.

Higuchi M, Tashiro M, Arai H et al. Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. *Exp Neurol* 2000; 162:247-56.

Hince PG, McArthur FK, Bjertness E et al. Neuropathological diagnoses in elderly patients in Oslo: Alzheimer's disease, Lewy body disease, vascular lesions. *Dementia* 1995; 6:162-168.

Hirono N, Cummings JL. Neuropsychiatric aspects of Dementia with Lewy Bodies. *Current Psychiatry Reports* 1999a; 1:85-92.

Hirono N, Mori E, Tanimukai S et al. Distinctive neurobehavioral features among neurodegenerative dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999b; 11:498-503.

Hohl U, Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J. Diagnostic accuracy of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2000; 57:347-51.

Holmes C, Cairns N, Lantos P, Mann A. Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 1999; 174:45-50.

Holroyd S, Sheldon-Keller A. A study of visual hallucinations in Alzheimer's disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 1995; 3:198-205.

Horimoto Y, Matsumoto M, Akatsu H et al. Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. *J Neurol* 2003; 250:530-3.

Houlden H, Crook R, Duff K, et al. Confirmation that the apolipoprotein E4 allele is associated with late-onset, familial Alzheimer's disease. *Neurodegeneration* 1993; 2:283-6.

Houlden H, Crook R, Backhovens H et al. ApoE genotype is a risk factor in nonpresenilin early-onset Alzheimer's disease families. *American Journal of Medical Genetics* 1998; 81:117-21.

Howard R, David A, Woodruff P et al. Seeing visual hallucinations with functional magnetic resonance imaging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8:73-77.

Huntington G. On chorea. *Medical & Surgical Reporter* 1972; 26:317-321.

Hwang TJ, Masterman DL, Ortiz F et al. Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004; 18:17-21.

Hyman BT, Van Hoesen GW, Damasio AR. Memory-related neural systems in Alzheimer's disease: an anatomic study. *Neurology* 1990; 40:1721-30.

Hyman BT, Trojanowski JQ. Consensus recommendations for the post-mortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *J Neuropathol* 1997; 56:1095-7.

Ikeda K, Yoshimura T, Kato H. A case of idiopathic Parkinsonism with many Lewy bodies in the cerebral cortex. *No to Shinkei (Brain and Nerve)* 1975; 27:733-42.

Ikeda K, Ikeda S, Yoshimura T, Kato H, Namba M. Idiopathic parkinsonism with Lewy-type inclusions in cerebral cortex. A case report. *Acta Neuropathol* 1978; 41:165-168.

Ikeda K, Hori A, Bode G. Progressive dementia with "diffuse Lewy-type inclusions" in cerebral cortex. *Arch Psychiatrie und Nervenkr* 1980; 228:243-8.

Imamura T, Ishii K, Sasaki M et al. Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 1997; 235:49-52.

Imamura T, Kazunari I, Hirono N et al. Visual hallucinations and regional cerebral metabolism in dementia with Lewy bodies (DLB). *Neuroreport* 1999; 10:1903-1907.

Ishii K, Hosaka K, Mori T, Mori E. Comparison of FDG-PET and IMP-SPECT in patients with dementia with Lewy bodies. *Ann Nucl Med* 2004; 18:447-451.

Jellinger KA. Morphological substrates of mental dysfunction in Lewy body disease: an update. *J Neural Transm Suppl* 2000; 59:185-212.

Jellinger KA, Horimoto Y, Matsumoto M et al. Neuropathological spectrum of synucleinopathies, Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. *Movement Disorders* 2003; 18(suppl 6):530-3.

Jeste DV, Wragg RE, Salmon DP, Harris MJ, Thal LJ. Cognitive deficits of patients with Alzheimer's disease with and without delusions. *Am J Psychiat* 1992; 149:184-189.

Joanette Y, Ska B, Poissant A, Beland D. Neuropsychological aspects of Alzheimer's disease: evidence for inter and intra-function heterogeneity. En: *Heterogeneity of Alzheimer's disease*. Berlin, Heidelberg 1992, Springer-Verlag:33-41.

Josephs KA. Capgras syndrome and its relationship to neurodegenerative disease. *Arch Neurol* 2007; 64(12):1762-1766.

Kalra S, Bergeron C, Lang A. Lewy body disease and dementia: a review. *Arch Intern Med* 1996; 156:487-493.

Sadock B, Sadock V. *Sinopsis de Psiquiatria*. Baltimore: Lippincot Williams and Wilkins, 2009.

Kayano T, Funada N, Okeda R, Kojima T, Miki M, Iwama H. An autopsy case of Parkinson disease with dementia and wide distribution of Lewy-like bodies in cerebral cortex. *Neuropathology* 1980; 1:27-28.

Kawanishi C, Suzuki K, Odawara T et al. Neuropathological evaluation and apolipoprotein E gene polymorphism analysis in diffuse Lewy body disease. *J Neurol Sci* 1996; 136:140.

Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1985; 42:1097-1105.

Klatka L, Luis E, Schiffer R. Psychiatric features in diffuse Lewy body disease: a clinicopathologic study using Alzheimer's disease and Parkinson's disease comparison groups. *Neurology* 1996; 47:1148-1152.

Koike Y, Takahashi A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997; 38(suppl 2):8-12.

Kosaka K, Oyanagi S, Matsushita M, Hori A. Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy-body changes. *Acta Neuropathologica* 1976; 36:221-33.

Kosaka K. Lewy bodies in cerebral cortex: report of three cases. *Acta Neuropathologica* 1978; 42:127-34.

Kosaka K, Mehraein P. Dementia-Parkinsonism syndrome with numerous Lewy bodies and senile plaques in cerebral cortex. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1979; 226:241-50.

Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka H. Diffuse type of Lewy body disease. Progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree: a new disease?. *Clin Neuropathol* 1984; 3:185-92.

Kosaka K, Tsuchiya K, Yoshimura M. Lewy body disease with and without dementia: a clinicopathological study of 35 cases. *Clinical Neuropathology* 1988; 7:299-305.

Kosaka K. Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 1990; 237:197-204.

Kosaka K. Dementia and Neuropathology in Lewy body disease. *Advances in Neurology* 1993; 60:456-463.

Kosaka K, Iseki E. Diffuse lewy body disease within the spectrum of lewy body disease. *Proceeding of International Workshop on Lewy Body Dementia. Pathology* 1995; 27:1-13.

Kosaka K and Iseki E. Dementia with Lewy bodies. *Curren Opinion in Neurology* 1996; 9:271-275.

Kraepelin E. *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. Verlag v. Johann Ambrosius Barth. Leipzig 1910.

Kraepelin E. *Lectures on Clinical Psychiatry*, 3rd English edn (transl. Jonstone, T. from the 2nd German edn). William Wood and Co. New York 1913.

Kraybill ML, Larson EB, Tsuang DW et al. Cognitive differences in dementia patients with autopsy-verified AD, Lewy body pathology, or both. *Neurology* 2005; 64(12): 2069-2073.

Krieger M, Herz J. Structures and functions of multiligand lipoproteins receptors: macrophage scavenger receptors and LDL receptor-related protein (LRP). *Annual Reviews in Biochemistry* 1994; 63:601-37.

Kuroda S, Hosokawa K, Iguchi T, Tateishi J, An autopsy case of presenile dementia with numerous Lewy bodies in the cerebral cortex. *Clin Neurol* 1978; 18:346-350.

Lane R, He Y, Morris C et al. BuChE-K and APOE ε4 Allele frequencies in Lewy Body Dementias, and influence of Genotype and hyperhomocysteinemia on Cognitive decline. *Movement Disorders* 2009; 24(3):392-400.

Lafora GR. Ueber das Vorkommen amyloider Körperchen im Innern der Ganglienzellen. *Virchows Arch* 1911; 4:356.

Lafora GR. Nuevas investigaciones sobre los cuerpos amilaceos del interior de las células nerviosas. Trab Lab Invest biol Univ. Madrid 1913; 11:29.

Lamb H, Christie J, Singleton AB et al. Apolipoprotein E and alpha-1 anti-chymotrypsin polymorphism genotyping in Alzheimer's disease and Dementia with Lewy bodies: distinctions between diseases. *Neurology* 1998; 50(2):388-91.

Lambon Ralph MA, Powell J, Howrad D et al. Semantic memory is impaired in both dementia with Lewy bodies and dementia of Alzheimer's type: a comparative neuropsychological study and literature review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:149-56.

Lawrence AD and Sahakian BJ. The cognitive psychopharmacology in Alzheimer's disease: Focus on cholinergic systems. *Neurochemical Research* 1998; 23:787-794.

Lemstra AW, Eikeleboom P, Van Gool WA. The cholinergic deficiency syndrome and its therapeutic implications. *Gerontology* 2003; 49:55-60.

Lennox G, Lowe J, Morrell K, Landon M, Mayer RJ. Anti-ubiquitin immunocytochemistry is more sensitive than conventional techniques in the detection of diffuse Lewy body disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989a; 52:67-71.

Lennox G, Lowe J, Landon M et al. Diffuse Lewy body disease : correlative neuropathology using anti-ubiquitin immunocytochemistry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989b; 52:1236-1247.

Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA et al. Longitudinal assessment of symptoms of depression, agitation and psychosis in 181 patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1438-43.

Levy-Lahad E, Wijsman EM, Nemens E et al. A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Science* 1995; 269:970-3.

Lewy FH. Paralysis agitans: pathologische Anatomie. In: Lewandowsky M. (ed). *Handbuch der Neurologie*. Berlin 1912; 3:920-33.

Lewy FH. *Die Lehre vom Tonus und der Bewegung*. Berlin 1923.

Li YS, Meyer JS, Thornby J. Depressive symptoms among cognitively normal versus cognitively impaired elderly subjects. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16:455-461.

Lipkin LE. Cytoplasmic inclusions in ganglion cells associated with parkinsonian states: a neurocellular change studied in 53 cases and 206 controls. *Am J Pathol* 1959; 35:1117-1133.

Lippa CF, Smith TW, Swearer JM. Alzheimer's disease and Lewy body Disease: a comparative clinicopathological study. *Ann Neurol* 1994; 35:81-8.

Lippa CF, Smith TW, Saunders AM et al. Apolipoprotein E genotype and Lewy body disease. *Neurology* 1995; 45:97.

Lippa CF, Johnson R, Smith TW. The medial temporal lobe in dementia with Lewy bodies: a comparative study with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1998; 43:102-6.

Lippa CF, McKeith I. Dementia with Lewy bodies: improving diagnostic criteria. *Neurology* 2003; 60:1571-1572.

Litvan I, MacIntyre A, Goetz CG et al. Accuracy of the clinical diagnoses of Lewy body disease, Parkinson disease and dementia with Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol* 1998; 55:969-78.

Lobo A, Ezquerro J, Gomez F, Sala JM, Seva A. El Mini-Examen Cognoscitivo: un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectivas en pacientes médicos. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1979; 3:189-202.

Lobo A, Escolar V, Ezquerro J, Seva A. El Mini-Examen Cognoscitivo: un test sencillo, práctico, para detectar alteraciones intelectivas en pacientes psiquiátricos. *Rev Psiquiatr Med* 1980; 5:39-57.

