



Recomendaciones Farmacoterapéuticas en Salud Mental

Introducción

Descripción
de los síntomas
psicopatológicos
y conductuales
de la demencia

Tratamiento

Conclusiones

Autores de la revisión.

Bibliografía.

Recomendaciones para el Manejo de Síntomas Psicopatológicos y Alteraciones de Conducta Asociadas a Demencia en Ancianos

■ INTRODUCCIÓN

En 1996 la International Psychogeriatric Association (IPA), en una conferencia de consenso (Virgina, EEUU), propuso emplear el término "Síntomas Psicológicos y conductuales de las Demencias" para referirse a los síntomas de alteración de la percepción, del contenido del pensamiento, el estado de ánimo o la conducta, que a menudo se presentan en pacientes con demencia¹. El acrónimo que se utiliza en castellano es SCPD¹, aunque el orden de las siglas esté cambiado. En este documento se empleará el término psicopatológico por considerarlo más apropiado.

Los síntomas cognitivos de la demencia han sido los más estudiados, aunque los síntomas conocidos históricamente como trastornos conductuales son los que más sobrecarga provocan al cuidador², conllevan un notable coste económico³ y su presencia se correlaciona directamente con la institucionalización de los pacientes con demencia⁴. Se estima que hasta el 80% de los ancianos con demencia presentan SCPD durante el curso de la enfermedad⁵.

La identificación clínica de los SCPD sirve tanto como base para concretar los síntomas como para elegir el manejo más apropiado del paciente. En el paciente estos síntomas suponen un riesgo para su salud física (caídas, extravíos, accidentes y autolesiones), su capacidad funcional, y su situación emocional (miedo, sufrimiento). Todo ello supone una merma en la

calidad de vida del paciente con demencia y del cuidador determinando en éste, en gran manera, la aparición del denominado síndrome de sobrecarga del cuidador.

Aunque el tratamiento farmacológico de estos síntomas puede ser útil cuando han fallado las intervenciones ambientales y conductuales, existe una tendencia al abuso en la utilización de medicamentos psicótrópos, especialmente de antipsicóticos, sin un conocimiento preciso de los beneficios reales ni de los riesgos potenciales de estos fármacos. La aparición en el mercado en los últimos años de nuevos antipsicóticos atípicos con un elevado coste ha incrementado de forma notable el gasto sanitario de esta patología.

Con objeto de precisar los verdaderos costes y beneficios de los medicamentos éstos deben ser evaluados mediante estudios de eficacia, efectividad, seguridad y con medidas de efecto en las que se contemple y se mida, no sólo la presencia de SCPD, sino datos sobre utilización de recursos sanitarios, ingresos prematuros en residencia y repercusión social, física y psicológica del cuidador⁶.

En este documento se va a hacer una revisión extensa y crítica de la literatura médica con el fin de ofrecer las recomendaciones con fundamento científico sobre el abordaje terapéutico de los SCPD.

■ DESCRIPCIÓN DE LOS SÍNTOMAS PSICOPATOLÓGICOS Y CONDUCTUALES DE LA DEMENCIA

SÍNTOMAS PSICOPATOLÓGICOS

Ansiedad. Se suele manifestar como preocupaciones repetidas respecto a acontecimientos futuros, acerca de cuestiones hasta entonces irrelevantes o por demandas incesantes de compañía.

Depresión. En las primeras fases de una demencia pueden aparecer síntomas depresivos, debido a la percepción del paciente de sus propias limitaciones cognitivas, o a otros motivos psicosociales o biológicos. En algunos casos estos síntomas constituirán un síndrome depresivo, susceptible de tratamiento farmacológico específico, pero con mucha frecuencia habrán de considerarse síntomas propios de la demencia. De hecho, algunos síntomas depresivos se pueden observar en cualquier tipo de demencia, sin depresión asociada, y especialmente en las demencias vasculares o subcorticales, y no precisarán tratamiento específico.

Algunos síntomas comunes al síndrome depresivo y a las demencias son: la pérdida de apetito o peso, las alteraciones del sueño, los pensamientos reiterativos, la ansiedad, incluso un cierto deterioro cognitivo.

En el diagnóstico diferencial entre depresión y demencia, otros síntomas como la tristeza, los pensamientos de desesperanza, o de inutilidad o la ideación suicida, orientan más hacia la depresión. No obstante, las citadas dificultades diagnósticas han motivado la elaboración de algunos instrumentos de valoración. En este sentido, se incluye en el Anexo 1 la escala de Cornell, especialmente diseñada para el diagnóstico de depresión en demencia.

A medida que la enfermedad avanza, la probabilidad de que la apatía, la ansiedad, la falta de interés por el entorno, los trastornos del sueño o del apetito, etc., se justifiquen por el síndrome demencial, es elevada.

Falsas interpretaciones e identificaciones erróneas, en relación con personas, lugares o situaciones. Los pacientes que las padecen no reconocen a sus allegados, su propia casa, o no se reconocen a sí mismos ante el espejo. Pueden pensar que en su domicilio viven personas inexistentes. Estos síntomas pueden llegar a revestir carácter delirante.

Delirios. Son falsas creencias en general simples y mal elaboradas, no susceptibles a la argumentación. Las más habituales se refieren a temáticas de robo, infidelidad del cónyuge, abandono, persecución, tener un huésped fantasma o creer que el cónyuge es un impostor.

Alucinaciones. Son percepciones sin objeto, es decir, sin que lo percibido exista. Puede corresponder a cualquiera de las vías sensoriales, siendo las alucinaciones visuales las más habituales. Les siguen las auditivas o una combinación de visuales y auditivas. Son muy frecuentes en las demencias y en especial en la demencia por cuerpos de Lewy.

SÍNTOMAS CONDUCTUALES

Trastornos de la actividad psicomotora, incluyendo el vagabundeo, andar continuamente de un lado para otro, la persecución del cuidador, tendencia a las fugas, o la ejecución repetida de tareas sin ningún propósito (sacar cosas de los armarios, cajones, etc.). Son comportamientos muy habituales en los estadios medio y tardío de la enfermedad.

Apatía. Es un síntoma frecuente, en general bien tolerado, aunque motivo de frustración para los familiares. No debe confundirse con el trastorno depresivo, cuyo diagnóstico requiere de la asociación de otros síntomas ya mencionados previamente.

Agitación. Es un síndrome heterogéneo, tanto en su fenomenología como en sus causas. Puede definirse como toda actividad motora, vocal o verbal excesiva sin causa aparente o como reacción desproporcionada frente a una determinada situación. Implicaría una mayor gravedad que los trastornos de la actividad psicomotora ya mencionados.

La agitación puede asociarse con agresividad física o verbal. Se muestra como conductas de repetición (paseo incesante, repetición de palabras o frases) o conductas socialmente inadecuadas (desinhibición sexual, desnudarse en lugares inadecuados...). Si se asocia agresividad, ésta se muestra como resistencia al cuidado, inadecuación verbal o combatividad física (dar patadas, empujar, morder, arañar, escupir, etc).

Trastornos del sueño. Interrupciones frecuentes del sueño, con incremento de los períodos nocturnos de vigilia, alteración del ritmo vigilia/sueño, insomnio nocturno y sueño prolongado durante el día.

Otros síntomas

- Alteraciones en la **esfera sexual:** habitualmente hay una indiferencia ante la actividad sexual, pero en ocasiones se da una desinhibición sexual, que puede resultar difícil de tratar.
- Alteraciones en la **conducta alimentaria:** conductas de oposición y apraxia bucal.

En la tabla 1 se recogen los síntomas psicopatológicos y conductuales clasificados por su frecuencia de presentación y el grado de soportabilidad o insoportabilidad por parte del cuidador.

Recomendaciones para el Manejo de Síntomas Psicopatológicos y Alteraciones de Conducta Asociadas a Demencia en Ancianos

Tabla 1. Clasificación de los SCPD según su prevalencia y soportabilidad/insoportabilidad en el cuidador¹.

Grupo I (frecuencia o insoportabilidad intensa)	Grupo II (frecuencia o insoportabilidad moderada)	Grupo III (frecuencia o insoportabilidad leve)
Psicológicos	Psicológicos	
Ideas delirantes	Errores de identificación	
Alucinaciones		
Ánimo depresivo		
Insomnio		
Ansiedad		
Trastornos de conducta	Trastornos de conducta	Trastornos de conducta
Agresividad física	Falta de motivación	Llanto
Deambulación errática	Agitación	Lenguaje malsonante
Inquietud	Conducta culturalmente inapropiada y desinhibición	Preguntas repetitivas
	Gritos	Persecución

FACTORES DESENCADENANTES

Actualmente se considera que los síntomas conductuales, y en especial la agitación y la agresividad en pacientes con trastornos demenciales, pueden estar muy condicionados por estímulos físicos y ambientales, al incidir sobre sujetos con una muy deficiente capacidad de respuesta.

