

## SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS Y CONDUCTUALES EN LA DEMENCIA: ABORDAJE TERAPÉUTICO

Martí Gil C<sup>1</sup>, Marcos Pérez G<sup>1</sup>, Santos Gómez JL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. <sup>2</sup>Servicio de Psiquiatría. Hospital Virgen de la Luz  
Gerencia de Atención Integrada de Cuenca

*Los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia abarcan un grupo heterogéneo de alteraciones de la conducta o del estado de ánimo. El tratamiento farmacológico abarca un amplio arsenal de fármacos, pero presenta limitaciones derivadas de su modesta eficacia y de las graves complicaciones que puede conllevar su uso. Por este motivo, el abordaje no farmacológico debe ser considerado como tratamiento de primera elección.*

### INTRODUCCIÓN

Desde que el psiquiatra alemán Louis Alzheimer realizase las primeras descripciones clínicas de pacientes con demencia a principios de pasado siglo, es bien conocido que los **síntomas no cognitivos** o, también denominados, **síntomas neuropsiquiátricos** (SNP), desempeñan un papel central en este tipo de procesos neurodegenerativos. El término SNP describe a un grupo **heterogéneo** de alteraciones de la **conducta** o del **estado de ánimo**, como **agresión, agitación, ansiedad, apatía, depresión, psicosis (presencia de delirios o alucinaciones) o trastornos del sueño** que aparecen en los pacientes con demencia.

Los SNP son **universales** y están presentes en demencias de cualquier etiología y pueden ser observados en **cualquier fase** de la enfermedad. Se considera que no tienen una única etiología y se caracterizan por un curso recurrente o esporádico; rara vez están presentes de forma constante a lo largo del curso de la enfermedad<sup>1</sup>.

Estos síntomas tienen una gran importancia ya que su presencia se asocia a:

- Mayor deterioro funcional.
- Peor nivel de salud física y tasas más elevadas de mortalidad.
- Aumento de la utilización de psicofármacos, lo que implica un mayor riesgo de complicaciones. Este hecho adquiere una mayor relevancia cuando los pacientes presentan síntomas psicóticos, especialmente cuando se utilizan fármacos antipsicóticos a dosis elevadas.
- Mayor riesgo de ingresos hospitalarios; además, éstos suelen ser más prolongados.

- Aumento del riesgo de institucionalización.
- Incremento de los costes. Se estima que el 30% de los costes de la enfermedad Alzheimer (EA) son generados directamente por el manejo de los SNP.
- un fuerte incremento de la sobrecarga a la que están sometidos los familiares y los cuidadores.

Los SNP son extremadamente frecuentes. En un estudio longitudinal que tuvo una duración de 5 años, el 97% de los pacientes tuvieron en algún momento SNP<sup>2</sup>. En otro estudio<sup>3</sup> se encontró una prevalencia algo inferior, alrededor del 75%. Pero, lo más relevante fue que el 60% de los pacientes había presentado al menos un SNP durante el mes previo a la realización de la evaluación.

- Los síntomas de **ansiedad-depresión** tienen una prevalencia especialmente elevada; más del 50% de los pacientes con demencia presentan síntomas depresivos (rango: 10-87%), aunque sólo el 5% llega a cumplir los criterios establecidos para el diagnóstico de un episodio depresivo mayor. La prevalencia de los síntomas de ansiedad también es muy elevada, pudiendo afectar hasta el 71% de los pacientes<sup>4</sup>. Los síntomas ansioso-depresivos ejercen un marcado efecto negativo sobre el nivel de funcionamiento y provocan que un porcentaje significativo de estos pacientes reciba tratamiento con psicofármacos. Sin embargo, es preciso señalar el nivel de eficacia, tanto de los antidepresivos como de los ansiolíticos, en este tipo de pacientes es muy limitado, existiendo una fuerte controversia sobre la utilización de ansiolíticos en personas con deterioro cognitivo<sup>5</sup>.

- Algo similar puede decirse de las **alteraciones del sueño**, que pueden ser observadas en más del 40% de los pacientes con deterioro cognitivo. Es relativamente común la presencia de manifestaciones como las dificultades para iniciar o mantener el sueño, deambulaciones, estados confusionales, o episodios de agitación, que suelen ir asociados a somnolencia diurna o a la inversión del ritmo sueño-vigilia. De nuevo la eficacia de los tratamientos farmacológicos es limitada y los abordajes no farmacológicos constituyen una excelente alternativa<sup>6</sup>.