Lobo A, Saz, Marcos G et al. Revalidación y normalización del Mini-Examen Cognoscitivo (primera versión en castellano del Mini-Mental Status Examination) en la población general geriátrica. *Med Clin* 1999; 112:767-774.

Lobotesis K, Fenwick JD, Phipps A et al. Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* 2001; 56:643-9.

Londos E, Passant U, Gustafson L. Blood pressure and drug treatment in clinically diagnosed Lewy bodies dementia and Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatrics* 2000; 30:35-46.

López OL, López-Pousa S, Kamboh ML et al. Apolipoprotein E polymorphism in Alzheimer's disease: a comparative study of two research populations from Spain and the United States. *Eur Neurol* 1998; 39:229-33.

López OL, Hamilton RL, Becker JT et al. Severity of cognitive impairment and the clinical diagnosis of AD with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54:1780-7.

López OL, Wisniewski S, Hamilton RL et al. Predictors of progression in patients with AD and Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54:1774-1779.

López OL, Becker JT, Klunk W et al. Research evaluation and diagnosis of probable Alzheimer's disease over the last two decades: I. *Neurology* 2000; 55:1854-62.

López OL, Becker JT, Kaufer DI et al. Research evaluation and prospective diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2002; 59:43-46.

López-Pousa S, Garre-Olmo J, Turon-Estrada A et al. Clinical incidence of dementia with Lewy bodies. *Rev Neurol* 2003; Apr 16-30,36(8): 715-20.

López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Llinas-Regla J, Garre-Olmo J, Roman GC. Incidence of dementia in a rural community in Spain: the Girona cohort study. *Neuroepidemiology* 2004; 23:170-7.

López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J, Pons S, Cucurella MG. Caracterización y prevalencia de los síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia. *Rev Neurol* 2007; 45(11):683-688.

Luis CA, Barker WW, Gajraj K et al. Sensitivity and specificity of three clinical criteria for dementia with Lewy bodies in an autopsy verified sample. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14:526-33.

Lyketsos CG, Lopez O, Jones B et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *JAMA* 2002; 288:1475-1483.

Manford M, Andermann F. Complex visual hallucinations. Clinical and neurobiological insights. *Brain* 1998; 121:1819-1840.

Marantz AG and Verghese J. Capgras' syndrome in dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002; 15(4):239-41.

Marshall V, Grosset D. Role of dopamine transporter imaging in routine clinical practice. *Mov Disord* 2003; 18:1415-1423.

Marin RS. Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psychiatry* 1991; 3:243-54.

Martignoni E, Pacchetti C, Godi L, Micieli G, Nappi G. Autonomic disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1995; 45:11-19.

Martinoli MG, Trojanowski JQ, Schmidt ML et al. Association of apolipoprotein epsilon 4 allele and neuropathological findings in patients with dementia. *Acta Neuropathol* 1995; 90:239-43

Martone M, Butters N, Payne M, Becker JY, Sax DS. Dissociations between skill learning and verbal recognition in amnesia and dementia. *Arch Neurol* 1984; 41:965-70.

Masliah E, Rockenstein E, Veinbergs I et al. Beta-amyloid peptides enhance alpha-synuclein accumulation and neuronal deficits in a transgenic mouse model linking Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:12245-50.

Mayeux R, Saunders AM, Shea S et al. Utility of Apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1998; 338:506-511.

McKeith IG, Fairbairn A, Perry R, Thompson P, Perry E. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ* 1992a; 305:673-8.

McKeith IG, Perry RH, Fairbairn AF. Operational criteria for senile dementia of Lewy body type. *Psychol Med* 1992b; 22:911-22.

McKeith IG, Fairbairn A, Bothwell R et al. An evaluation of the predictive validity and inter-rater reliability of clinical diagnostic criteria for senile dementia of Lewy body type. *Neurology* 1994a; 44:872-877.

McKeith IG, Fairbairn AF, Perry RH, Thompson P. The clinical diagnosis and misdiagnosis of senile dementia of Lewy Body Type (SDLT). *British Journal of Psychiatry* 1994b; 165:324-332.

McKeith IG, Galasko D, Wilcock GK, Byrne J. Lewy body dementia – diagnosis and treatment. *Br J Psychiatry* 1995; 167:709-717.

McKeith IG, Galasko D, Kosaka K et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy body diseases(DLB):report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47:1113-24.

McKeith IG, Perry EK, Perry RH. Report of the second dementia with Lewy bodies international workshop. *Neurology* 1999; 53:902-5.

McKeith IG, Ballard CG, Perry RH. Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000a; 54(5):1050-8.

McKeith IG, Del Ser T, Spano P et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled International study. *Lancet* 2000b; 356: 2031-6.

McKeith IG, Mintzer J, Aarsland D et al. Dementia with Lewy bodies. *The Lancet Neurol* 2004a; 3:19-28.

McKeith IG, Wesnes KA, Perry E, Ferrara R. Hallucinations predict attentional improvements with rivastigmine in dementia with lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004b; 18(1):94-100.

McKeith IG, Ballard CG, Perry RH et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005; 65:1863-1872.

McKeith IG, Cummins J. Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. *Lancet Neurol* 2005; 4:735-42.

McKeith IG, Rowan E, Askew K et al. More severe functional impairment in dementia with Lewy Bodies than Alzheimer disease is related to extrapyramidal motor dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14 (7):582-8.

McKhann G, Drachman DA, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease-report of the NINCDS-ADRA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984; 34:939-44.

McMenemey WH. Alzheimer's disease: a report of six cases. *J Neurol Psychiatry* 1940; 3: 211-240.