Podemos identificar factores relacionados con:

El entorno ambiental: hiperestimulación, ambientes ruidosos, cambios de hábitos.

El cuidador: relaciones previas entre el paciente y el cuidador, presencia de cuidadores desconocidos, reacciones del cuidador frente a la enfermedad, forma de cuidar, mala comunicación entre el cuidador y el paciente.

El paciente:

- Dolor. En estadios avanzados el paciente no es capaz de identificar y expresar el dolor u otras molestias somáticas y lo muestra a través de síntomas conductuales.
- Delirium, en el curso de una demencia. Es necesario el diagnóstico diferencial cuando aparece un declive funcional rápido, fiebre, disminución del nivel de conciencia o alteraciones en la atención.
- Otra patología médica concomitante: deshidratación, infecciones, descompensaciones de enfermedades crónicas.
- Yatrogenia: debido a la presencia de efectos secundarios de algunos fármacos (como los efectos extrapiramidales y anticolinérgicos de los psicótropos).

ESCALAS DE VALORACIÓN UTILIZADAS EN DEMENCIA

La entrevista clínica debe ser el medio fundamental para la exploración psicopatológica del paciente, así como la obtención de información procedente de sus cuidadores y la utilización de escalas de valoración. Las más utilizadas en la práctica clínica para la valoración del paciente con demencia son: escalas cognitivas (Minimental Test de Folstein MST, Mini examen cognoscitivo de Lobo (MEC), escalas de valoración de síntomas psicológicos y de conducta (Inventario Neuropsiquiátrico NPI abreviado), escalas funcionales (Barthel, Lawton-Brody) y de impresiones del informador (TIN).

En el anexo 1 se recogen las escalas de valoración de SCPD más utilizadas en estudios de eficacia.

■ TRATAMIENTO

METODOLOGÍA DE LA BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda en Medline (1966-2002) y en las bases de datos Cochrane, en las páginas web de Agencias nacionales e internacionales de Evaluación de Nuevas Tecnologías y de Guías de Práctica Clínica. Se contactó con autores nacionales de guías clínicas de trastornos no cognitivos de las demencias y se rastreó en las referencias bibliográficas de artículos pertinentes de ensayos clínicos y de los documentos sobre intervención terapéutica de los síntomas psicológicos y conductuales de pacientes mayores con demencia de cualquier origen.

Recomendaciones para el Manejo de Síntomas Psicopatológicos y Alteraciones de Conducta Asociadas a Demencia en Ancianos

En las actualizaciones de este documento se tendrán en cuenta las publicaciones posteriores a la fecha de la búsqueda bibliográfica inicial, manteniéndose los criterios de selección descritos.

Para las recomendaciones se han considerado ensayos clínicos aleatorizados, controlados y doble ciego, revisiones sistemáticas o metanálisis de ensayos clínicos y guías de práctica clínica con metodología sistemática sobre eficacia y seguridad. Los tipos de pacientes incluidos fueron pacientes mayores con diagnóstico normalizado de demencia y con síntomas psicopatológicos o conductuales. Se tuvieron en cuenta las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas dirigidas a tratar dichos síntomas. Las variables de medida fueron instrumentos validados para objetivar la presencia, frecuencia y gravedad de los síntomas de interés (Anexo 1). Se excluyeron los ensayos clínicos de eficacia sobre depresión y trastornos del sueño en pacientes con demencia.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Para establecer un adecuado tratamiento y plan de cuidados se ha de tener en cuenta al paciente, al cuidador, a la familia y al entorno ambiental que les rodea^{1,7,8,9,10,11}.

El objetivo del tratamiento es mejorar la calidad de vida del paciente y del cuidador. En el paciente se trata de evitar la aparición, o disminuir la frecuencia e intensidad de los SCPD que le causen mayor sufrimiento, pongan en peligro su integridad física o le hagan más dependiente. Respecto al cuidador el objetivo es formarle en el cuidado, asesorarle en las decisiones, apoyarle y enseñarle a autocuidarse para aliviar el síndrome de sobrecarga del cuidador^{1,7,8,11}.

RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL ABORDAJE DE LOS SCPD

- Realizar una correcta evaluación de cada SCPD: intensidad, frecuencia, factores desencadenantes y repercusiones tanto en el paciente como en el cuidador.
- Tratar las posibles causas desencadenantes (infecciones, dolor, yatrogenia por fármacos, alteraciones visuales y auditivas, reagudización de enfermedades crónicas).
- Comenzar por intervenciones no farmacológicas que incluyan modificaciones del entorno ambiental, establecimiento de hábitos en las actividades de la vida diaria, ejercicio físico, mejora de la comunicación con el paciente, medidas de higiene del sueño.
- Elegir las intervenciones de forma individualizada teniendo en cuenta la fase de la enfermedad y la disponibilidad y aceptación de las mismas por parte del paciente y cuidador¹.

- Si los fármacos son necesarios comenzar por bajas dosis, mantenerlos el mínimo tiempo posible y vigilar los efectos secundarios^{1,7,8}.
- Tener presente que:
 - la existencia de comorbilidad y múltiples tratamientos aumentan el riesgo de interacciones farmacológicas y de efectos adversos.
 - los efectos anticolinérgicos de algunos de los fármacos empleados, como antipsicóticos y antidepresivos, pueden agravar el deterioro cognitivo, exacerbar una enfermedad cardíaca previa y producir retención urinaria en pacientes con hipertrofia prostática¹².
- Fijar objetivos realistas animando al cuidador a recompensarse.
- Evaluar la efectividad de cada tratamiento y modificar los planes de cuidado si fuera preciso.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Se considera el primer escalón del tratamiento del paciente con demencia^{1,7,8}. El tratamiento no farmacológico está constituido por un conjunto de intervenciones de tipo psicoterapéutico y de adaptación del entorno social que se aplican al paciente y al entorno físico y familiar que le rodea.

En el domicilio del paciente se deben tener en cuenta las recomendaciones recogidas en la tabla 2. Hay que destacar la importancia del cuidador como elemento clave en la atención al paciente con demencia. El cuidador proporciona el tratamiento y los cuidados necesarios para satisfacer las necesidades básicas del paciente, siendo además nuestro informador el más importante a la hora de evaluar el resultado de las intervenciones y la aparición de nuevos síntomas.

Existen otra serie de terapias no farmacológicas estructuradas que se aplican por profesionales adiestrados en unidades especializadas. Su efectividad no está bien establecida puesto que los estudios no siempre son ensayos clínicos, las poblaciones son pequeñas y los resultados son medidos de forma muy heterogénea. Los consensos de expertos y guías de actuación se pronuncian de forma cautelosa a la hora de recomendarlas. Entre ellas se encuentran las siguientes:

- Intervenciones cognitivas: estimulación de memoria, estimulación cognitiva múltiple, estimulación multisensorial. Parecen ser eficaces para mejorar del estado de ánimo, la relación social y síntomas del comportamiento^{13,14}.

Recomendaciones para el Manejo de Síntomas Psicopatológicos y Alteraciones de Conducta Asociadas a Demencia en Ancianos

- Orientación a la realidad (OR) : Tanto por sesiones grupales como en la OR de 24 horas, procura orientar témporo-espacialmente al sujeto, recordándole dónde y en qué momento se encuentra. Ha demostrado eficacia sobre SCPD¹⁵.
- Reminiscencia¹⁶. Esta técnica aprovecha la capacidad de evocación que se mantiene hasta fases avanzadas para fomentar el recuerdo de hechos antiguos y placenteros de la vida del paciente, ayudándose de fotografías, música, películas ... Los resultados de eficacia son controvertidos.
- Intervenciones conductuales: son técnicas de modificación de conducta. Han demostrado eficacia en ensayos clínicos para el control de la incontinencia urinaria.
- Musicoterapia⁸ en ansiedad, sueño, hostilidad y agitación.
- Terapia de validación¹⁷. Conjunto de técnicas que procuran mejorar la comunicación y relación con el paciente, aceptando y respetando la situación y creencias del enfermo y evitando enfrentamientos. No hay suficientes pruebas sobre su eficacia basada en ensayos clínicos, aunque estudios observacionales demuestran resultados en la mejoría de la interacción social y capacidad funcional del paciente.
- Realización de actividades ocupacionales, recreativas y ejercicio físico, son efectivas sobre la capacidad funcional, el estado de ánimo, el insomnio, la deambulación y repetición de actos^{1,11,18}.