- La presencia de **síntomas psicóticos** tiene una gran importancia por diferentes motivos:

**1.** constituyen una complicación que suele cursar con alteraciones de conducta (agitación, hostilidad, conductas de riesgo), de forma que dificultan enormemente el manejo de estos pacientes, incrementando el riesgo de hospitalización e institucionalización, con el consiguiente aumento de los costes sanitarios y no sanitarios.

**2.** La presencia de síntomas psicóticos también se asocia a un mayor deterioro y a un más rápido declinar del déficit cognitivo.

**3.** Habitualmente conlleva la utilización de fármacos antipsicóticos, lo que aumenta el riesgo de complicaciones. La prevalencia de estos síntomas es muy variable; en la revisión de *Ropacki y Jeste*<sup>7</sup>, la prevalencia encontrada fue del 48% (rango 12-74%); la presencia de ideas delirantes fue mucho más frecuente (entre el 9 y el 63%); la prevalencia de las alucinaciones estuvo alrededor del 20% .

Los SNP también están presentes en personas con un **déficit cognitivo ligero** (DCL); su prevalencia es inferior a la observada en pacientes con una demencia establecida, aunque claramente superior a la encontrada en controles normales. La sintomatología ansioso-depresiva junto a la apatía, constituyen las manifestaciones *no cognitivas* más prevalentes en personas con DCL. Su presencia, junto a los síntomas psicóticos y la agitación se asocia con un mayor riesgo de progresión hacia una demencia establecida<sup>8</sup>.

La mayoría de las **guías clínicas** establecen la necesidad de que los SNP sean tratados de una manera adecuada con carácter prioritario. Tanto la guía NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), como la guía de la *European Federation of Neurological Societies (ESFN)* o la reciente guía de la American Psychiatric Association (APA), recomiendan un **abordaje escalonado**, cuyo primer paso consiste en identificar cada uno de los SNP, tratando de establecer los factores que desencadenan o favorecen su presencia. Siempre hay que tener presente que los SNP pueden estar provocados o favorecidos por **fármacos** (antidepresivos, benzodiazepinas, anticolinérgicos, antiepilépticos, analgésicos..., con especial atención a las interacciones), por **factores**

**ambientales** o por la presencia de **procesos somáticos** intercurrentes (como infecciones de orina, estreñimiento o dolor), no siempre diagnosticados.

## TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Como veremos a continuación, los abordajes farmacológicos de los SNP de las demencias presentan limitaciones derivadas de su modesta eficacia terapéutica y de las graves complicaciones que puede conllevar su utilización. Por este motivo, los abordajes no farmacológicos deben ser considerados como un **tratamiento de primera elección**.

En el DTB (*Drug and Therapeutic Bulletin*)<sup>9</sup> dedicado al manejo de los síntomas no cognitivos asociados con la demencia se recogen varios abordajes no farmacológicos considerados como eficaces: **aromaterapia** (aceites de lavanda y melisa), **masajes**, **terapia de reminiscencia**, **estimulación cognitiva**, **musicoterapia** y **luminoterapia** (especialmente para el trastorno del sueño). En la revisión de Millán-Calenti *et al*<sup>6</sup> se recogen estudios rigurosamente diseñados que sustentan la utilidad de estas terapias.

Especial atención merecen la utilidad del ejercicio físico y la de los tratamientos psicológicos. Son numerosos los estudios que han demostrado que el **ejercicio físico** aeróbico realizado de forma regular preserva la integridad estructural de la sustancia blanca y estimula la neurogénesis en el hipocampo mediante la liberación de péptidos neurotróficos, como el BDNF; estos mecanismos explican su efecto beneficioso aeróbico para la función cognitiva<sup>10</sup>. Asimismo, hay evidencias que indican que el ejercicio físico puede mejorar significativamente los SNP, como la sintomatología depresiva, los trastornos del sueño o la agitación<sup>11</sup>.

En una reciente revisión sistemática<sup>12</sup> se examinó la eficacia de **intervenciones psicológicas** dirigidas a los síntomas de depresión y ansiedad; en la revisión fueron seleccionados seis ensayos clínicos que incluyeron un total de 439 participantes. Los autores concluyeron que las intervenciones psicológicas son eficaces para este tipo de SNP y constituyen una alternativa segura y eficaz a los tratamientos.