McMenemey WH. Alzheimer's disease: problems concerning its concept and nature. *Acta Neurol Scand* 1963; 39:369-380.

McNaught KS, Shashidharan P, Perl DP, Jenner P, Olanow CW. Aggresome-related biogenesis of Lewy bodies. *Eur J Neurosci* 2002; 16:2136-2148.

McShane R, Gedling K, Reading M et al. Prospective study of relations between cortical lewy bodies, poor eyesight and hallucinations in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1995; 59:185-188.

McShane R, Keene J, Gedling K, Hope T. Hallucinations, cortical Lewy body pathology, cognitive function and neuroleptics use in dementia. En: Perry RH, McKeith IG, Perry EK (eds). *Dementia with Lewy bodies*. Cambridge: Cambridge University Press, 1996:65-98.

Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46:130-5.

Mega MS, Masterman DL, Benson F et al. Dementia with Lewy bodies: reliability and validity of clinical and pathological criteria. *Neurology* 1996; 47:1403-1409.

Mendez MF, Martin RJ, Smyth KA, Whitehouse PJ. Psychiatric symptoms associated with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1990; 2:28-33.

Merdes AR, Hansen LA, Jeste DV et al. Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2003; May 27, 60(10):1586-90.

Merriam AE, Aronson MK, Gaston P, Wey S, Katz I. The psychiatric symptoms of Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36:7-12.

Meyer M, Tschanz J, Norton M et al. APOE genotype predicts when-not whether- one is predisposed to develop Alzheimer disease. *Nat Genet* 1998; 19:321-2.

Middelkoop HAM, Van der Flier WM, Burton EJ et al. Dementia with Lewy bodies and AD are not associated with occipital lobe atrophy on MRI. *Neurology* 2001; 57:2117-2120.

Miech RA, Breitner JC, Zandi PP et al. Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women: The Cache County study. *Neurology* 2002; 58:209-18.

Minagawa M, Maeshiro N, Taguchi K, Shioda A. An autopsy case showing dementia and Shy-Drager syndrome with Lewy bodies and spheroids in substantia nigra and senile plaques in cerebral cortex. *Neuropathology* 1980; 1:28-29.

Minoshima S, Foster NL, Sima AAF et al. Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 2001; 50: 358-365.

Mirra SS, Heyman A, McKeel D et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II: standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41:479-486.

Mormont E, Grymonprez LL, Baisset-Mouly C, Pasquier F. The profile of memory disturbance in early Lewy body dementia differs from that in Alzheimer's disease. *Rev Neurol* 2003; 159:762-766.

Mori E, Shimomura T, Fujimori M et al. Visuo-perceptual impairment in dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2000; 57:489-93.

Morris RG. A cognitive neuropsychology of Alzheimer-type dementia En: Morris RG (Ed.). *The cognitive neuropsychology of Alzheimer-type dementia*. Oxford University Press. Oxford 1996; 3-10.

Mosimann UP, McKeith IG. Dementia with Lewy bodies- diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly* 2003; 133:131-142.

Mosimann UP, Mather G, Wesnes KA et al. Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2004; 63(11):2091-2096.

Mosimann UP, Rowan E, Partington CE, et al. Characteristic of Visual Hallucinations in Parkinson Disease Dementia and Dementia with Lewy Bodies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14(2):153-60.

Nalbantoglu J, Gilfix BM, Bertrand P et al. Predictive value of apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease: results on an autopsy series and a analysis of several combined studies. *Annals of Neurology* 1994; 36:889-95.

Nagahama Y, Okina T, Suzuki N, et al. Classification of psychotic symptoms in Dementia with Lewy Bodies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15:961-967.

Neary D, Snowden JS, Bowen DM et al. Neuropsychological syndromes in presenile dementia due to cerebral atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49:163-174.

Newton RD. The identity of Alzheimer's disease and senile dementia and their relationship in senility. *J Mental Sci* 1948; 94:225-248.

NIA. Consensus recommendations for the post-mortem diagnosis of Alzheimer's disease. The National Institute of Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18(4suppl):s1-2.

Noe E, Marder K, Bell KL et al. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Movt Disord* 2004; 19:60-7.

Noguchi S, Murakami K, Yamada N, et al. Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993; 342:737.

O'Brien C. Auguste D and Alzheimer's disease. *Science* 1996; 273:28

O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J et al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2004; 61:919-25.

O'Brien JT, Colloby SJ, Pakrasi S et al. Nicotinic alpha4beta2 receptor binding in dementia with Lewy bodies using 123I-5IA-85380 SPECT demonstrates a link between occipital changes and visual hallucinations. *Neuroimage* 2008; Apr 15;40(3):1056-63.

Ogasawara N, Takamatsu K, Momma Y, Ito T. Präsenile demenz mit senilen veränderungen, argentophilen kugeln und Lewy-körperchen. *J Neuropathol Exp Neurol* 1978; 47:667.

Okazaki H, Lipkin LE, Aronson SM. Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *J Neuropathol Exp Neurol* 1961; 20:237-44.

Okeda R, Kayano T, Funata N et al. An autopsy case of Parkinson's disease associated clinically with dementia terminating in akinetic mutism and pathologically with multiple Lewy bodies in the cerebral cortex. *Brain Nerve* 1982; 38:761-7.

Okuzumi K, Onodera O, Tanaka H et al. ApoE-epsilon 4 and early-onset Alzheimer's. *Nature Genetics* 1994; 7:10-11.

Olinchney J, Hansen L, Galasko D et al. The apolipoprotein epsilon 4 allele is associated with increased neuritic plaques and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and Lewy body variant. *Neurology* 1996; 47:190-196.

Ondo WG, Dat Vuong K, Khan H et al. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57:1392-6.