Tabla 2. Recomendaciones no farmacológicas para el manejo del paciente en el domicilio^{1,18}.

- Adaptar el domicilio para evitar caídas, accidentes y extravíos.
- Utilizar ayudas técnicas para las actividades cotidianas.
- Señalizar las habitaciones, usar calendarios, fotografías que favorezcan la orientación témporo-espacial.
- Crear un ambiente tranquilo, iluminado, sin ruidos excesivos.
- Adoptar rutinas en el horario de las actividades cotidianas.
- Mantener activo al paciente, realizar actividades instrumentales y de autocuidado
- Fomentar el ejercicio diario, dar un paseo, planificar actividades gratificantes .
- Adoptar medidas de higiene del sueño
- Evitar incontinencia: reeducación vesical.
- Si repite actos o preguntas distraer la atención hacia otra actividad.
- Si aparece agresividad mantener la calma, acercarse con suavidad, evitar las restricciones físicas, alejarle de los lugares o situaciones que le inquieten.
- No intentar razonar ni discutir con el paciente. No perder la calma
- Utilizar frases cortas y palabras sencillas. Dar tiempo para que el enfermo se exprese. Utilizar lenguaje no verbal.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En el tratamiento de los trastornos de conducta asociados a demencia es habitual la prescripción de fármacos como antipsicóticos, benzodiazepinas o antidepresivos. Su uso puede llegar a ser generalizado e indiscriminado en pacientes con SCPD y no tener en cuenta las recomendaciones anteriormente detalladas.

El tratamiento específico de la depresión se desarrolla en el documento "Recomendaciones para el manejo de los trastornos depresivos y de ansiedad en atención primaria".

ANTIPSICÓTICOS

Los antipsicóticos son el principal grupo terapéutico en el manejo de los SCPD¹⁹. Hay dos grandes categorías de neurolépticos disponibles para su uso en pacientes con demencia: neurolépticos típicos o clásicos y neurolépticos atípicos.

Antipsicóticos típicos

Los antipsicóticos clásicos son antagonistas dopaminérgicos que actúan principalmente mediante el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2.

La eficacia de los antipsicóticos típicos ha sido evaluada en dos metaanálisis^{19,20}. Schneider encontró que los neurolépticos típicos produjeron un efecto modesto en los pacientes agitados con demencia: un 18% más de pacientes respondieron con estos fármacos respecto a los tratados con placebo (59% vs 41% respectivamente; $p=0,004$). Hay que destacar la alta respuesta a placebo que encuentran en los ensayos clínicos analizados (hasta un 67%). En términos de eficacia ningún neuroléptico demostró ser superior a otro¹⁹. En el metaanálisis de Lanctôt el porcentaje de pacientes que mejoraron con antipsicóticos fue de un 61% (95% IC: 47-75%) frente a 34% (95% IC: 18-50%) con placebo, es decir, que un 26% más de pacientes respondieron a los antipsicóticos. Los datos de seguridad mostraron un 25% (95% IC: 13-37%) más de efectos adversos con neurolépticos que con placebo sin diferencia entre fenotiazinas o butirofenonas, aunque esto no se tradujo en una mayor tasa de abandonos. Los efectos adversos más frecuentes fueron sedación (21%), trastornos del movimiento (13%) e hipotensión ortostática (8%)²⁰.

Los pacientes con demencia asociada a enfermedad de Parkinson y con demencia por cuerpos de Lewy son más susceptibles de presentar efectos extrapiramidales asociados al tratamiento antipsicótico²¹. También se ha señalado la posible asociación entre deterioro cognitivo y tratamiento antipsicótico en pacientes

con demencia, aunque el diseño del estudio no permite hacer ninguna relación causal e insiste sobre la necesidad de investigar en este sentido²².

El metaanálisis que la Revisión Cochrane ha realizado sobre tioridazina concluye que existen pocos datos que justifiquen el empleo de este fármaco en demencia. El único efecto positivo que se encontró frente a placebo fue la reducción de la ansiedad²³. A la falta de eficacia hay que añadir los riesgos potenciales del fármaco, sobre todo la cardiotoxicidad, por lo que no puede recomendarse su utilización en el tratamiento de estos pacientes.

Recientemente el grupo Cochrane de Demencias ha publicado un metanálisis sobre haloperidol en el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia en el que se incluyen los datos por intención de tratar de 5 ensayos clínicos aleatorizados y controlados 24. Los resultados del metanálisis muestran que el haloperidol disminuye la agresividad, así en tres estudios en los que se utilizó la subescala de agresividad de la BEHAVE-AD, la diferencia de media estándar fue significativa a favor del haloperidol (-0,31 95% IC -0,49 -0,13; $p = 0,0006$). No se pudo demostrar la eficacia del tratamiento con haloperidol en pacientes dementes agitados en otras variables de medidas como son el cambio global, la carga del cuidador o sobre las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. Aunque dos ensayos mostraron una mayor proporción de abandonos secundarios a la presencia de efectos adversos, la diferencia entre los tratados y no tratados con haloperidol no fue significativa.

Como resumen se puede concluir que los antipsicóticos típicos tienen una eficacia modesta en el tratamiento de los pacientes agitados con demencia; en cuanto al haloperidol es eficaz en el tratamiento de la agresividad. Aunque el empleo de estos fármacos se asocia con un aumento de efectos adversos esto no parece traducirse en una mayor tasa de abandonos del tratamiento. Respecto a la tioridazina, no hay datos que justifiquen su empleo en el tratamiento de los SCPD.

Dado el perfil de efectos adversos que presentan los antipsicóticos (sedación, hipotensión, efectos anticolinérgicos y síntomas extrapiramidales) éstos no deben ser utilizados de forma rutinaria o indiscriminada en los pacientes con demencia y SCPD. Hay que evaluar cuidadosamente los beneficios y riesgos, emplear la mínima dosis eficaz y reevaluar periódicamente a los pacientes para disminuir la dosis o retirar el tratamiento²⁵. Hay estudios observacionales sobre retirada del tratamiento antipsicótico convencional en pacientes con demencia en los que éstos permanecieron estables, lo que indica que la suspensión del tratamiento es una cuestión empírica^{26,27,28}.

Antipsicóticos atípicos

Los antipsicóticos atípicos se diferencian de los clásicos en su distinto perfil farmacodinámico: además de bloquear los receptores D2 con distinta intensidad, bloquean los receptores 5HT_{2A}, a lo que se atribuye su menor capacidad para producir síntomas extrapiramidales (SEP), principal característica que los diferencia de los antipsicóticos clásicos²⁹.

En España se encuentran comercializados la clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, amisulprida y ziprasidona. Únicamente la risperidona tiene aprobada la indicación para su empleo en pacientes con demencia y SCPD.

Una revisión sistemática sobre el empleo de estos fármacos ha sido publicada recientemente³⁰.

Risperidona

La risperidona se ha estudiado en algunos ensayos abiertos no comparativos, estudios de casos y revisiones retrospectivas. Se han realizado dos ensayos clínicos, doble-ciego, controlados frente a placebo. Katz y cols compararon risperidona, a dosis de 0,5, 1 ó 2 mg/día y placebo durante 12 semanas en 625 pacientes institucionalizados con demencia³¹. Sólo 435 (70%) pacientes completaron el estudio. Los abandonos por efectos secundarios se produjeron en el 12%, 8%, 16% y 24% para el placebo y para la risperidona a dosis de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg respectivamente. La proporción de pacientes que no completaron el estudio varió de un 27% en el grupo placebo a un 42% en el grupo tratado con 2 mg de risperidona. La medida primaria de eficacia fue la reducción en la puntuación de la escala BEHAVE-AD total. Ésta fue significativa para la dosis de 1 mg (-4,8 95% IC -7,9 ; -1,7) y 2 mg (-6,4 95% IC -7,6 ; -5,2), pero no para la dosis de 0,5 mg. La respuesta clínica, definida pot hoc como una reducción del 50% o más en la puntuación BEHAVE-AD total, se produjo en un número significativamente mayor de pacientes tratados con 1 mg (45% ; $p=0,02$) y 2 mg (50% ; $p=0,002$) de risperidona que en los tratados con placebo (33%). La puntuación de las subescalas de psicosis y de agresividad mejoraron significativamente a dosis de 1 y 2 mg/día de risperidona, pero no a 0,5 mg. Los ítems de ideación delirante/paranoide mejoraron significativamente con todas las dosis de risperidona. En otras subescalas de la BEHAVE-AD no se encontraron diferencias significativas. La ICG (Impresión Clínica Global) también mejoró significativamente en los pacientes que recibían 1 mg ($p= 0,002$) y 2 mg ($p=0,001$) de risperidona. Hubo un aumento de efectos adversos relacionado con la dosis, principalmente somnolencia, efectos extrapiramidales y edema periférico. No se encontraron diferencias significativas respecto a placebo en la severidad de los SEP con las dosis de 0,5 mg y 1 mg, pero sí con la dosis de 2 mg ($p< 0,001$). No hubo altera-

ciones significativas en el estado cognitivo, constantes vitales, parámetros de laboratorio o ECG entre los diferentes grupos de tratamiento.

