



## Artículo de revisión

# Más allá del deterioro cognitivo: síntomas neuropsiquiátricos en demencias neurodegenerativas



Luisa Fernanda Ahunca Velásquez

Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de abril de 2017

Aceptado el 6 de mayo de 2017

On-line el 27 de junio de 2017

Palabras clave:

Demencia

Síntomas neuropsiquiátricos

Intervenciones no farmacológicas

Tratamiento farmacológico

### R E S U M E N

En la medida que aumenta la expectativa de vida se hace mayor el número de personas diagnosticadas de demencia neurodegenerativa. Aunque es central en la demencia el deterioro cognitivo, los síntomas neuropsiquiátricos (SNP) son muy importantes, pues aumentan los costes directos e indirectos de la enfermedad al generar más morbilidad, estrés del cuidador, uso de medicamentos e institucionalización. Por otro lado, es importante conocer la naturaleza de los SNP, pues varían entre los distintos tipos de demencia y pueden ayudar a determinar la etiología del deterioro cognitivo.

El manejo de primera línea de los SNP en demencia es no farmacológico; se busca inicialmente identificar las causas internas y externas de los SNP y generar intervenciones encaminadas a modificar patrones conductuales en el paciente y su cuidador, además de introducir en el ambiente en que se desenvuelve el paciente cambios que puedan mejorar su desempeño y su conducta. Si estas intervenciones no tienen utilidad, se pasa al abordaje farmacológico, que incluye el uso de antidepresivos, estabilizadores del estado de ánimo y benzodiacepinas; ningún psicofármaco tiene eficacia suficiente, y la mayoría de ellos tienen efectos adversos importantes, por lo que es necesario un estudio individual y la implementación de estrategias no farmacológicas antes de considerar los medicamentos para el tratamiento de los SNP en demencia.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Beyond Cognitive Impairment: Neuropsychiatric Symptoms in Neurodegenerative Dementias

#### A B S T R A C T

As life expectancy increases, the number of people diagnosed with neurodegenerative dementia also increases. Although cognitive impairment is central in dementia, neuropsychiatric symptoms (NPS) are very important because they increase both direct and indirect

Keywords:

Dementia

Neuropsychiatric symptoms

Correo electrónico: lfav@sanvicentefundacion.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2017.05.006>

0034-7450/© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Non-pharmacological strategies  
Pharmacological treatment

costs by generating greater morbidity, caregiver distress, use of medication and institutionalisation. Furthermore, it is important to understand the nature of NPS, since they can vary across the different types of dementia and may provide useful clinical information regarding the aetiology of cognitive impairment.

The first-line management of NPS in dementia is non-pharmacological; internal and external causes should first be identified and strategies developed to modify the behavioural patterns of the patient and their caregiver. In addition, changes in the patient's surroundings that may improve patient performance and behaviour should be encouraged. If these practices are not satisfactory, a pharmacological treatment approach is adopted that includes anti-dementia drugs, antipsychotics, antidepressants, mood stabilisers and benzodiazepines. However, psychoactive drugs do not offer sufficient efficacy and most of them have significant adverse effects, so each patient should be individually assessed, together with the implementation of non-pharmacological strategies, before deciding on pharmacological treatment for the management of NPS in dementia.

© 2017 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

En las últimas décadas ha aumentado la prevalencia del diagnóstico de demencia; en 2013 eran 44 millones de personas, en 2030 serán 76 millones y en 2050, 135 millones<sup>1</sup>. Aunque los síntomas centrales en la demencia son cognitivos, en todos sus subtipos pueden presentarse síntomas neuropsiquiátricos (SNP), que pueden ser fluctuantes, pero de larga duración<sup>1,2</sup>. El 97% de los pacientes tienen al menos 1 SNP durante el curso de la enfermedad<sup>3</sup>, y en muchas ocasiones se presentan varios tipos de síntomas, lo cual aumenta el impacto<sup>1</sup>. La presencia de SNP empeora el pronóstico, ya que afecta a la calidad de vida y la independencia en las actividades de la vida diaria y empeora la progresión del deterioro cognitivo<sup>4,5</sup>, y son la causa principal de institucionalización<sup>6</sup>, que aumenta los costos del tratamiento<sup>2,5</sup>; también aumentan la carga del cuidador<sup>1,7,8</sup>. El tratamiento de los SNP debe hacerse inicialmente con medidas no farmacológicas<sup>9</sup>; el tratamiento farmacológico se considera de segunda línea, y se inicia con el medicamento más seguro dando la menor dosis durante el menor tiempo posible<sup>10</sup>.

## Evaluación y diagnóstico de síntomas

Se debe evaluar la evolución de los síntomas y comparar con el funcionamiento previo del paciente, la personalidad y la presencia de trastornos mentales premórbidos, también el contexto de presentación<sup>2</sup>; se debe tener en cuenta la presencia de factores médicos asociados, el ambiente sociofamiliar, el funcionamiento cognitivo basal y el tipo de demencia, pues estos influyen en la presentación de algunos tipos de síntomas<sup>6</sup>.

Los SNP pueden variar según el tipo de demencia, es importante tener claro cuáles son los síntomas más frecuentes en cada subtipo y en qué momento de la enfermedad se presentan, pues pueden dar base al diagnóstico y orientar el tratamiento.