Orimo S, Ozawa E, Nakade S et al. 123-meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:189-94.

Orimo S, Oka T, Miura H et al. 123Sympathetic cardiac denervation in Parkinson's disease and pure autonomic failure but not in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:776-7.

Paolo AM, Tröster AI, Glatt SL, Hubble JP, Koller WC. Differentiation of the dementias of Alzheimer's and Parkinson's disease with Dementia Rating Scale. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 1995; 8(3):184-188.

Paolo AM, Axelrod BN, Tröster AI, Blackwell KT, Koller WC. Utility of a Wisconsin Card Sorting Test short form in persons with Alzheimer's and Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 1996; 18(6):892-897.

Papka M, Rubio A, Schiffer RB, Cox C. Lewy body disease: can we diagnose it?. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10:405-412.

Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. London: Sherwood, Neely and Jons 1817.

Pernecky R, Drzezga A, Boecker H et al. Cerebral metabolic dysfunction in patients with dementia with Lewy bodies and visual hallucinations. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008a; 25(6):531-8.

Perneczky R, Drzezga A, Boecker H et al. Right prefrontal hypometabolism predicts delusions in dementia with Lewy bodies. *Neurobiol Aging* (2008b, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.00).

Perusini G. Über klinisch und histologisch eigenartige psychische Erkrankungen des späteren Lebensalters. In: Nissl F, Alzheimer A, eds. *Histologische und Histopathologische Arbeiten*. Jena: Verlag G Fischer 1909: 297-351.

Perusini G. Sul valore nosografico di alcuni reperti istopatologici caratteristici per la senilità. *Riv Ital Neuropat Psich Elettroter* 1911; 4:193-213.

Perry RH, Irving D, Blessed G, Fairbairn A, Perry EK. Senile dementia of Lewy body type: a clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly. *J Neurol Sci* 1990a, 95:119-139.

Perry EK, Kerwin J, Perry RH et al. Cerebral cholinergic activity is related to the incidence of visual hallucinations in senile dementia of Lewy body type. *Dementia* 1990b; 1:2-4.

Perry EK, Marshall E, Kerwin J et al. Evidence of a monoaminergic-cholinergic imbalance related to visual hallucinations in Lewy body dementia. *J Neurochem* 1990; 55: 1454-1456.

Perry EK, Marshall E, Perry RH et al. Cholinergic and dopaminergic activities in senile dementia of Lewy body type. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1990; 4:87-95.

Perry EK, McKeith I, Thompson P et al. Topography, extent, and clinical relevance of neurochemical deficits in dementia of Lewy body type, Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 1991; 640:197-202.

Perry EK, Marshall E, Thompson P et al. Monoaminergic activities in Lewy body dementia: relation to hallucinosis and extrapyramidal features. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1993; 6:167-177.

Perry EK, Haroutunian V, Davis KL et al. Neocortical cholinergic activities differentiate Lewy body dementia from classical Alzheimer's disease. *Neuroreport* 1994; 5:747-749.

Perry EK, Perry RH. Acetylcholine and hallucinations: disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness. *Brain Cogn* 1995; 28:240-258.

Perry E, Court J, Goodchild R et al. Clinical neurochemistry developments in dementia research based on brain bank material. *J Neural Transm* 1998; 105:915-933.

Piggot MA, Marshall EF, Thomas N et al. Striatal dopaminergic markers in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's and Parkinson's disease: rostrocaudal distribution. *Brain* 1999; 122:1449-1468.

Pinel P. *Nosographie Philosophique ou Méthode de l'Analyse appliqué à la Médecine*. Brosson. Paris 1798.

Plazzi G, Cortelli P, Montagna P et al. REM sleep behaviour disorder differentiates pure autonomic failure from multiple system atrophy with autonomic failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:683-5.

Poirier J, Baccichet A, Dea D, Gauthiers S. Cholesterol synthesis and lipoprotein reuptake during synaptic remodelling in hippocampus in adult rats. *Neuroscience* 1993a; 55: 81-90.

Poirier J, Davignon J, Bouthillier D et al. Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993b; 342:697-9.

Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. Pathology and biology of the lewy body. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52:183-191.

Porter VR, Buxton WG, Fairbanks LA et al. Frequency and characteristics of anxiety among patients with Alzheimer's disease and related dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003; 15:180-186.

Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annual Review in Neuroscience* 1990; 13: 25-42.

Price BH, Gurvit H, Weintraub S et al. Neuropsychological pattern and language deficits in 20 consecutive cases of autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1993; 50:931-937.

Ransmayr G, Seppi K, Donnemiller E et al. Striatal dopamine transporter function in dementia with lewy bodies and Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med* 2001; 28:1523-8.

Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Rissanen S et al. Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:720-4.

Rebek GW, Reiter JS, Strickland DK, Hyman BT. Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: Allelic variation and receptor interactions. *Neuron* 1993; 11:575-80.

Rockwell E, Choure J, Galasko D, Olichney J, Jeste D. Psychopathology at initial diagnosis in dementia with Lewy bodies versus Alzheimer disease: comparison of matched groups with autopsy-confirmed diagnoses. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15:819-823.

Rosich-Estrago M, Figuera-Terre L, Mulet-Perez B et al. Dementia and cognitive impairment pattern: its association with epsilon4 allele of apolipoprotein E gene. *Rev Neurol*. 2004; 38(9):801-7.

Roses AD. Apolipoprotein E effects the rate of Alzheimer disease expression: beta-Amyloid burden is a secondary consequence dependent on APOE genotype and duration of disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 1994; 53:429-37.

Roses AD, Devlin B, Conneally PM et al. Measuring the genetic contribution of apoE in late-onset Alzheimer-disease. *American Journal of Human Genetics* 1995; 57 ssp. 1163.