De Deyn y cols. estudiaron 344 pacientes con demencia institucionalizados y tratados, mediante asignación aleatoria, con dosis flexibles de risperidona (0,5-4 mg/día, dosis media de 1,2 mg/día), placebo o haloperidol (dosis media de 1,2 mg/día) durante 12 semanas³². Completaron el estudio 223 (65%) pacientes, 59% en el grupo de risperidona, 70% en el de haloperidol y 65% en el de placebo. Los abandonos fueron debidos a efectos adversos o falta de eficacia. El porcentaje de pacientes que mejoraron clínicamente (reducción de al menos un 30% en la puntuación total de la BEHAVE-AD) fue del 54%, 63% y 47% con risperidona, haloperidol y placebo respectivamente. Esta diferencia no fue significativa para la risperidona ($p=0,25$). Los autores no dan el valor de p para el haloperidol. No se encontraron diferencias significativas en la BEHAVE-AD total entre risperidona y placebo ($p=0,19$), únicamente en los que completaron el tratamiento a las 12 semanas ($p=0,05$). La risperidona mejoró significativamente las subescalas de agresividad de la BEHAVE-AD ($p=0,004$) y la agresividad total, verbal y física de la CMAI ($p=0,01$). En un análisis post hoc el haloperidol fue significativamente superior al placebo en la reducción de la puntuación de la BEHAVE-AD total y en la subescala de agresividad ($p=0,01$). Los efectos adversos más comunes fueron caídas, lesiones, sedación y agitación. La sedación fue más frecuente en los pacientes tratados con risperidona (12,2%) y haloperidol (18,3%) que con placebo (4,4%). No se encontraron diferencias significativas en la incidencia o severidad de los síntomas extrapiramidales entre risperidona y placebo. La incidencia de síntomas extrapiramidales fue significativamente mayor con haloperidol (22%) que con placebo (11%) ($p=0,023$). La gravedad de los SEP fue significativamente mayor con haloperidol que con risperidona ($p=0,05$).

Recientemente se ha publicado un nuevo ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo de 12 semanas de duración con 345 pacientes³³. El estudio valoró la eficacia y seguridad de risperidona (dosis media de 0,95 mg, máx 2 mg/día) en el tratamiento de la agresividad, agitación y psicosis en pacientes con demencia no institucionalizados. Completaron el tratamiento el 67,1% de los pacientes del grupo placebo y el 73,1% de los tratados con risperidona. Los motivos de abandono fueron respuesta insuficiente o efectos adversos. La medida primaria de eficacia, la reducción de la puntuación en la escala de agresividad total de la CMAI, fue significativa para la risperidona (-4,4 95%IC -6,75; -2,07 $p<0,001$). La risperidona también fue superior a placebo en otras medidas secundarias de eficacia como la CMAI total de no agresividad, BEHAVE-AD total, CGI-C y CGI-S. Los efectos secundarios más frecuentes fueron somnolencia, caídas, lesiones e infecciones urinarias. Unicamente la somnolencia y la infecciones urinarias fueron más comunes en el grupo tratado con risperidona que con placebo. 15 pacientes (8,8%) en el grupo placebo y 28 (16,8%) en el grupo

de risperidona experimentaron efectos adversos graves que requirieron hospitalización o resultaron en incapacidad. Los más frecuentes fueron las lesiones, seguidos de los accidentes cerebrovasculares, neumonía o sobredosis accidental. Cinco pacientes tratados con risperidona sufrieron un accidente cerebrovascular y un paciente un accidente isquémico transitorio, aunque se consideró que todos estos pacientes tenían factores predisponentes para sufrir este tipo de eventos. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de SEP entre los diferentes grupos de tratamiento.

Como resumen se puede decir que no existen datos concluyentes sobre la eficacia de la risperidona. La agresividad asociada a demencia es el síntoma sobre el que la risperidona parece ser más eficaz a dosis entre 1 y 2 mg/día. Dosis inferiores a 1 mg parecen resultar ineficaces. Los efectos secundarios más frecuentes con risperidona son la sedación y los síntomas extrapiramidales. La incidencia de efectos secundarios (SEP y disquinesia tardía) parece que es menor con risperidona que con haloperidol cuando se utiliza en dosis inferiores a 2 mg/día.

Olanzapina

La olanzapina ha sido estudiada en un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, de 6 semanas de duración en 206 pacientes con demencia grave, moderada y leve ingresados en residencias 34. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir placebo o dosis de 5, 10 y 15 mg/día de olanzapina. La medida de eficacia primaria fue la suma de las puntuaciones de los ítems de agitación/agresividad, alucinaciones e ideas delirantes del Neuropsychiatric Inventory/Nursing Home Versión NPI/NH (Core Total). La proporción de pacientes que completaron el estudio fue del 76,6% en el grupo placebo, 80,4%, 72% y 66% en los grupos tratados con 5, 10 y 15 mg/día de olanzapina respectivamente. Las dosis bajas de olanzapina (5 y 10 mg/día) produjeron una mejoría significativa en comparación con placebo en la puntuación Core Total: -7.6 frente a -3.7 ($p<0,001$) y -6,1 frente a -3,7 ($p=0,006$) respectivamente. La dosis de 15 mg/día de olanzapina no fue significativamente superior a la obtenida con placebo. La proporción de pacientes que mostraron una respuesta clínica (definida como una reducción del 50% o más de la puntuación basal) fue significativamente mayor para los grupos tratados con olanzapina a dosis de 5 mg (65,5% $p=0,005$) y 10 mg/día (57,1% $p=0,04$) comparados con placebo (35,6%), pero no lo fue el grupo tratado con 15 mg/día (43% $p=0,53$). Los pacientes que recibieron 5 mg/día mostraron una mejoría significativamente mayor en relación con placebo en casi todas las medidas secundarias de eficacia mientras que el grupo de 10 mg sólo mostró mejoría en algunas variables. No hubo ningún efecto en los ítems de depresión/euforia.

La olanzapina IM ha sido recientemente comercializada en nuestro país. La eficacia y seguridad de éste fármaco en el control rápido de la agitación asociada a demencia ha sido estudiada en un ensayo clínico comparativo con lorazepam y placebo IM 35. Se emplearon dosis de olanzapina de 2,5 mg y 5 mg frente a lorazepam a dosis de 1 mg. La medida primaria de

eficacia fue el cambio respecto a la puntuación basal en la escala PANSS-EC a las 2 horas tras la administración. Estas medidas fueron de -7.86 (95% IC -9.3 ; -6.4) y -8.67 (95% IC -10.4 ; -7.0) para el grupo tratado con 2,5 mg y 5 mg de olanzapina respectivamente. Para el lorazepam 1 mg los valores fueron de -8.49 (95% IC -10.1 ; -6.9) y en el grupo tratado con placebo -5.27 (95% IC -6.9 ; -3.6). La olanzapina 5 mg ($p < 0.01$), 2.5 mg ($p < 0.05$) y lorazepam 1 mg ($p < 0.01$) mejoraron significativamente respecto a placebo la puntuación de la escala. Un resultado similar se obtuvo con las medidas secundarias de eficacia (CMAI y CES), aunque olanzapina 2,5 mg no fue significativamente diferente a placebo en la puntuación de la CMAI.

Se obtuvo respuesta clínica (definida como un aumento $> 40\%$ en la PANSS-EC) en el 66.7% ($p < 0.001$), 62.0% ($p < 0.006$), 72.1% ($p < 0.001$) de los pacientes tratados con olanzapina 5 mg, 2, 5 mg y lorazepam 1 mg respectivamente, frente al 37.3% de los tratados con placebo. Respecto a la seguridad de la olanzapina IM ningún paciente se retiró debido a efectos adversos, y éstos no fueron significativamente diferentes respecto a placebo en los tres grupos de tratamiento.

Hay que señalar que ésta presentación tampoco tiene autorizada esta indicación en nuestro país.