Un reciente estudio<sup>13</sup> rigurosamente diseñado, ha demostrado que otro tipo de abordaje psicológico, *la terapia de adaptación al problema*, constituye un tratamiento eficaz de los SNP, especialmente de las manifestaciones depresivas. Este tratamiento puede ser realizado por personal de enfermería entrenado y es realizado en el domicilio del paciente con la participación del cuidador.

Otras intervenciones estructuradas realizadas con familiares y cuidadores también han demostrado su utilidad, especialmente para el control de la agitación y de las conductas agresivas. Sin embargo, su efecto

no se mantiene a largo plazo.

Hay que señalar que todas las intervenciones no farmacológicas recogidas en este apartado están sustentadas en los resultados obtenidos en ensayos clínicos aleatorizados (ECA), adecuadamente controlados.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico de los SNP en pacientes ancianos con demencia es complejo, habiéndose evaluado diversas estrategias terapéuticas (**tabla 1**).

**Tabla 1.** Estrategias evaluadas de terapia farmacológica de SNP <sup>14,15</sup>

Fármacos	Síntomas
<i>Inhibidores acetilcolinesterasa</i>	Alteración del pensamiento, ilusiones, alucinaciones, apatía, delirios.
<i>Antagonistas NMDA</i>	Agresividad.
<i>Antipsicóticos</i>	Psicosis, agitación, agresión, hostilidad, apatía, comportamiento violento, alteración del pensamiento, ilusiones, alucinaciones, depresión con ideación delirante, ansiedad, euforia, manía, desinhibición, trastorno sueño, delirios, deambulación errática.
<i>Antidepresivos</i>	Depresión, agitación, psicosis, agresividad, ansiedad, desinhibición, irritabilidad, vocalizaciones repetidas, trastorno sueño, trastornos alimentarios, labilidad emocional, impulsividad, sexualidad inapropiada.
<i>Benzodiazepinas</i>	Trastornos sueño, inquietud, ansiedad, agitación no psicótica.
<i>Antiepilépticos</i>	Agitación, agresividad, hostilidad, euforia, trastorno sueño, manía desinhibición, sexualidad inapropiada, impulsividad, ansiedad, deambulación errática, labilidad emocional.

### Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) y memantina

La evidencia disponible muestra la utilidad de los IACE y la memantina para estabilizar o reducir ligeramente el **deterioro cognitivo y funcional** de los pacientes con EA. La mayoría de las guías clínicas recomiendan ensayar el tratamiento con IACE en el manejo de los pacientes con EA leve a moderada, habiendo menor acuerdo respecto a su uso en la EA

severa<sup>16</sup>. Existe consenso en que memantina puede ser considerada para el manejo de la EA moderada-grave, mientras que su eficacia en EA leve y su combinación con IACE no está probada<sup>16</sup>.

Un meta-análisis llevado a cabo en 2015 por *Kobayashi et al*<sup>17</sup> en pacientes con EA moderada-severa comparando **donepezilo, rivastigmina y galantamina**, concluyó que la eficacia de estos fármacos en los SNP es cuestionable en este tipo de pacientes, demostrando un modesto efecto beneficioso en la cognición, pero no en los SNP comparados con placebo. Además, rivastigmina y galantamina mostraron mayor riesgo de presentar reacciones adversas (RAM) que placebo.

Según un reciente estudio, **memantina** mejoraría los SNP, principalmente la irritabilidad/labilidad y la ansiedad<sup>18</sup>. También se observó que mejora el tiempo y la calidad del sueño, siendo bien tolerada. No obstante, hay que tener en cuenta las limitaciones del estudio, al ser un estudio abierto con un pequeño número de pacientes<sup>19</sup>.

Algunos meta-análisis incluyeron pacientes con EA severa, mostrando que pacientes en distintas etapas de la EA conservan la capacidad de responder al tratamiento con IACE y memantina, no documentándose relación entre la **severidad de la demencia** y la eficacia de los IACE en los SNP<sup>16</sup>.

Pero en otros metanálisis se ha visto que los pacientes con EA sufren un deterioro progresivo, presentándose varios grados de severidad de la enfermedad, lo que puede influir en los resultados, de modo que no sólo la gravedad, sino también las características de los SNP pueden estar influenciadas por la etapa demencia<sup>19</sup>.

Las **RAM** parecen presentarse menor frecuencia con donepezilo, siendo mayores con rivastigmina. En comparación con placebo, se han observado más abandonos y más eventos adversos con IACE, pero no con memantina<sup>20</sup>.