Roth M. The natural history of mental disorders in old age. *Journal of Mental Science*, 1955; 101:281-301.

Roth M; Tomlinson BE, Blessed G. Correlation between scores for dementia and counts of "senile plaques" in cerebral grey matter of elderly subjects. *Nature* 1966; 209:109-110.

Sahgal A, Galloway PH, McKeith IG. A comparative study of attentional deficits in senile dementias of Alzheimer and Lewy body types. *Dementia* 1992; 3:350-4.

Sahgal A, Galloway PH, McKeith IG et al. Matching-to-sample deficits in patients with senile dementias of the Alzheimer and Lewy body types. *Archives of Neurology* 1992; 49(10): 1043-1046.

Sahgal A, McKeith IG, Galloway PH. Do differences in visuospatial ability between senile dementias of Alzheimer and Lewy body types reflect differences solely in mnemonic function. *J Clin Expl Neuropsychol* 1995; 17:35-43.

Salmon D, Galasko D. Neuropsychological aspects of Lewy body dementia. In: Perry R, McKeith I, Perry E, (eds). *Dementia with Lewy Bodies*. New York: Cambridge University Press 1996a; 99-114.

Salmon DP, Galasko D, Hansen LA et al. Neuropsychological deficits associated with diffuse Lewy body disease. *Brain Cogn* 1996b; 31:148-65.

Salmon DP, Lineweaver TT, Galasko D, Hansen L. Patterns of cognitive decline in patients with autopsy-verified Lewy body variant of Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 1998; 4:228.

Salmon DP, Galasko D, Hamilton J et al. Cognitive profiles differ across disease course in autopsy-proven dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2002; 23:S130.

Samuels S, Brickman A, Burd J et al. Depression in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 2004; 71(1):55-62.

Santamaría J, Tolosa E, Valls A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology* 1986; 36:1130-3.

Sauer J, Ffytche DH, Ballard C, Brown R, Howard R. Differences between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: an fMRI study of task-related brain activity. *Brain* 2006; 129:1780-1788.

Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D et al. Association of apolipoprotein E allele E4 with late onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43:1467-1472.

Schmechel DE, Saunders AM, Strittmattre WJ et al. Increased amyloid beta-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Science* 1993; 90:9649-53.

Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995; 375:754-60.

Shergill S, Mullen E, D'Ath P, Katona C. What is the clinical prevalence of Lewy body dementia?. *Int J Geriatric Psychiatry* 1994; 9:907-12.

Shiba M, Bower JH, Maraganosa DM et al. Anxiety disorders and depressive disorders preceding Parkinson's disease: a case control study. *Mov Disord* 2000; 15:667-669.

Shimomura T, Mori E, Yamashita H et al. Cognitive loss in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998; 55:1547-52.

Simard M, Van Reekum R, Cohen T. A review of the cognitive and behavioural symptoms in dementia with Lewy bodies. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 2000; 12(4):425-450.

Simard M, Van Reekum R, Myran D et al. Differential memory impairment in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Brain and Cognition* 2002; 49(2):244-249.

Simchowitz T. La maladie d'Alzheimer et son rapport avec la demence sénile. *Encephale* 1914 ; 9:218-231.

Simchowitz T. Sur la signification des sénile plaques et sur la formule sénile de l'écorce cérébrale. *Rev Neurol* 1924; 31:220-227.

Soininen H, Helkala EL, Laulumaa V et al. Cognitive profile of Alzheimer patients with extrapyramidal signs: a longitudinal study. *J Neural Transm* 1992; 4: 241-54.

Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria, rationale and reliability. *Arch Gen Psychiat* 1978; 35:73-82.

Staff RT, Venneri A, Gemmell HG, Shanks MF, Pestell SJ, Murray AD. HMPAO SPECT imaging of Alzheimer's disease patients with similar content-specific autobiographic delusion: comparison using statistical parametric mapping. *J Nucl Med* 2000; 41:1451-1455.

Stavitsky K, Brickman A, Scarmeas N, et al. The progression of cognition, psychiatric symptoms, and functional abilities in dementia with Lewy Bodies and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006; 63:1450-1456.

Stevens T, Livingstone G, Kitchen G et al. Islington study of dementia subtypes in the community. *Br J Psychiatry* 2002; 180:270-6.

Strauss ME, Pasupathi M. Primary caregivers descriptions of Alzheimer patient's personality traits: temporal stability and sensitivity to change. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1994; 8:166-76.

Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D et al. Apolipoprotein-E, high avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type-4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease. *Proceeding of the National Academy of Science* 1993b; 90:1977-81.

Strittmatter WJ, Weisgraber KH, Goedert M et al. Binding of human apolipoprotein E to synthetic amyloid beta peptide: isoform-specific effects and implications for late-onset Alzheimer's disease. *Proceeding of the National Academy of Science* 1993c; 90:8098-102.

Strittmatter WJ, Saunders AM, Goedert M et al. Isoform-specific interactions of apolipoprotein E with microtubule-associated protein tau: implications for Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Science* 1994a; 91:11183-6.

Suarez González A, Alberca R, Carrillo F et al. Alucinaciones en la DCL y genotipo APOE. *Neurologia* 2008; 23(10):725-875

Sultzer DL, Levin HS, Mahler ME, High WM, Cummings JL. Assessment of cognitive, psychiatric and behavioral disturbances in patients with dementia: the neurobehavioral rating scale. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:549-555.

Swearer JM, Drachman DA, O'Donnell BF, Michell AL. Troublesome and disruptive behaviors in dementia: relationships to diagnosis and disease severity. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36:784-90.