## Demencia de Alzheimer

Es la demencia neurodegenerativa más común, la prevalencia de SNP está entre el 80 y el 90%, la mayoría de los pacientes tienen al menos 1 SNP en el curso de la enfermedad, y los síntomas pueden ser fluctuantes pero tienden a empeorar y se asocian con aumento de la carga del cuidador, morbimortalidad e institucionalización<sup>6,11,12</sup>. Los SNP que se reportan con mayor frecuencia son apatía, depresión, ansiedad, irritabilidad, agitación y delirios; manía y alucinaciones son menos frecuentes<sup>2</sup>. En un estudio se reporta una prevalencia de apatía del 78,4%, seguida de ansiedad (48,6%), cambios en el apetito (37,8%), alteraciones del sueño y depresión (35,1%), conducta motora aberrante (24,3%) y euforia (13,5%)<sup>4</sup>.

### Apatía

La presencia de apatía refleja disfunción corticosubcortical con desconexión del cíngulo anterior y alteraciones en el funcionamiento de las vías dopaminérgica mesolímbica y mesocortical<sup>7</sup>; se asocia también con disminución de la actividad metabólica en el cíngulo anterior y la corteza orbitofrontal<sup>13</sup>. Es el SNP más común en la demencia de Alzheimer (DA) y está presente en todos los estadios de la enfermedad, se ha reportado una prevalencia del 50% en todos los estadios; en otros estudios se dice que la prevalencia aumenta según empeora el deterioro cognitivo (el 42% en DA leve y el 90% en grave<sup>7</sup> y el 42% en DA leve, el 80% en moderada y el 92% en grave<sup>6</sup>). El manejo de la apatía es un reto. Los resultados de los estudios no son concluyentes, y hay 1 ensayo clínico y algunos estudios no controlados que reportan mejoría con el uso de metilfenidato; con donepecilo hay estudios no controlados a favor; otros medicamentos como amantadina, anfetaminas y modafinil han mostrado resultados mixtos<sup>11</sup>; los antidepressivos no han mostrado utilidad, y de los antipsicóticos se encuentra que hay beneficio si se reduce la dosis<sup>14</sup>.

### Depresión y ansiedad

La depresión se asocia con adelgazamiento de la corteza entorrinal, atrofia del cíngulo anterior y disminución del volumen de la sustancia gris en la corteza frontal medial<sup>15</sup>. Se estima una prevalencia de un 60-80% de depresión y un 50% de ansiedad durante la evolución de la enfermedad<sup>6,16</sup>; el diagnóstico y el tratamiento oportunos son importantes porque estos síntomas se asocian con deterioro de la calidad de vida, mayores dependencia funcional, carga y depresión del cuidador y, finalmente, institucionalización. Estos síntomas pueden presentarse incluso antes de la aparición de los síntomas cognitivos. Algunos factores de riesgo son el antecedente de depresión, ser mujer o la edad precoz al inicio de la enfermedad. En cuanto a la ansiedad, se considera que en estadios iniciales puede tener relación con la conciencia del déficit cognitivo, y en fases más avanzadas se puede desencadenar por cambios en las rutinas y el ambiente<sup>6</sup>.

### Psicosis

Se asocia principalmente con déficit estructural y funcional en el cíngulo anterior y la corteza frontal<sup>15</sup>. La psicosis puede presentar distintos tipos de síntomas; los delirios se presentan en un 30-50% de los pacientes con DA, generalmente en estadio grave<sup>6</sup>; las alucinaciones también se presentan con más frecuencia a mayor gravedad (un 4,6-7,0% en leve, el 14,5% en moderada y el 35,5% en grave)<sup>9</sup>. Estos síntomas producen mayor declive funcional y aumentan las tasas de institucionalización<sup>11</sup>. Se ha hablado de la utilidad de los antipsicóticos para el tratamiento de los SNP en demencia, pero en algunos estudios no se reporta resultado específico para las psicosis; al revisar los estudios por síntomas, se encuentra que los antipsicóticos que tienen utilidad para el tratamiento de la psicosis en la DA son olanzapina (7,5-10,0 mg) y risperidona desde 1 mg; el aripiprazol y la quetiapina muestran resultados contradictorios<sup>17</sup>.

### Demencia por cuerpos de Lewy

Los cuerpos de Lewy en la sustancia negra de pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) se describieron en 1912<sup>18</sup>; en 1923 se anotó que se presentaban en pacientes con parkinsonismo, pero que el 50% tenía demencia; en 1980 Kosaka<sup>19</sup> describió una serie de pacientes con demencia que tenían histopatología con cuerpos de Lewy. Estas inclusiones se encuentran en pacientes con alfa-sinucleopatías (EP, demencia por cuerpos de Lewy [DCL] y atrofia multisistémica) y pueden ubicarse en el tallo, el diencefalo, los ganglios basales y la corteza. Se considera que las demencias relacionadas con cuerpos de Lewy son la DCL y la demencia asociada a EP<sup>20</sup>. La DCL es la segunda demencia neurodegenerativa más frecuente en mayores de 65 años (el 20% de todos los pacientes, prevalencia del 1%)<sup>20</sup>. La evaluación neuropsiquiátrica es importante, pues entre los criterios diagnósticos hay SNP tempranos y el 98% de los pacientes con DCL tienen SNP en algún momento de su evolución<sup>6</sup>.