### Antipsicóticos

Los antipsicóticos (APs) son el principal grupo terapéutico utilizado en el manejo de los SNP, particularmente en el tratamiento de los síntomas psicóticos, agitación, agresividad<sup>21</sup>.

Sólo han de ser utilizados ante SNP severos. Además, deben ser prescritos por periodos de tiempo limitado, ya que la sintomatología psicótica no suele mantenerse a lo largo del curso de la enfermedad, de forma que habitualmente es innecesaria su administración durante periodos de tiempo prolongados. Su uso también se encuentra limitado por el aumento del riesgo de RAM de importante relevancia clínica, tales como, accidentes cerebrovasculares (ACV), incremento de caídas, complicaciones tromboembólicas, mayor deterioro cognitivo, síntomas extrapiramidales (SEP), somnolencia y alteraciones metabólicas<sup>22</sup>.

- **Los Antipsicóticos típicos (AT)** tienen una modesta eficacia en el tratamiento de los pacientes agitados con demencia, y con carácter general, en esta población, un mayor riesgo de efectos adversos. Haloperidol se ha asociado con mejoría en el control de la agresividad frente a placebo, pero no otros SNP de la demencia, por lo que fuera de su uso en episodios agudos, no ha de utilizarse de forma habitual para tratar pacientes con demencia y agitación<sup>23</sup>.

Entre los **Antipsicóticos atípicos (AA)** comercializados en España (risperidona, paliperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol y ziprasidona), sólo la risperidona tiene aprobada la indicación en ficha técnica para su empleo en pacientes con demencia y SNP. No obstante, sólo está indicada para el tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente en pacientes con demencia de tipo EA de moderada a grave que no son respondedores a otras medidas no farmacológicas y cuando hay un riesgo de daño para ellos mismos o para otros<sup>24</sup>.

El estudio *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness-Alzheimer's Disease (CATIE-AD)* comparó la efectividad de los AA (olanzapina, quetiapina y risperidona) y placebo en pacientes con EA y psicosis o agitación, no mostrando diferencias significativas entre AA y placebo en las medidas principales del estudio, tiempo hasta la interrupción del tratamiento y número de pacientes con una mejora mínima en la escala CGI-C (*Clinical Global Impression of Change*) a las 12 semanas, no sustentando, por tanto, la eficacia de los APs en EA. No obstante, a pesar de la evidencia del empeoramiento de la función cognitiva y otras RAM de los APs, la mejora en los síntomas psicóticos y la agresividad aún puede justificar su uso de forma individualizada<sup>25,26</sup>.

En la misma línea, varios meta-análisis<sup>27</sup> y revisiones sistemáticas<sup>28</sup> sugieren que los efectos de los APs tienden a ser clínicamente modestos. Risperidona, olanzapina y aripiprazol parecen presentar mayor evidencia científica a favor de su uso en los SNP, aunque esta es limitada<sup>28</sup>.

Existe una consistente evidencia del incremento de mortalidad asociada al uso de antipsicóticos en pacientes con demencia, aunque la procedente de ensayos clínicos, por su propia naturaleza, es limitada<sup>29</sup>.

En un estudio retrospectivo publicado en el JAMA, que incluye 90.786 pacientes con demencia, concluye que el efecto de los APs sobre la **mortalidad** en estos pacientes podría ser mayor del documentado anteriormente e incrementarse con la dosis.

Los usuarios de haloperidol fueron los que presentaron la mayor mortalidad (NNH=26 IC95% 15-99),

seguidos de risperidona (NNH=27 IC95% 19-46), olanzapina (NNH=40, IC95% 21-312) y quetiapina (NNH=50 IC95% 30-150). De modo que el balance riesgo-beneficio del tratamiento con APs en demencia continúa cambiando<sup>30</sup>.

En los últimos años se ha producido una importante preocupación por el elevado uso de APs en pacientes con demencia. En especial desde que en 2004 la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios emitiera dos notas informativas relativas a la seguridad del uso de risperidona y olanzapina en demencia debido a un **aumento del riesgo de ACV y mortalidad**. Como consecuencia de ello, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios publicó en enero de 2005, una resolución estableciendo las condiciones específicas de prescripción y dispensación en el ámbito del Sistema Nacional de Salud de AA en pacientes mayores de 75 años con demencia, quedando su **uso restringido**, mediante **visado de inspección**, a las indicaciones terapéuticas recogidas en ficha técnica.