Taki J, Yoshita M, Yamada M, Tonami N. Significance of I-123-MIBG scintigraphy as a pathophysiological indicator in the assessment of Parkinson's disease and related disorders: It can be a specific marker for Lewy body disease. *Ann Nucl Med* 2004; 18:453-461.

Tanaka M, Kim YM, Lee G et al. Aggresomes formed by alpha-synuclein and synphilin-1 are cytoprotective. *J Biol Chem* 2004; 279:4625-4631.

Teri L, Truax P, Logsdon R et al. Assessment of behavioural problems in dementia: the revised memory and behaviour problems checklist. *Psychology and Aging* 1992; 7:622-31.

Teunisse S, Derix MM, Crevel H. Assessing the severity of dementia. *Patient and caregiver. Arch Neurol* 1991; 4:274-277.

Teunisse RJ, Cruysberg JR, Hoefnagels WH, Verbeck AL, Zitman FG. Visual hallucinations in psychologically normal people: Charles Bonnet's syndrome. *Lancet* 1996; 347:794-797.

Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M et al. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54: 407-11.

Tiraboschi P, Salmon DP, Hansen LA et al. What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia?. *Brain* 2006; 129(pt3):729-735.

Tombaugh TN, McIntyre NJ. The Mini-Mental State Examination: a comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:922-935.

Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations of the brain of demented old people. *Journal of Neurological Science* 1970; 11:205-242.

Tractenberg RE, Patterson M, Weiner MF et al. Prevalence of symptoms on the CERAD behavior rating scale for dementia in normal elderly subjects and Alzheimer's disease patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12:472-479.

Tractenberg RE, Weiner MF, Thai LJ. Estimating the prevalence of agitation of community-dwelling persons with Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14:11-18.

Tretiakoff C. Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Soemmering. Thèse de Paris 1919.

Ueki A, Kawano M, Namba Y, Kawakami M, Ikeda K. A high frequency of apolipoprotein E4 isoprotein in Japanese patients with late-onset nonfamilial Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters* 1993; 163:166-8.

Yoshimura M, Shimada H, Nagura H, Tomonaga. Two autopsy cases of Parkinson's disease with Shy-Drager syndrome. *Tr Soc Pathol Jap* 1980 ; 69:423.

Yoshimura M. Corticale Veränderungen bei Paralysis agitans. *Current Topics in Neuropathology* 1982; 7:77-91.

Yoshimura M. Cortical changes in the parkinsonian brain: a contribution to the delineation of diffuse Lewy body disease. *J Neurol* 1983; 229:17-32.

Van Duijn CM, De Knijff P, Cruts M et al. Apolipoprotein E4 allele in a population based study early-onset Alzheimer's disease. *Nature Genetics* 1994; 7:74-8.

Vergheze J, Crystal HA, Dickson DW, Lipton RB. Validity of clinical criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 53:1974-82.

Vilalta Franch J, Lozano-Gallego M, Hernandez-Ferrándiz M. El inventario neuropsiquiátrico: propiedades psicométricas de su adaptación al castellano. *Rev Neurol* 1999; 29:15-9.

Von Braunmühl. Encephalitis epidemica und Synäresislehre. Grundsätzliches zur Anatomie und Pathogenese des postencephalitischen Parkinsonismus. *Archiv Psychiatrie* 1949; 181:543-76.

Von Strauss E, Viitanen M, De Ronchi D, Winblad B, Fratiglioni L. Aging and the occurrence of dementia. *Arch Neurol* 1999; 56:587-92.

Walker Z, Allan RL, Shergill S, Katona CLE. Neuropsychological performance in Lewy body dementia and Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1997; 170:156-158.

Walker Z, Costa DC, Janssen AG et al. Dementia with Lewy bodies: A study of post-synaptic dopaminergic receptors with iodine-123 iodobenzamide single-photon emission tomography. *European Journal of Nuclear Medicine* 1997; 24:609-614.

Walker Z, Costa DC, Walker RW et al. Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:134-40.

Wakabayashi K, Takahashi H, Kudo H, Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997; 38(suppl 2): 2-7.

Wakabayashi K, Hayashi S, Yoshimoto M et al. NACP/alpha-synuclein-positive filamentous inclusions in astrocytes and oligodendrocytes of Parkinson's disease brains. *Acta Neuropathol* 2000; 99:14-20.

Watanabe H, Ieda T, Katayama T et al. Cardiac 123I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) uptake in dementia with Lewy bodies: comparison with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:781-3.

Weisgraber KH. Apolipoprotein E: structure-function relationships. *Advances in Protein Chemistry* 1994; 45:249-302.

Weiner MF, Risser RC, Cullum CM et al. Alzheimer's disease and its Lewy body variant: a clinical analysis of postmortem verified cases. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1269-73.

Weisman P, Cho M, Taylor C et al. In dementia with Lewy bodies, Braak stage determines phenotype, not Lewy body distribution. *Neurology* 2007; 69:356-359.

Wesnes K, McKeith I, Ferrara R, Emre M, Spiegel R. Predicting response to rivastigmine in dementia with Lewy bodies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; S373.

Wenham PR, Price WH, Blundell G. Apolipoprotein E genotyping by one-stage PCR. *Lancet* 1991; 337:1158-1159.

White L, Petrovitch H, Ross GW et al. Prevalence of dementia in older Japanese-American men in Hawaii: The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA* 1996; 276:955-60.

Whitwell JL, Clifford R, Parisi J et al. Rates of cerebral atrophy differ in different degenerative pathologies. *Brain* 2007; 130:708-719.

Wisniewski T, Frangione B. Apolipoprotein E: A pathological chaperone protein in patients with cerebral and systemic amyloid. *Neuroscience Letters* 1992; 135:235-8.