De los resultados de los ensayos clínicos parece deducirse que la olanzapina oral es eficaz en el tratamiento de los síntomas psicóticos (alucinaciones, delirios y agitación/agresividad) a una dosis de 5 mg/día. Dosis superiores parecen ser menos eficaces. Los efectos secundarios más significativos son alteraciones en la marcha y somnolencia³⁴. Los efectos extrapiramidales y anticolinérgicos son similares a los del grupo placebo. La olanzapina IM a dosis de 2,5 mg y 5 mg también parece eficaz en el control rápido de la agitación (en las 2 horas siguientes a la administración) sin que exista una incidencia superior a placebo en los efectos adversos³⁵. Hay que recordar que ninguna de las presentaciones de este fármaco tiene aprobada esta indicación en su ficha técnica.

Quetiapina, Clozapina

No existen estudios específicos, controlados y randomizados que valoren la eficacia de la clozapina o quetiapina en el tratamiento de las alteraciones de conducta en pacientes con demencia. Los datos disponibles se basan en estudios abiertos y estudios retrospectivos en pacientes ancianos con trastornos psicóticos, Parkinson o demencia por cuerpos de Lewy^{36,37,38}.

OTROS FÁRMACOS

Benzodiazepinas

El papel de las benzodiazepinas en las alteraciones de conducta asociada a demencia no está bien establecido.

La benzodiazepinas han resultado más eficaces que el placebo en algunos ensayos clínicos controlados, aunque la ausencia de criterios diagnósticos estandarizados y unas medidas de resultado limitadas dificultan la interpretación de los resultados^{25,39}. Existen algunos estudios en los que se han comparado las benzodiazepinas frente a neurolépticos típicos^{40,41} aunque presentaron las mismas limitaciones que los anteriores²⁵. En un ensayo clínico doble ciego de 8 semanas de duración con 59 pacientes se comparó oxazepam, haloperidol y difenhidramina, encontrándose una reducción significativa en las escalas BPRS, ADAS y PSM (Physical and Self Maintenance Scale for Activities of Daily Living) con los tres tratamientos⁴². Aunque el haloperidol y la difenhidramina mostraron una ligera superioridad en el control de la agitación, no hubo diferencias significativas entre los tres grupos ni tampoco en los efectos adversos producidos por los diferentes tratamientos.

Aunque las benzodiazepinas parecen más eficaces que el placebo en el tratamiento de los SCPD, debido a las limitaciones metodológicas de los estudios es difícil extrapolar los resultados. Por otra parte, el riesgo de caídas, dependencia, tolerancia, desinhibición, sedación, confusión, hacen aconsejable la restricción en su utilización²⁵.

Buspirona

El empleo de buspirona, un ansiolítico no benzodiazepínico, en el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia se ha estudiado en series de casos, algún ensayo abierto y dos ensayos clínicos^{43,44} con resultados dispares. En un estudio se comparó la eficacia de buspirona, trazodona y placebo en 10 pacientes, el grupo tratado con buspirona no fue superior a placebo⁴³; en otro ensayo doble ciego con 26 pacientes buspirona (15 mg/día) y haloperidol (1,5 mg/día) fueron significativamente eficaces durante las 10 semanas del estudio⁴⁴.

La buspirona fue en general bien tolerada y sólo produjo sedación leve y náuseas.

Dado el escaso número de ensayos clínicos realizados, así como de pacientes tratados son necesarios más estudios que justifiquen el empleo de este fármaco.

Betabloqueantes

No hay ensayos clínicos randomizados y controlados que estudien la eficacia de los betabloqueantes en el tratamiento de los SCPD y por tanto no se justifica el empleo de estos fármacos en esta indicación.

Anticonvulsivantes

CARBAMAZEPINA

Recomendaciones para el Manejo de Síntomas Psicopatológicos y Alteraciones de Conducta Asociadas a Demencia en Ancianos

La carbamazepina (CBZ) es un anticonvulsivante químicamente relacionado con los antidepresivos tricíclicos cuya eficacia en el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia se ha estudiado en ensayos abiertos⁴⁵ y algunos ensayos clínicos doble ciego^{46,47,48}. Este medicamento no tiene autorizada esta indicación en su ficha técnica.

En un ensayo clínico de 5 semanas de duración y controlado con placebo en 25 pacientes que manifestaban agitación y agresividad física y verbal se encontró una respuesta positiva en el 64% de los pacientes tratados con carbamazepina. En el grupo tratado con CBZ un paciente desarrolló tics y hubo una mayor tendencia a la sedación⁴⁶.

En otro ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en 51 pacientes institucionalizados de 6 semanas de duración se administró CBZ a una dosis media de 300 mg/d⁴⁷. La eficacia fue evaluada mediante la reducción en las escalas BPRS y ICG. Después de 6 semanas de tratamiento hubo una disminución significativa en la puntuación BPRS (-7,7 vs -0,9 $p=0,0003$) a expensas de disminuir los ítems de hostilidad y agitación. También mejoró significativamente la puntuación de la ICG (77% de los pacientes en el grupo CBZ frente a 21% en el placebo). Los efectos secundarios fueron más frecuentes en el grupo tratado con carbamazepina (59% vs 29% $p=0,03$), aunque sólo fueron clínicamente significativos en dos pacientes, uno que abandonó el estudio debido a la aparición de tics y otro paciente que presentó ataxia. Algunos pacientes en el grupo de tratamiento sufrieron desorientación, sedación, ataxia, e inestabilidad postural, pero ninguno de estos efectos secundarios fue significativamente más frecuente que con placebo. No hubo diferencias en cuanto a las caídas o alteraciones en los valores de laboratorio, estado cognitivo o funcional.

En otro estudio doble ciego, controlado con placebo de 6 semanas de duración con 21 pacientes, se administró carbamazepina a una dosis de 400 mg⁴⁸. La respuesta terapéutica se valoró mediante la reducción en la puntuación de las escalas BPRS y ICG. Hubo mejoría significativa en la escala BPRS ($p=0,004$) pero solamente en la subescala de agresividad ($p=0,009$). También mejoró la ICG ($p=0,055$). Se observó un empeoramiento en el ítem de alucinaciones en el grupo tratado con carbamazepina. Los efectos adversos en el grupo tratado con el fármaco fueron leves, siendo el más común la diarrea.

Por tanto la carbamazepina a dosis de 300 mg/día parece eficaz en el control de la hostilidad, agresividad y agitación de los pacientes con demencia. Los efectos adversos más comunes producidos por CBZ son tics, ataxia, sedación, confusión y diarrea^{47,48}; también puede producir alteraciones hematológicas y hepatotoxicidad⁴⁹. Debido a que la evidencia disponible es todavía escasa, serían necesarios más estudios que confirmaran el papel de este fármaco en el tratamiento de los SPCD.

ÁCIDO VALPROICO

El ácido valproico, un antiepiléptico que también se ha utilizado en el tratamiento de los episodios maníacos y trastornos bipolares, se ha estudiado en el tratamiento de los SPCD en series de casos, ensayos abiertos^{50,51,52} y algunos ensayos clínicos controlados^{53,54}. En un estudio cruzado con 42 pacientes a los que se administró valproato (dosis media de 480 mg/día) o placebo durante 3 semanas, no se encontraron diferencias significativas entre el placebo y el fármaco en el control del comportamiento agresivo⁵³. El estudio presentaba ciertas limitaciones, como la corta duración del tratamiento y el empleo de dosis bajas.

En otro estudio controlado con placebo en 56 pacientes durante 6 semanas se administró valproato a una dosis media de 826 mg/d y tampoco se encontraron diferencias significativas en los valores de la BPRS total o agitación ($p=0,08$) ni en la ICG entre los dos grupos de tratamiento⁵⁴. El valproato se asoció con un mayor índice de efectos adversos (68%) vs 33% con placebo ($p=0,03$), siendo los más comunes sedación, náuseas, vómitos, diarrea y ataxia.

Parece por tanto que los escasos ensayos clínicos existentes no apoyan la eficacia del valproico en el control de los SPCD, a lo que se añade el riesgo de producir efectos adversos. El valproato no tiene aprobada esta indicación en su ficha técnica.

GABAPENTINA

No existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados que valoren el uso de este fármaco en el tratamiento de las alteraciones de conducta en demencia. Su empleo sólo se apoya en estudios abiertos y series de casos.

Antidepresivos

TRAZODONA

La trazodona, un antidepresivo inhibidor de la recaptación de la serotonina y con actividad bloqueante alfa adrenérgica se ha estudiado en estudios abiertos y varios ensayos clínicos^{55,56}.