### Alucinaciones, ilusiones y delirios

Las alucinaciones visuales hacen parte de los criterios diagnósticos, se presentan porque los cuerpos de Lewy en el lóbulo temporal inferior y el hipometabolismo occipital afectan a las vías de integración visual<sup>19</sup>, ocurren en un 60-70% de los pacientes y se caracterizan por ser alucinaciones complejas y animadas, imágenes recurrentes de animales, insectos, personas u objetos. Suelen tolerarse bien y no generan alteraciones conductuales; se presentan de forma intermitente, pero más en la noche cuando hay privación de luz o en personas con visión deteriorada<sup>6,25-27</sup>. Puede haber ilusiones en ambientes con poca iluminación<sup>18</sup>. Los delirios son más prevalentes que en otros tipos de demencia y se presentan en cualquier estadio de la enfermedad (frecuencia del 50%)<sup>9</sup>. En general tienen un contenido paranoide (infidelidad, robo, referencialidad) y es frecuente que se presenten fenómenos de mala identificación delirante (Capgras, Fregoli) por la pérdida de la capacidad de hacer asociaciones emocionales<sup>6,25,27</sup>.

El manejo de los síntomas psicóticos en DCL es un reto, pues la enfermedad produce hipersensibilidad a los neurolépticos; los estudios han encontrado mayor riesgo con olanzapina y risperidona; la quetiapina no produce extrapiramidalismo, pero la evidencia sobre su eficacia es contradictoria. El medicamento que mejor evidencia tiene para las psicosis en la DCL y la EP es la clozapina. La decisión de usar antipsicóticos debe basarse en un análisis del riesgo-beneficio. Se usan por corto tiempo y a la menor dosis necesaria<sup>20</sup>. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa han mostrado utilidad, y el que mejor evidencia tiene es el donepecilo a dosis de 5-10 mg<sup>20,21</sup>.

### Depresión

Se presenta de forma precoz en la enfermedad y es más frecuente, persistente y de más difícil manejo que en la DA<sup>16,19,20</sup>. Se produce porque la acumulación de cuerpos de Lewy en el rafe dorsal disminuye la concentración de serotonina en el estriado y la corteza<sup>20</sup>. El tratamiento son los antidepresivos y, aunque la evidencia es contradictoria, se usan principalmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), pues tienen mejor perfil terapéutico. También se puede usar los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Los antidepresivos tricíclicos (ADT) no están indicados porque sus efectos anticolinérgicos empeoran los síntomas cognitivos y producen síntomas confusionales. También se ha probado la terapia electroconvulsiva (TEC) y la estimulación magnética transcranial (EMT), pero ninguna de ellas tiene suficiente evidencia<sup>20</sup>.

### Trastornos del sueño

El más frecuente es el trastorno conductual del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), que se puede presentar en todas las alfasinucleopatías y suele preceder en varios años al inicio de la enfermedad; este trastorno se presenta porque la acumulación de cuerpos de Lewy en el sistema reticular activador ascendente (SRAA) altera el proceso por el cual se produce la atonía durante el sueño MOR; al perder la atonía, el paciente «actúa los sueños»; quien percibe los síntomas suele ser el compañero, pues el paciente se golpea a sí mismo o a

otros o se cae durante el sueño<sup>2,19,20</sup>. Se han intentado varios tipos de tratamiento, como melatonina, carbamazepina y los inhibidores de la acetilcolinesterasa, pero el medicamento que más evidencia tiene es el clonazepam 0,5-2 mg<sup>20</sup>.

## Demencia frontotemporal

La demencia frontotemporal (DFT) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta principalmente a los lóbulos frontales y temporales. El término hace referencia a diferentes subtipos: variante frontal o conductual, y las temporales, a las que se denomina afasia primaria progresiva (APP) y se dividen en demencia semántica (DS) y afasia progresiva no fluente (APNF). Además se han descrito otras variantes asociadas a enfermedad motoneuronal. Afecta a personas entre los 50 y los 70 años, es la segunda causa de demencia neurodegenerativa en menores de 65 años y la tercera en mayores. Su prevalencia es de 15-22 casos/100.000 habitantes y supone el 10-15% de los casos de demencia con confirmación histopatológica<sup>22</sup>. La variante frontal es la que induce más cambios conductuales. A muchos pacientes se les diagnostica inicialmente trastorno afectivo bipolar, trastorno obsesivo compulsivo o trastorno depresivo, de ahí la importancia de tener claros los SNP que pueden presentarse; las variantes que afectan al lóbulo temporal causan menos SNP en la fase inicial.