World Health Organization. ICD-10: international statistical classification of diseases and related health problems—based on recommendations of the tenth revision conference, 1989 and adopted by the forty-third World Health Assembly, 10th edn. World Health Organization; Geneva: 1992.

Yagishita S, Itoh Y, AmaNO n, Nakano T. Atypical senile dementia with widespread Lewy type inclusions in the cerebral cortex. *Acta Neuropathol* 1980; 49:187-191.

Yamada T, Hattori H, Miura A, Tanabe M, Yamori Y. Prevalence of Alzheimer's disease vascular dementia and dementia with Lewy bodies in a Japanese population. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001; 55:21-5.

Yamada T, Kadokaru H, Matsumoto S et al. Prevalence of dementia in the older Japanese-Brazilian population. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 56:71-5.

Yoshimura M. Corticale Veränderungen bei paralysis agitans. *Akt Probl Neuropathol* 1982; 7 :77-91.

Yoshimura M. Cortical changes in the parkinsonian brain: a contribution to the delineation of "diffuse Lewy body disease". *J Neurol* 1983; 229:17-32.

Yoshita M. Loss of 123I-meta-iodobenzylguanidine uptake by the heart in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 2000; 41:1442.

Yoshita M, Taki J, Yamada M. A clinical role for 123I MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:583-8.

Yoshita M, Yamada M. Occipital cerebral hypoperfusion and cardiac sympathetic dysfunction in dementia with Lewy bodies and dementia of the Alzheimer's type. In: *Proceedings of 3rd International Workshop on Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia*. Newcastle upon Tyne. UK 2003.

Zaccai J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age and Ageing* 2005; 34:561-566.

Zubenko GS, Moosy J. Major depression in primary dementia. Clinical and neuropathological correlates. *Arch Neurol* 1988; 45:1182-1186.

Zubenko GS, Moosy J, Kopp U. Neurochemical correlates of major depression in primary dementia. *Arch Neurol* 1990; 47:209-214.

ABREVIATURAS

EA: enfermedad de Alzheimer

DCL: demencia con cuerpos de Lewy

EP: enfermedad de Parkinson

PD (DP): demencia Párkinson

PSP: parálisis supranuclear progresiva

AM: atrofia multisistémica

CL: cuerpos de Lewy

NL: neuritas de Lewy

PS: placas seniles

ONF: ovillos neurofibrilares

APP : proteína precursora del amiloide

NPI (INP): inventario neuropsiquiátrico

**CUSPAD: Columbia university scale for psychopatology
in Alzheimer´s disease**

**BEHAVE-AD: behavioral pathology in Alzheimer´s
disease rating scale**

MMSE: minimental state examination

**IDDD: interview for deterioration of daily living in
dementia**

SDLT: senile dementia of Lewy body type

DLBD: diffuse Lewy body disease

REM: rapid eyes movement

TCREM: trastorno conductual del sueño en fase REM

Agradecimientos.

A la Dra. Eva María Arroyo-Anlló, sin cuyo apoyo nunca hubiera tenido la oportunidad de desarrollar una labor profesional en el mundo de la neuropsicología. Desde Salamanca ha seguido mi trayectoria durante todo este tiempo y ha estado disponible siempre que la he necesitado.

Al Dr. Gil Néciga. Tengo el orgullo de deberle a él toda mi formación profesional clínica y ética, cada una de las oportunidades, los recursos y las buenas condiciones de trabajo que se ha preocupado de ofrecerme durante estos cuatro años. La línea de investigación sobre la demencia con cuerpos de Lewy fue abierta por él y cedida generosamente para la elaboración de mi tesis doctoral. Obviamente todos los pacientes que figuran en este trabajo son “sus” pacientes.

Al Dr. Emilio Franco. Siempre he pensado que es un ejemplo a seguir en muchos aspectos.

Lamenté la marcha del Dr. Alberto Serrano. Le deseo mucha suerte y estoy segura de que su extraordinario talento y su fuerte compromiso científico dará que hablar en los próximos años.

Con especial afecto a las administrativas Piti, Isabel y Mari Carmen. Afortunadamente, las circunstancias de mi trabajo me han llevado a conocer de cerca el suyo y así descubrir que su eficacia hace posible que cada semana se atienda en nuestras consultas a cientos de pacientes. Las mayores lecciones de competencia las he recibido de ellas y observándolas he desarrollado la poquita paciencia que tengo.

Al Dr. Román Alberca. Soy consciente de que los profesionales a quienes me debo son los residentes que él formó durante las décadas que fue jefe del Servicio de Neurología del Hospital Virgen de Rocío. La escuela que creó a través de los excelentes neurólogos que instruyó permanece en la actualidad y su figura constituye una referencia absoluta en el mundo de la neurología.

Tita y Garci han sido mi ejemplo de resistencia, dignidad y optimismo ante la adversidad. Cuando uno se enfrenta a retos importantes, poseer referentes significa no estar solo ni perdido. Intentando estar a su altura logré sacar fuerzas de flaqueza e ir más allá de los caminos que conocía.

A mi madre, Marisa y mis tías, Mamen y Nievi. Recibo mucho más apoyo del que necesito, pero así está bien, me guardo lo que sobra para el futuro.

Juan Praena ha jugado un papel determinante en el análisis estadístico. Su paciencia y buena disposición superan las fronteras de sus competencias. Que llegáramos a entendernos ha sido sin duda merito suyo.

Inma y Jorge no dudaron en ofrecerme su ayuda desde el primer momento. Aspectos técnicos finales fueron posibles gracias a ellos.

A los pacientes. A sus familias.