Sultzer comparó la eficacia de trazodona (50-250 mg/día) y haloperidol (1-5 mg/día) en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego en 28 pacientes durante 9 semanas de tratamiento⁵⁵. Se midió el efecto terapéutico mediante las escalas ICG, CMAI, OAS (Overt Agresión Scale). Ambos grupos mejoraron en la puntuación CMAI y ICG ($p<0,001$), y OAS ($p>0,005$), no existiendo diferencias significativas entre ellos. Los pacientes con mayores puntuaciones basales en las escalas de agitación y mayor deterioro cognitivo mejoraron de forma más notable con ambos tratamientos. Se produjeron efectos adversos en el 50% de los pacientes tratados con haloperidol (rigidez, acatisia, debilidad) frente al 14% de los tratados con trazo-



dona (sedación, inestabilidad). Las conductas repetitivas y combativas, así como la agresividad verbal respondieron mejor con la trazodona, mientras que el aumento de la actividad física lo hicieron con haloperidol, sin embargo el pequeño tamaño de la muestra y la ausencia de un grupo placebo limitan los resultados del estudio.

En un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego de 16 semanas de duración en 149 pacientes se comparó la eficacia de trazodona (dosis media de 200 mg/día, rango 50-300 mg/día), haloperidol (dosis media de 1,8 mg/día, rango 0-3 mg/día), técnicas conductuales (TC) y placebo⁵⁶. La respuesta terapéutica se midió mediante la reducción en la puntuación ADCS- CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinical Global Impression of Change). El análisis por intención de tratar mostró que el 34% (rango 31-41%) de los pacientes mejoraron respecto a la puntuación basal . La mayor proporción de pacientes que mejoró fue en el grupo de trazodona (41%), en el grupo placebo respondieron el 21-35%, sin embargo no hubo diferencia significativa entre los tres tratamientos activos (trazodona, haloperidol o técnicas conductuales) y placebo. Las únicas diferencias significativas fueron en la escala ADL, que mide la capacidad para realizar actividades físicas e instrumentales, que empeoró en los pacientes con medicación y el MMSE que empeoró en el grupo tratado con trazodona ($p < 0,05$). Los pacientes en tratamiento con técnicas conductuales experimentaron menos efectos secundarios como parkinsonismo y bradicinesia.

Se puede concluir que los datos sobre la eficacia de la trazodona son escasos y contradictorios, por tanto son necesarios más estudios que confirmen su utilidad en el tratamiento de los SCPD. Este fármaco sí tiene aprobada la indicación en el tratamiento de las alteraciones de conducta y agresividad.

■ CONCLUSIONES

1. Es necesario hacer un diagnóstico correcto de cada síntoma, su frecuencia, intensidad, factores desencadenantes y las repercusiones en la salud de paciente y cuidador.
2. El tratamiento de los SCPD debe dirigirse al paciente, al cuidador y al entorno ambiental.
3. Es importante formar al cuidador, enseñándole a identificar los SCPD, evitar las situaciones que los desencadenan y aplicar técnicas sencillas de comunicación y modificación de conducta.
4. Las intervenciones no farmacológicas deben ser el primer paso en el tratamiento de los SCPD.
5. Entre todos los SCPD, sólo hay datos sobre la eficacia de algunos fármacos en relación con la agresividad, la agitación y ocasionalmente los síntomas psicóticos. El resto de los SCPD no han sido estudiados de forma específica.
6. El tratamiento farmacológico sólo debería iniciarse cuando los pacientes no responden a las intervenciones conductuales o ambientales.
7. En los ensayos clínicos se ha encontrado que la respuesta a placebo de estos pacientes puede ser muy elevada, de hasta un 60% en algunos estudios.
8. Si los fármacos son necesarios se debe comenzar con dosis bajas, evaluar los efectos secundarios y mantenerlos el mínimo tiempo posible.
9. Los antipsicóticos son los fármacos de elección en el tratamiento de los SCPD, según los datos disponibles de eficacia y seguridad.
10. El haloperidol es el fármaco más estudiado y del que existe mayor experiencia en el tratamiento de estos síntomas, por tanto debería considerarse como tratamiento de primera elección. El haloperidol ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la agresividad aunque su empleo puede verse limitado por la aparición de efectos adversos extrapiramidales.
11. La risperidona a bajas dosis (1-2 mg/día) y olanzapina oral (5 mg/día) e IM (2,5 mg y 5 mg) parecen eficaces en el control de la agresividad y de los síntomas psicóticos. Unicamente risperidona tiene autorizada esta indicación en su ficha técnica. No hay ensayos clínicos controlados que avalen la eficacia de otros antipsicóticos atípicos en el tratamiento de los SCPD.
12. Respecto a la utilización de otros fármacos diferentes a los antipsicóticos, existen pocos datos que prueben su eficacia. Deberían considerarse como tratamiento alternativo sólo en aquellos pacientes que no toleren o en los que no sean eficaces los antipsicóticos.

Recomendaciones para el Manejo de Síntomas Psicopatológicos y Alteraciones de Conducta Asociadas a Demencia en Ancianos

Resumen tratamiento farmacológico de los SCPD.

Medicamento	Dosis	Reacciones adversas	Precauciones Recomendaciones	Coste (coste dosis máx 1 mes tratamiento)
Antipsicóticos típicos				
Haloperidol	Dosis inic: 0,25 mg/d Dosis máx: 2-3 mg/d	Sedación, sequedad de boca, visión borrosa, retención urinaria, SEP, disquinesia tardía	Eficaz en agresividad y síntomas psicóticos	2,7-4,05 €
Antipsicóticos atípicos				
Risperidona	Dosis inic: 0,25 mg/d Dosis máx: 2 mg/d Administrar en 1 ó 2 dosis diarias	SEP, hipotensión ortostática, sedación	Dosis > 2mg se asocian con > incidencia de SEP	50,76 €
Olanzapina	Dosis inic: 2,5 mg/d Dosis máx: 5 mg/d Administrar en 1 ó 2 dosis diarias	Sedación, efectos anticolinérgicos, hipotensión ortostática	Poca experiencia de uso en pacientes con demencia Indicación no aprobada	80,25 €
Anticonvulsivantes				
Carbamazepina	Dosis inic: 100 mg/d Dosis máx: 200-400 mg/d Niveles plasmáticos 4-8 mcg/ml Administrar en 2 ó 3 dosis diarias	Ataxia, confusión, sedación, náuseas, vómitos, hiponatremia, Hepatotoxicidad, agranulocitosis, leucopenia	Vigilar enzimas hepáticas y hemograma Indicación no aprobada	2,10-4,51 €
Valproato sódico	Dosis inic: 125-250 mg/d Dosis máx: 500-1500 mg/d Niveles plasmáticos 50-60 mcg/ml Administrar en 2 ó 3 dosis diarias	Molestias gastrointestinales, ataxia, sedación, hepatotoxicidad, neutropenia, trombocitopenia	Vigilar enzimas hepáticas y hemograma Eficacia no bien establecida Indicación no aprobada	4,5-13,71 €
Antidepresivos				
Trazodona	Dosis inic: 25 mg/d Dosis máx: 150-250 mg/d Administrar en 2 ó 3 dosis diarias	Sedación, hipotensión ortostática, sequedad de boca	Eficacia no bien establecida	7,38-13,32 €

Fecha de actualización: Febrero 2004: 1ª revisión
 Octubre 2003: Original

ANEXO I

Escalas para evaluar síntomas psicopatológicos y conductuales asociados a demencias habitualmente utilizadas en estudios de eficacia

- LA ALZHEIMER DISEASE ASSESSMENT SCALE (ADAS)⁵⁷

Evalúa estado cognitivo y comportamiento. Es un instrumento diseñado para la evaluación de la eficacia de los fármacos anti-demencia y el que aconsejan las agencias americana y europea en los ensayos clínicos de intervenciones terapéuticas de

pacientes con enfermedad de Alzheimer. Consta de 21 ítems con dos subescalas: ADAS-cognitivo (11 ítems) y el ADAS-no cognitivo (10 ítems). Esta última evalúa las alteraciones del estado de ánimo (lloros, depresión, apetito) y el comportamiento (concentración/distraibilidad, falta de cooperación en las pruebas, ideas delirantes, alucinaciones y actividad psicomotora como deambulación, hiperactividad y temblor.

- BEHAVIOUR PATHOLOGY IN ALZHEIMER'S DISEASE RATING SCALE (BEHAVE-AD)⁵⁸

Diseñada para examinar los síntomas conductuales de la enfermedad de Alzheimer en estudios prospectivos y en ensayos farmacológicos.