En la DFT conductual, se presenta atrofia de la corteza orbitofrontal, el cíngulo anterior y la ínsula, y después de la región gangliobasal; esto genera disfunción ejecutiva y síntomas conductuales como impulsividad, rasgos antisociales, desinhibición, desprecio de las normas sociales, apatía, pérdida de iniciativa, cambios en la higiene y el vestido, conductas estereotipadas, obsesiones, hiperfagia, hiperoralidad e hipersexualidad; también pueden aparecer síntomas depresivos con labilidad emocional, pero estos son más frecuentes en las fases iniciales de las variantes del lenguaje<sup>2,6,7</sup>. Cuando aparece depresión, suele ser de intensidad leve-moderada, con síntomas atípicos y tiene más anergia, apatía e hiperfagia<sup>16</sup>. Los síntomas psicóticos no se consideran tan frecuentes en la DFT, su prevalencia llega al 20%. A muchos pacientes con psicosis finalmente se les diagnostica DA. En la DFT la psicosis puede ser más temprana y los delirios, más de grandeza que paranoides. También pueden producirse alucinaciones somáticas, menos frecuentes en la EA; al comparar la psicosis en la DFT y la DCL, se encuentra que en esta hay más alucinaciones que delirios, la instrospección está más conservada y son más frecuentes los delirios de mala identificación<sup>23</sup>.

Los síntomas que se encuentran más frecuentemente en la variante frontal son apatía, desinhibición, euforia, ansiedad y conducta motora aberrante; los más distintivos son la pérdida de conciencia personal, la hiperoralidad, la conducta estereotipada y la perseveración. La APP también tiene SNP, pero son más frecuentes los afectivos, como ansiedad, apatía e irritabilidad, con pocos cambios de personalidad y conducta<sup>24</sup>.

## Tratamiento no farmacológico

Los SNP no tienen relación directa con el grado de deterioro cognitivo; hay factores relacionados con el paciente, pero

**Tabla 1 – Factores asociados con la aparición de síntomas neuropsiquiátricos**

Paciente con diagnóstico de demencia tiene dificultades de adaptación y mayor vulnerabilidad a estresores, lo cual hace que se presenten SNP asociados a varios factores.

*Del paciente:*

- Enfermedad mental previa
- Rasgos disfuncionales de personalidad que pueden exacerbarse con la demencia
- Dificultades sensoriales (visuales o auditivas)
- Problemas para expresar lo que quiere
- Necesidades no satisfechas
- Enfermedades (infección urinaria, neumonía, dolor, etc.)
- Efectos adversos de medicamentos

*Del cuidador:*

- Carga del cuidador
- Depresión o ansiedad
- Alta emoción expresada
- Dificultades de comunicación con el paciente
- Desconocimiento de la enfermedad y los SNP
- Expectativas irreales del funcionamiento del paciente

*Ambientales:*

- Sobrestimulación (ruido excesivo, muchas personas o movimiento)
- Poca estimulación (ambiente muy quieto o sin ningún estímulo)
- Cambios en el entorno (cambio de casa o de la decoración que desorientan al paciente)
- Inactividad
- No se establecen rutinas

SNP: síntomas neuropsiquiátricos.

también hay que tener en cuenta otros ambientales y del cuidador. Entre los factores del paciente, están las alteraciones neurobiológicas propias de la enfermedad, las condiciones médicas agudas y la insatisfacción de necesidades; el cuidador tiene altos niveles de depresión y esto puede perjudicar el modo en que se comunica con el paciente, lo cual puede producir o empeorar los SNP, que a su vez empeoran los síntomas afectivos del cuidador; finalmente, hay factores ambientales que pueden producir o empeorar los SNP y se relacionan con la menor tolerancia del paciente a cambios y estímulos<sup>1</sup> (tabla 1).

Las intervenciones no farmacológicas son recomendadas para el tratamiento de los SNP en demencia, se consideran de primera línea y tienen evidencia fuerte a su favor. Hay factores internos y externos que producen o exacerban los síntomas, y estas estrategias están encaminadas a modificarlos. El blanco de este tipo de intervenciones puede ser el paciente, el cuidador o el ambiente; las metas son prevenir los síntomas, aliviarlos y disminuir el estrés del cuidador<sup>1,5,6,8,21,25,26</sup>. Existen modelos que buscan explicar el porqué de las conductas disruptivas, y todos concuerdan en que se relacionan con la dificultad del paciente para adaptarse al ambiente, al estrés y comunicarse, y con la incapacidad del cuidador de satisfacer sus necesidades. Se identifican disparadores de los síntomas conductuales como fatiga, cambios en la rutina, niveles de estimulación inapropiados, exigencias excesivas, percepción de pérdida y delirium; la identificación y el tratamiento de estos y otros disparadores puede mejorar los SNP<sup>5,26</sup>.

Hay intervenciones cuyo blanco es el paciente; algunas son: terapias de reminiscencia, de validación y de presencia simulada, entrenamiento y rehabilitación cognitiva, acupuntura,

**Tabla 2 – Estrategia DICE para el abordaje de síntomas neuropsiquiátricos en demencia**

Describir	Descripción específica de la conducta Contexto en que se presenta Aspecto más problemático Reacción del cuidador <b>¿Cómo, dónde y cuándo de la conducta?</b>
Investigar	Causas modificables <ul style="list-style-type: none"> <li>• Del paciente: infección, desequilibrio hidroelectrolítico, efectos de medicamentos, deshidratación, dolor, limitación funcional, cambios sensoriales, aburrimiento, exigencias excesivas</li> <li>• Del cuidador: estilo de comunicación inadecuado, falta de educación, alta emoción expresada, ansiedad o depresión</li> <li>• Ambientales: mucha o poca estimulación, ausencia de rutinas y actividades placenteras</li> </ul> <b>¿Porqué de la conducta?</b>
Crear	Plan acorde con los hallazgos, que involucra al paciente, el cuidador y la familia Puntos clave: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Instruir al cuidador sobre la enfermedad y la presencia y la frecuencia de los síntomas neuropsiquiátricos</li> <li>• Mejora de la comunicación efectiva</li> <li>• Disminución de la emoción expresada</li> <li>• Creación de actividades útiles y placenteras para el paciente</li> <li>• Simplificación de tareas</li> <li>• Establecimiento de rutinas</li> </ul>
Evaluar	Manejo farmacológico si el paciente lo requiere Seguimiento de la utilidad de estrategias implementadas Monitorización del uso de medicamentos (la menor dosis el menor tiempo necesario) Que las metas sean realistas, no siempre es posible que la conducta desaparezca

terapia de luz y musicoterapia. También se usan intervenciones conductuales más específicas; ninguna intervención directa en el paciente tiene evidencia suficiente y los resultados son heterogéneos.

Las intervenciones en el cuidador sí tienen evidencia. Pueden orientarse hacia varios objetivos: identificar factores precipitantes y tratar de modificarlos; mejorar la comunicación; acoplar la actividad del paciente con su capacidad y con las exigencias ambientales; el uso de programas de psicoeducación, seguridad en casa, resolución de problemas, reducción de estrés, promoción de la salud, y los grupos de apoyo tienen impacto al disminuir la carga del cuidador y proteger su salud, con lo que aumenta el bienestar del paciente.

Se considera importante intervenir en el entorno para disminuir los síntomas. La conducta del paciente puede alterarse por factores ambientales como sobrestimulación, subestimulación, falta de actividad, estructura y rutinas. Se pone énfasis en el incremento de actividad, la simplificación de actividades, la reducción del ruido, el número de personas y el desorden, la corrección de alteraciones sensoriales, el enfoque de actividades, la actividad constante pero secuencial y la actividad física. La mayoría de los estudios muestran utilidad de estas intervenciones, pero no son aleatorizados<sup>1,26</sup>.

Se han desarrollado varios modelos para tratar los SNP en demencia, en su mayoría hacen énfasis en las modificaciones ambientales y el trabajo con el cuidador<sup>27-31</sup>. Todos muestran utilidad de estas intervenciones, también hay evidencia a favor en un metanálisis que incluyó 23 estudios aleatorizados<sup>32</sup>.

Uno de los trabajos más recientes dio como resultado el método DICE (describir, investigar, crear y evaluar), que se desarrolló a partir de la reunión de un grupo de expertos<sup>1,25</sup>. Se usa cuando hay un SNP problemático para el paciente o su familia. Está diseñado para que diferentes profesionales puedan usarlo en distintos escenarios, con la idea de lograr coordinación entre las aproximaciones farmacológica y no

farmacológica. Se debe hacer un abordaje integral que permita establecer medidas farmacológicas y no farmacológicas que luego se puedan evaluar<sup>1,25,26</sup> (tabla 2).

### Tratamiento farmacológico

Se considera de segunda línea, se usan varios tipos de medicamentos: antidepresivos, antipsicóticos, moduladores afectivos, antidemenciales y benzodiazepinas. La decisión de iniciar medicamentos depende de la intensidad del síntoma y el riesgo potencial que genera para el paciente y su familia; idealmente se debe tener un blanco específico de síntomas, y también los efectos adversos. En general, se recomienda tratar con la dosis mínima y el menor tiempo posible, por lo cual debe haber un seguimiento constante. Para los SNP en demencia, la mayoría de los medicamentos no están aprobados; solo en Australia, Canadá y Europa está aprobado el uso de algunos antipsicóticos<sup>1,10,21,33</sup> (tabla 3).

#### Inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa se usan para tratar los síntomas cognitivos en demencia; algunos estudios muestran que ayudan a mejorar los SNP, lo que respalda la hipótesis de que el déficit colinérgico no solo explica el deterioro cognitivo, sino también las alteraciones conductuales<sup>34</sup>. Se discute si la utilidad de estos medicamentos para mejorar los SNP es clínicamente significativa, pues la mayoría de los estudios incluyen a pacientes con menor gravedad de los síntomas conductuales<sup>1,3,7,33</sup>, y se ve que tienen más impacto si los síntomas cognitivos son menos graves que en la demencia severa<sup>34</sup>. Los síntomas que mejor responden a estos medicamentos son la apatía, los síntomas afectivos y la conducta motora aberrante<sup>6,16</sup>. Un estudio que evaluó únicamente donepezilo mostró mejoría de delirios, agitación, ansiedad, desinhibición e irritabilidad<sup>21</sup>.