Recomendaciones para el Manejo de Síntomas Psicopatológicos y Alteraciones de Conducta Asociadas a Demencia en Ancianos

Valora la severidad de 25 ítems en 7 categorías o clusters: ideación delirante y paranoide, alucinaciones, agresividad, trastornos de la actividad y vagabundeo, trastornos del ritmo diurno, trastornos afectivos, ansiedad y fobia.

La puntuación la dan los cuidadores respecto a la conducta del paciente en las 2 semanas previas. La puntuación máxima para sintomatología es de 75 puntos.

• COHEN-MANSFIELD AGITATION INVENTORY (CMAI)⁵⁹

Evalúa la conducta de agitación en pacientes con déficits cognitivos.

Es una escala de 7 puntos para cada ítem. Valora la frecuencia con la que los pacientes manifiestan hasta 29 conductas de agitación incluyendo agresividad física, agitación física no agresiva (pasear, no descansar) y agitación verbal (gritos, insultos, palabras malsonantes).

Lleva de 10 a 15 minutos. La completan los cuidadores, respecto a las dos semanas previas.

• INVENTARIO NEUROPSIQUIÁTRICO DE CUMMINGS (NPI)⁶⁰

Evalúa las siguientes áreas: delirios, alucinaciones, agitación, depresión/disforia, ansiedad, apatía, irritabilidad, euforia, desinhibición y conducta motora anómala. La gravedad (de 1-3 puntos) y frecuencia (1-4 puntos) de cada una de estas conductas la puntuación el cuidador. La puntuación máxima para cada conducta es de 12 puntos (3x4). Incluye una puntuación (de 0 a 6) en relación con el estrés del cuidador.

Todas estas escalas han demostrado ser sensibles, válidas y fiables. La BEHAVE-AD y la NPI se solapan y miden el mismo tipo de conductas.

Escalas inespecíficas

• LA IMPRESIÓN CLÍNICA GLOBAL (ICG)⁶¹

Es un instrumento frecuentemente utilizado en los ensayos clínicos, aunque no evalúa de forma específica trastornos cognitivos ni conductuales. Valora la gravedad de la sintomatología clínica, aplicable a cualquier tipo de trastorno psiquiátrico. Se han diseñado varias subescalas, derivadas de la inicial, aplicables a aspectos clínicos concretos, entre ellas la referida a la mejoría del cuadro clínico por las intervenciones terapéuticas. Está constituida por un solo ítem con 8 valores, de 0 a 7 puntos, valorada por el médico, desde 1 (normal) hasta 7 (severidad extrema).

Otras subescalas, para síntomas concretos de la demencia

• LA ESCALA DE CORNELL⁶²

Está diseñada para identificar trastornos depresivos en pacientes con demencia. Consta de 19 ítems referidos a alteraciones del humor, de la conducta, signos físicos, ritmos circadianos y alteraciones del pensamiento. Ofrece puntos de corte para diferenciar no depresión-leve frente a moderada/grave. Una puntuación superior a 8 indica depresión significativa.

Inventario neuropsiquiátrico (NPI)

	NE	Nunca	Frecuencia				Severidad			F x S
Delirios	x	0	1	2	3	4	1	2	3	_____
Alucinaciones	x	0	1	2	3	4	1	2	3	_____
Agitación / agresividad	x	0	1	2	3	4	1	2	3	_____
Depresión / disforia	x	0	1	2	3	4	1	2	3	_____
Ansiedad	x	0	1	2	3	4	1	2	3	_____
Euforia / regocijo	x	0	1	2	3	4	1	2	3	_____
Apatía / indiferencia	x	0	1	2	3	4	1	2	3	_____
Desinhibición	x	0	1	2	3	4	1	2	3	_____
Irritabilidad / labilidad	x	0	1	2	3	4	1	2	3	_____
Activ. Motora aberrante	x	0	1	2	3	4	1	2	3	_____
NE no evaluado									Total =	_____

FxS frecuencia x severidad

Recomendaciones para el Manejo de Síntomas Psicopatológicos y Alteraciones de Conducta Asociadas a Demencia en Ancianos

CORNELL DEPRESSION SCALE

(ALEXOPOULOS ET AL. 1988)

Nombre:..... Fecha:.....

Debido a que los valores se basan en dos entrevistas (con el cuidador y, después, brevemente con el paciente) y que se deben realizar juicios clínicos complejos, los ítems se han diseñado de forma que sean lo más inequívocos posible y deben puntuarse sobre todo en función de la observación del comportamiento tal y como lo refiere el cuidador.

Las valoraciones deben basarse en los síntomas y signos presentes **en la semana anterior a la entrevista** (Excepción ítem 10: **el mes anterior**. Los síntomas que son debidos a discapacidades físicas o enfermedad no han de puntuarse.

Escala de Cornell para la depresión	Incapaz de Valorar (1)	Ausente (0)	Leve o Intermitente (1)	Severo (2)
A. Signos relacionados al humor				
1. Ansiedad (expresión ansiosa, reflexiones, preocupación)				
2. Tristeza (expresión triste, voz triste, facilidad de llanto)				
3. Pérdida de reactividad frente a acontecimientos agradables.				
4. Irritabilidad (enfada fácilmente, enojadizo)				
B. Trastornos del comportamiento				
5. Agitación (intranquilidad, retorcerse las manos, tirarse de los pelos)				
6. Enlentecimiento(movimientos lentos, habla enlentecida reacción enlentecida)				
7. Quejas físicas múltiples (puntué 0 si sólo se refieren síntomas gastrointestinales)				
8. Perdida de interés (menos involucrado en las actividades habituales, puntué sólo si el cambio ocurrió bruscamente en menos de un mes)				
C. Signos físicos				
9. Pérdida de apetito (come menos de lo acostumbrado)				
10. Perdida de peso (puntué 2 si es mayor a 2,5 kg en un mes)				
11. Falta de energía (se fatiga fácilmente, incapaz de mantener actividades; puntué sólo si ocurrió bruscamente, en menos de un mes)				
D. Funciones clínicas (vigila /sueño)				
12. Cambios de humor durante el día (los síntomas son más graves por la mañana)				
13. Dificultad para conciliar el sueño (el individuo se duerme más tarde de lo habitual)				
14. Se despierta varias veces mientras duerme				
15. Se despierta antes de tiempo (más temprano de lo habitual para el individuo)				
E. Trastornos del pensamiento				
16. Suicidio (piensa que no vale la pena vivir, tiene deseos suicidas, o intenta suicidarse)				
17. Baja autoestima (se autoculpa, se devalúa, sentimientos de fracaso)				
18. Pesimismo (anticipación de lo peor)				
19. Delirios congruentes con el estado de humor (delirios de pobreza, enfermedad o pérdida)				
Puntuación total =				

AUTORES DE LA REVISIÓN

Autores (Orden alfabético): Elena Ezquiaga Terrazas*; Araceli Garrido Barral**; Jesús López Arrieta***; M^a Jesús Vico Barranco****.

*Servicio Psiquiatría, Hospital Universitario La Princesa; **Centro Salud Barrio del Pilar; ***Servicio Geriátrica, Hospital Psiquiátrico de Madrid; ****Servicio Farmacia, Hospital Psiquiátrico de Madrid.