**Tabla 3 – Manejo escalonado de los síntomas neuropsiquiátricos en las demencias neurodegenerativas**

- Medidas no farmacológicas
  - Intervenciones con el paciente, cuidador y ambientales (estrategia DICE)
- Inhibidores de la acetilcolinesterasa
  - Donepezilo 10 mg/día
  - Rivastigmina 12 mg/día (oral)
  - Galantamina 24 mg/día
- Memantina
- Antidepresivos (si hay cambios conductuales sin psicosis)
  - Sertralina 25-100 mg/día y citalopram 10-40 mg/día
  - Otros ISRS
  - Antidepresivos de otro tipo (mirtazapina, venlafaxina, duloxetina, trazodona)
- Antipsicóticos (cuando hay psicosis)
  - Risperidona 0,5-2 mg/día y olanzapina 5-10 mg/día
  - Quetiapina 100-200 mg/día
  - Aripiprazol 15-25 mg/día

Hay un metanálisis sobre inhibidores de la acetilcolinesterasa para los SNP en la DA que incluyó estudios entre 1966 y 2007 que compararon un inhibidor de la acetilcolinesterasa contra placebo. Los resultados muestran que hay mejoría general del *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) (diferencia estandarizada de medias [DEM], -0,10; intervalo de confianza del 95% [IC95%], -0,18 a -0,01; diferencia ponderada de medias [DPM], -1,38; IC95%, -2,20 a -0,46); esto se mantiene al incluir solo a pacientes con demencia leve-moderada (DEM, -0,16; IC95%, -0,28 a -0,03; DPM, -1,92; IC95%, -3,18 a -0,66), pero se pierde cuando se evalúa solo a pacientes con demencia grave (DEM, -0,06; IC95%, -0,17 a 0,05; DPM, -0,77; IC95%, -2,12 a 0,57); al evaluar por medicamentos, se obtiene para donepezilo (6 estudios) DEM -1,76 (IC95%, -3,37 a -0,15), galantamina (2 estudios) DEM -1,65 (IC95%, -3,10 a -0,19) y rivastigmina (1 estudio) DEM -0,55 (IC95%, -2,31 a 1,21)<sup>34</sup>.

En un estudio longitudinal, prospectivo y aleatorizado de grupos paralelos, que incluyó a pacientes con DA y comparó los 3 inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina para tratar los SNP evaluados con NPI y BEHAVE-AD, se encontró mejoría en todos los grupos, significativa en todos menos con galantamina. Se reportó una tasa de mejoría del 31,7% en ambas escalas con galantamina, el 38,1% en NPI y el 33,3% en BEHAVE-AD con donepezilo y el 41,3 y el 26,9% respectivamente con rivastigmina. La mejoría se produjo en todos los grupos de síntomas, pero resultó mayor en agitación y agresión<sup>35</sup>. Aunque la evidencia no es concluyente, la recomendación es tratar los SNP con inhibidores de la acetilcolinesterasa antes de introducir otro tipo de medicamentos.

La memantina es un antagonista del receptor NMDA que se utiliza para disminuir la velocidad de progresión de los síntomas cognitivos en la demencia moderada-grave. Se ha demostrado que mejora el desempeño cognitivo y funcional<sup>6</sup>. Se ha evaluado su utilidad para tratar los SNP y en la mayoría de los estudios se concluye que mejoran principalmente la agitación, la irritabilidad y la agresividad, y que en general tiene menos utilidad que los inhibidores de la

acetilcolinesterasa<sup>1,3,16</sup>. En un estudio aleatorizado que la compara con estos, se demuestra utilidad de la memantina, con una tasa de mejoría del 41,4% en NPI y del 37,5% en BEHAVE-AD y mayor impacto en los ítems de agitación y agresión<sup>35</sup>.

El uso de memantina está indicado para tratar a pacientes con demencia en estadio moderado-grave. Cuando hay SNP, sobre todo agitación, irritabilidad y agresividad, se podría intentar el tratamiento solo con este, antes de pensar en introducir otro tipo de medicamentos.

### Antipsicóticos

Se han usado para tratar la psicosis y el comportamiento disruptivo de pacientes con demencia. Se deben usar con precaución porque su eficacia es limitada y tienen riesgo de efectos adversos como eventos cerebrovasculares y aumento de mortalidad<sup>6,16,21</sup>. De los antipsicóticos típicos, el más estudiado es el haloperidol. Su utilidad se ha comprobado para la agresividad (DEM, -0,31; IC95%, -0,49 a -0,13), pero no para otros síntomas conductuales (DEM, -0,19; IC95%, -0,40 a 0,01) o la agitación (DEM, -0,12; IC95%, -0,33 a 0,08), y hay alto riesgo de abandono por efectos adversos (*odds ratio* [OR] = 2,52; IC95%, 1,22-5,21)<sup>3,33,36</sup>.

Los antipsicóticos atípicos se han usado ampliamente para el manejo de SNP en demencia. Los que mejor evidencia tienen son risperidona y olanzapina; la quetiapina y el aripiprazol no muestran buenos resultados en los estudios. Todos tienen múltiples efectos adversos y aumentan la mortalidad<sup>1,6,7</sup>.

La risperidona ha mostrado utilidad a dosis de 0,5-2 mg para psicosis y agresividad. Sus efectos adversos principales son extrapiramidales, anticolinérgicos, hiperprolactinemia, osteoporosis, hipotensión ortostática y riesgo de accidente cerebrovascular.

La olanzapina también tiene evidencia a favor en casi todos los estudios; a dosis de 5-10 mg, es útil para agresión, ansiedad, euforia y psicosis. Su uso se limita porque produce efectos adversos significativos como sedación, aumento de peso, síndrome metabólico, hipotensión ortostática y efectos anticolinérgicos.

Sobre la quetiapina hay resultados contradictorios; algunos estudios encuentran que no es mejor que el placebo, otros consideran que ayuda a controlar algunos síntomas como la agitación, pero no la psicosis. La dosis está entre 100 y 200 mg. La ventaja de este medicamento es su perfil de efectos adversos, pues tiene menos riesgo de efectos extrapiramidales, síntomas anticolinérgicos y efectos metabólicos.

Con el aripiprazol a dosis de hasta 25 mg, se ha demostrado una mejoría muy discreta de la agitación y la psicosis. Su efecto adverso más común es la somnolencia.

La clozapina no se ha estudiado mucho en esta población por sus efectos adversos. Solo está indicada para psicosis asociada a DCL y EP<sup>3,6,33</sup>.

En general se recomienda el uso de antipsicóticos si no hubo mejoría con medidas no farmacológicas o antidemenciales, o si el comportamiento es francamente disruptivo. Se puede dar haloperidol a dosis bajas (0,25-6 mg/día) si el síntoma predominante es la agresividad; si se trata de otro tipo de síntomas o el haloperidol está contraindicado, la evidencia

está a favor de risperidona 0,5-2 mg, olanzapina 5-10 mg, con buena evidencia, y quetiapina 100-200 mg y aripiprazol 15-25 mg con evidencia contradictoria. Siempre se debe dar la menor dosis el menor tiempo necesario; se ha estudiado si se pueden interrumpir, y los resultados muestran que no hay diferencia en recaída de síntomas ni en mortalidad, excepto cuando el síntoma principal es agitación o psicosis<sup>37</sup>.

### Antidepresivos

Se han usado para tratar diversos SNP en demencia, tanto depresivos como agitación. Los ADT se han probado pero no se recomienda su uso por poca eficacia y efectos adversos importantes como hipotensión, efecto anticolinérgico que empeora la cognición, aumento de peso, somnolencia y caídas<sup>1,16,33</sup>.

Los ISRS son los antidepresivos más usados en demencia, hay estudios con todos los ISRS, muestran utilidad en agitación, apatía, ansiedad y depresión; los efectos adversos reportados con mayor frecuencia son náuseas, vómitos, cefaleas, cambios en el sueño, diarrea, temblor, disfunción sexual, hiponatremia y sangrado del tracto gastrointestinal<sup>1,6,21</sup>. Los ISRS que más evidencia tienen son citalopram y sertralina<sup>1,3,16,38</sup>; fluoxetina y fluvoxamina se usan menos porque tienen más interacciones<sup>16</sup>.

Se ha utilizado la trazodona para controlar la agitación en demencia, pero en ensayos aleatorizados y metanálisis no se ha demostrado su utilidad en conducta, funcionamiento o carga del cuidador, y si se ha visto empeoramiento de la función cognitiva y fatiga<sup>38,39</sup>.

Otros antidepresivos como mirtazapina, duloxetine y venlafaxina se pueden usar solo en caso de que no haya respuesta a los ISRS<sup>16</sup>.

Se recomienda el uso de antidepresivos para depresión y agitación en demencia. La evidencia respalda el uso de sertralina 25-100 mg o citalopram 10-40 mg.

### Estabilizadores del ánimo

En general la evidencia no respalda su uso. El ácido valproico no ha mostrado efecto suficiente<sup>6</sup>; el divalproato de sodio ha mostrado utilidad en algunos estudios, pero los resultados no se han repetido en ensayos clínicos ni metanálisis; además, tiene efectos adversos importantes<sup>3,33</sup>; la carbamazepina no muestra utilidad en algunos estudios, en otros sirve para síntomas conductuales, pero sus efectos adversos sobrepasan su utilidad<sup>3,6</sup>; la gabapentina muestra mejoría en algunos reportes y se tolera bien, pero no hay ensayos clínicos que respalden su uso; la lamotrigina y la oxcarbazepina tienen datos insuficientes y el topiramato no es útil porque empeora la cognición<sup>3</sup>.

No se recomienda el uso de estabilizadores del ánimo para tratar los SNP en demencia.

### Benzodiazepinas

No se recomienda su uso continuo porque empeoran la función cognitiva y producen sedación y caídas. Se recomienda su uso en dosis únicas en momentos de agitación o

agresividad<sup>3,21</sup> o para tratar el trastorno conductual del sueño MOR.

## Conclusiones

Es importante identificar y tratar los SNP en la demencia, pues estos empeoran el pronóstico del paciente. El manejo inicial debe hacerse con medidas no farmacológicas encaminadas a modificar las causas de los síntomas y el ambiente en que se desenvuelve el paciente. Cuando se hacen necesarias las medidas farmacológicas, se debe iniciar con un antidepresivo (inhibidores de la acetilcolinesterasa o memantina); si este no tiene utilidad, se usa otro tipo de medicamentos: antipsicóticos (risperidona 0,5-2 mg y olanzapina 5-10 mg), ISRS (sertralina 25-100 mg o citalopram 10-40 mg). No se recomienda el uso de estabilizadores del ánimo ni benzodiazepinas.