BIBLIOGRAFÍA

- International Psychogeriatric Association (IPA) Síntomas conductuales y psicológicos en la demencia. Traducción de "BPSD Educational Pack" 1998. Northfield: Ed. Sanford i Finke; 1998.
- Rabins PV, Mace NL, Lucas MJ. The impact of dementia on the family. *J Am Med Assoc* 1982; 248:333-35.
- Cohen- Mansfield J. Assesment of disruptive behavior/agitation in the elderly : function, methods and difficulties. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995; 8 (suppl 1): 52-60 .
- O'Donnell BF, Drachman DA, Barnes HJ, Peterson KE, Swearer JM, Lew RA. Incontinence and troublesome behaviors predict institutionalization in dementia. *J Ger Psychiatry Neurol* 1992; 5: 45-52.
- Devanand DP, Jacobs DM, Tang MX, del Castillo-Castaneda C, Sano M, Marder K, et al. The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:257-63.
- López Arrieta JM. The role of meta-analysis of clinical trials in Alzheimer's disease. *Drug Dev Res* 2002.
- Patterson CJ, Gauthier S, Bergman H, Cohen CA, Feightner JW, Feldman H, Hogan DB. The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *Can Med Assoc J* 1999; 160 (12 suppl). S1-15.
- Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review): report of de Quality Standars Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001; 56:1154-66.
- Guidelines for Alzheimer's disease management. California Workgroup on Guidelines for Alzheimer's disease management. Disponible en: <http://www.caalz.org/htmlguidelines3.html> Acceso : diciembre 2002.
- Cummings JL, Frank JC, Cherry D, Kohatsu ND, Kemp B, Hewett, et al. Guidelines for managing Alzheimer's Disease: Part I. Assessment. *Am Fam Physician* 2002; 65: 2263-72.
- Small GW, Rabins PV, Barry PP, Buckholtz NS, DeKosky ST, Ferris SH et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease and related disorders. Consensus Statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *J Am Med Assoc* 1997; 278: 1363-71.
- Herrmann N. Recommendations for the management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Can J Neurol Sci* 2001; 28: suppl 1:96-107.
- Baker R, Bell S, Baker E, Gibson S, Holloway J, Pearce R et al . A randomized controlled trial of the effects of multisensory stimulation (MSS) for people with dementia. *Br J Clin Psychol* 2001; 40: 81-96.
- Davis RN, Massman PJ, Doody RS. Cognitive intervention in Alzheimer Disease: A Randomized Placebo- controlled study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001; 15:1-9 .
- Spector A, Orrell M, Davies S, Woods B. Reality orientation for dementia. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford Update Software.
- Spector A, Orrell M, Davies S, Woods RT. Reminiscence therapy for dementia. (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.
- Neal M, Briggs M. Validation therapy for dementia (Cochrane Review). In: *the Cochrane Library*, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
- Peña-Casanova J. Intervención cognitiva en la enfermedad de Alzheimer. Fundamentos y principios generales. Barcelona: Fundación La Caixa. 1999.
- Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A meta-analysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Ger Soc* 1990; 38:553-63.
- Lancôt KL, Best TS, Mittman N, Liu BA, Oh PI, Eniarson TR et al. Efficacy and safety of neuroleptics in behavioral disorders associated with dementia. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:550-61.
- Raskind MA. Psychopharmacology of noncognitive abnormal behaviors in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 9): 28-32.
- McShane R, Keene J, Gedling K, Fairbum C, Jacoby R, Hope T. Do neuroleptics hasten cognitive decline in dementia? Prospective study with necropsy follow up. *Br Med J* 1997; 314:266-70.
- Kirchner V, Kelly CA, Harvey RJ. Thioridazine for dementia (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002; Oxford: Update Software.
- Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia.(Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3 2002. Oxford: Update Software.
- American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. *Am J Psychiatry* 1997;154:1-39.
- Cohen-Mansfield J, Lipson S, Werner P, Billig N, Taylor L, Woosley. Withdrawal of haloperidol, thioridazine, and lorazepam in the treatment of nursing home: a controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 1999; 159 (15): 1733-40.
- Bridges-Parlet S, Knopman D, Steffes S. Withdrawal of neuroleptic medications from institutionalised dementia patients: results of a double-blind-treatment controlled pilot study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1997; 10 (3): 119-26.
- Horowitz G , Tariot PN, Mead K, Cox C. Discontinuation of antipsychotics in nursing home patients with dementia. *Am J Ger Psychiatry* 1995; 3:290-99.
- Tandon R, Milner K, Jibson MD. Antipsychotics from theory to practice: integrating clinical and basic data. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 8):21-28.
- Pwee KH, Shukla VK, Hermann N, Skidmore B. Novel antipsychotics for agitation in dementia: a systematic review. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assesment; 2003. technology report no 36.
- Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral

Recomendaciones para el Manejo de Síntomas Psicopatológicos y Alteraciones de Conducta Asociadas a Demencia en Ancianos

- disturbances associated with dementia: a randomised double-blind trial. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:107-15.
32. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmunssen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PLJ, Eriksson S et al. A randomised trial of risperidone, placebo and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53:946-55.
 33. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R et al. A randomised placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(2): 134-43.
 34. Street JS, Scott Clark W, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 968-76.
 35. Meehan KM, Wang H, David SR, Nisivoccia JR, Jones B, Beasley CM Jr, Feldman PD, Mintzer JE, Beckett LM, Breier A. Comparison of rapidly acting intramuscular olanzapine, lorazepam and placebo: a double-blind, randomised study in acutely agitated patients with dementia. *Neuropsychopharmacology*. 2002; 26 (4): 494-504.
 36. Mac Manus DQ, Arvanitis, LA, Kowalczyk BB. Quetiapine, a novel antipsychotic experience in elderly patients with psychotic disorders. Seroquel Trial 48 Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (5):292-8.
 37. Tariot PN, Salzman C, Yeung PP, Pultz J, Rak IW. Long-Term use of quetiapine in elderly patients with psychotic disorders. *Clin Ther* 2000; 22 (9):1068-84.
 38. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Friedman JH. Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy Bodies. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:513-15.
 39. Hemels MEH, Lanctôt KL, Iskedian M, Einarson TR. Clinical and economic factors in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Drugs and Aging* 2001; 18 (7): 527-50.
 40. Stotskey B. Multicenter study comparing thioridazine with diazepam and placebo in elderly nonpsychotic patients with emotional and behavioral disorders. *Clin ther* 1984; 6:546-559.
 41. Kirven LE, Montero EF. Comparison of thioridazine and diazepam in the control of nonpsychotic symptoms associated with senility: double-blind study. *J Am Geriatr Soc* 1973;21:546-551.
 42. Coccaro EF, Kramer E, Zemishlany Z, Thorne A, Rice CM III, Giordani B, et al. Pharmacologic treatment of noncognitive behavioral disturbances in elderly demented patients. *Am J Psychiatry* 1990; 147 (12): 1640-5.
 43. Lawlor BA, Radcliffe J, Molchan SE, Martinez RA, Hill JL, Sunderland T. A pilot placebo-controlled study of trazodone and buspirone in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1994;9:55-9.
 44. Cantillon M, Brunswick R, Molina D, Bahro M. Buspirone vs haloperidol: a double-blind trial for agitation in a nursing home population with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1996; 4: 263-7.
 45. Lemke MR. Effect of carbamazepine on agitation in Alzheimer's inpatients refractory to neuroleptics. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 : 354-7.
 46. Tariot PN, Erb R, Leibovici A, Podgorski CA, Cox C, Anis J, et al. Carbamazepine treatment of agitation in nursing home patients with dementia: a preliminary study. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42:1160-6.
 47. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, Cox C, Pattel S, Jakimovich L, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998;155:54-61.
 48. Olin JT, Fox LS, Pawluczyk S, Taggart NA, Schneider LS. A pilot randomised trial of carbamazepine for behavioral symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9(4): 400-5.
 49. Grossman F. A review of anticonvulsants in treating agitated demented elderly patients. *Pharmacotherapy* 1998; 18 (3):600-6.
 50. Lott AD, MacElroy SL, Keys MA. Valproate in the treatment of behavioral agitation in elderly patients with dementia. *J. Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7 (3): 314-9.
 51. Herrman N. Valproic acid treatment of agitation in dementia. *Can J Psychiatry* 1997 ; 43 (1):69-72.
 52. Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R, Galie S. An open trial of valproate for agitation in geriatric neuropsychiatric disorders. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997;5 (4):344-51.
 53. Sival RC, Haffmans PM, Jansen PA, Duursma SA, Eikelenboom P. Sodium valproate in the treatment of aggressive behavior in patients with dementia. A randomized placebo-controlled clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17(6):579-85.
 54. Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R, Cox C, Smith E, Jakimovich L, et al. Placebo-controlled study of divalproex sodium for agitation in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001; 9: 58-66.
 55. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Berisford MA, Mahler ME. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5(1): 60-9.
 56. Teri L, Logsdon RG, Peskind E, Raskind M, Weiner MF, Tractenberg RE et al. Treatment of agitation in AD. A randomised, placebo-controlled clinical trial. *Neurology* 2000, 55 (9):1247-8.
 57. Rosen WG, Mohs RC, Davis, KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J psychiatry* 1984; 141:1356-64.
 58. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Frassen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer disease: Phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987; 48 (Suppl) : 9-15.
 59. Cohen-Mansfield J, Marx MS, Rosenthal AS. A description of agitation in a nursing home. *J. Gerontol* 1989; 44: M77-M84.
 60. Cummings J, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gombin J, et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-14.
 61. Guy W. Clinical Global Impressions (CGI) Scale. In: Rush AJ, editor. *Handbook of psychiatric measures*. 1 st ed. Washington: American Psychiatric Association, 2000. p. 100-2.
 62. Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 271-84.