## Conflicto De Intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*. 2015;350:h369.
2. Onyike C. Psychiatric aspects of dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22:600-14.
3. Madhusoodanan S, Ting MB. Pharmacological management of behavioral symptoms associated with dementia. *World J Psychiatry*. 2014;4:72-9.
4. Fernández-Martínez M, Castro J, Molano A, Zarranz JJ, Rodrigo RM, Ortega R. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2008;5:61-9.
5. Burke A, Hall G, Tariot PN. The clinical problem of neuropsychiatric signs and symptoms in dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2013;19:382-96.
6. Apostolova LG, Cummings JL. Psychiatric manifestations in dementia. *Continuum (Minneapolis)*. 2007;13:165-79.
7. Dillon C, Serrano CM, Castro D, Leguizamón PP, Heisecke SL, Taragano FE. Behavioral symptoms related to cognitive impairment. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1443-55.
8. Ford AH. Neuropsychiatric aspects of dementia. *Maturitas*. 2014;79:209-15.
9. Kazui H, Yoshiyama K, Kanemoto H, Suzuki Y, Sato S, Hashimoto M, et al. Differences of behavioral and psychological symptoms of dementia in disease severity in four major dementias. *PLoS One*. 2016;11:1-16.
10. Franchi B. Pharmacological management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *J Pharm Pract Res*. 2016;46:277-85.
11. Nowrangi MA, Lyketsos CG, Rosenberg PB. Principles and management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's dementia. *Alzheimers Res Ther*. 2015:7.
12. Zhao QF, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Tan M-S, Tan L, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016;190:264-71.

13. Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, Vinters HV, Cummings JL. Neuropathologic correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21:144-7.
14. Harrison F, Aerts L, Brodaty H. Apathy in dementia: systematic review of recent evidence on pharmacological treatments. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18:103.
15. Rosenberg PB, Nowrangi MA, Lyketsos CG. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits? *Mol Aspects Med*. 2015;43:25-37.
16. Baquero M, Martin N. Depressive symptoms in neurodegenerative diseases. *World J Clin cases*. 2015;3:682-93.
17. Koppel J, Greenwald BS. Optimal treatment of Alzheimer's disease psychosis: challenges and solutions. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:2253-62.
18. Gomperts SN. Lewy body dementias. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2016;22:435-63.
19. Galasko DR. Lewy body dementias. *Continuum Lifelong Learning Neurol*. 2007;13:69-86.
20. Ballard C, Aarsland D, Francis P, Corbett A. Neuropsychiatric symptoms in patients with dementias associated with cortical Lewy bodies: Pathophysiology, clinical features, and pharmacological management. *Drugs Aging*. 2013;30:603-11.
21. Cummings J, Lai T-J, Hemrungronj S, Mohandas E, Yun Kim S, Nair G, et al. Role of donepezil in the management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *CNS Neurosci Ther*. 2016;22:159-66.
22. Finger EC. Frontotemporal dementias. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2016;22:464-89.
23. Hall D, Finger EC. Psychotic symptoms in frontotemporal dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15:46.
24. Banks SJ, Weintraub S. Neuropsychiatric symptoms in behavioral variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2008;21:133-41.
25. Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: Recommendations from a multidisciplinary expert panel. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:762-9.
26. Barton C, Ketelle R, Merrilees J, Miller B. Non-pharmacological management of behavioral symptoms in frontotemporal and other dementias. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16:1-8.
27. Belle SH, Burgio L, Burns R, Coon D, Czaja SJ, Gallagher-Thompson D, et al. Enhancing the quality of life of dementia caregivers from different ethnic or racial groups: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:727-38.
28. Nichols LO, Martindale-Adams J, Burns R, Graney MJ, Zuber J. Translation of a dementia caregiver support program in a health care system—REACH VA. *Arch Intern Med*. 2011;171:353-9.
29. Gitlin LN, Winter L, Burke J, Chernet N, Dennis MP, Hauck WW. Tailored activities to manage neuropsychiatric behaviors in persons with dementia and reduce caregiver burden: a randomized pilot study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16:229-39.
30. Gitlin LN, Winter L, Dennis MP, Hodgson N, Hauck WW. A Biobehavioral home-based intervention and the well-being of patients with dementia and their caregivers. The COPE randomized trial. *JAMA*. 2010;304:983-91.
31. Gitlin LN, Winter L, Dennis MP, Hodgson N, Hauck WW. Targeting and managing behavioral symptoms in individuals with dementia: A randomized trial of a nonpharmacological intervention. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1465-74.
32. Brodaty H, Arasaratnam C. Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry*. 2012;169:946-53.
33. Wang F, Feng T-Y, Yang S, Preter M, Zhou J-N, Wang X-P. Drug therapy for behavioral and psychological symptoms of dementia. *Curr Neuropharmacol*. 2016;14:307-13.
34. Campbell N, Ayub A, Boustani MA, Fox C, Farlow M, Maidment I, et al. Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Clin Interv Aging*. 2008;3:719-28.
35. Cumbo E, Ligor LD. Differential effects of current specific treatments on behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: A 12-month, randomized, open-label trial. *J Alzheimer's Dis*. 2014;39:477-85.
36. Lonergan E, Luxenberg J, Colford JM, Birks J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;5:1-25.
37. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter A, Van Driel M, et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4.
38. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2. CD910081.
39. Martinon-Torres G, Fioravanti M, Grimley EJ. Trazodone for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;3. CD900049.