Los APs han sido los agentes de elección para el tratamiento de las alucinaciones en pacientes con demencia, pero, dado que pueden aumentar la mortalidad y no están aprobados para el tratamiento de trastornos del comportamiento en pacientes con demencia, **no deben ser utilizados de forma rutinaria para tratar los SNP de la demencia**, debiendo los pacientes ser valorados por médicos experimentados en su manejo. Se siguen utilizando para la agresión severa o psicosis cuando las estrategias no farmacológicas han fracasado, tras informar a los pacientes y familiares de sus riesgos.

Se recomienda usar la mínima dosis eficaz y el tratamiento debe mantenerse solo si los beneficios son evidentes. La suspensión se debe intentar a intervalos regulares, sopesando el riesgo de recaída con el riesgo de efectos adversos del tratamiento continuado, sin olvidar que para algunos pacientes, la interrupción de los antipsicóticos puede no ser posible<sup>31</sup>.

Merece especial mención el uso de quetiapina fuera de indicación en ficha técnica (*off-label*) como inductor del sueño debido a sus propiedades sedantes.

A pesar de su uso frecuente en el insomnio, la evidencia científica disponible no avala su utilización para esta indicación y no ha sido probado que el beneficio que proporciona supere los riesgos. No hay que olvidar las graves RAM asociadas a este fármaco, especialmente en pacientes ancianos con demencia, incluso a dosis relativamente bajas empleadas en el insomnio. De ahí la gran importancia del uso racional *off-label* de APs en ancianos<sup>32,33</sup>.

La Asociación Americana de Psiquiatría ha emitido unas recomendaciones sobre la prescripción de APs para tratar agitación o demencia en pacientes con demencia (**tabla 2**)<sup>29</sup>.

**Tabla 2.** Recomendaciones de la American Psychiatric Association Practice (APA) sobre el uso de antipsicóticos para tratar agitación o psicosis en pacientes con demencia <sup>29</sup>

<b>Evaluación de los síntomas conductuales/psicológicos de demencia</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evaluar el tipo, frecuencia, severidad, patrón y temporalidad, de los <b>síntomas</b>.</li> <li>2. Evaluar dolor y otros <b>factores modificables</b> que pueden contribuir a los síntomas, así como el <b>subtipo de demencia</b> que puede influir en las opciones de tratamiento.</li> <li>3. Evaluar la <b>respuesta</b> al tratamiento con una medida cuantitativa en pacientes con agitación o psicosis.</li> </ol>
<b>Desarrollo de un Plan de Tratamiento Global</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>4. Tener un Plan de Tratamiento Global documentado que incluya intervenciones centradas en el paciente, no farmacológicas y farmacológicas.</li> </ol>
<b>Evaluar beneficios y riesgos de los antipsicóticos para los pacientes</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Utilizar solo antipsicóticos para el tratamiento de agitación o psicosis, cuando los síntomas sean <b>severos y peligrosos</b>, y/o causen un significativo <b>sufrimiento</b> para los pacientes.</li> <li>6. Previamente al uso continuado de antipsicóticos, revisar la respuesta de <b>intervenciones no farmacológicas</b>.</li> <li>7. Previamente al uso continuado de antipsicóticos, <b>evaluar riesgos y beneficios</b> y discutirlos con el <b>paciente</b> (si es factible) y con la persona en que subroga sus decisiones (si es relevante), con la participación de familia u otras personas implicadas.</li> </ol>
<b>Dosis, duración y monitorización del tratamiento antipsicótico</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>8. Si la relación beneficio/riesgo se evalúa como favorable, el tratamiento debe iniciarse con la <b>dosis mínima</b> y titularse hasta la mínima dosis efectiva que se tolera.</li> <li>9. Si el paciente experimenta <b>efectos adversos</b> clínicamente relevantes, deben revisarse por los clínicos beneficios y riesgos para determinar si está indicado reducir dosis o discontinuar.</li> <li>10. <b>Si no hay respuesta</b> significativa en <b>4 semanas</b> de ensayo con una dosis adecuada, la medicación debe disminuirse hasta la retirada.</li> <li>11. <b>Si hay respuesta positiva</b> al tratamiento, la decisión de <b>reducir dosis</b> debe acompañarse de una discusión con el paciente (si es factible) y con la persona en que subroga sus decisiones (si es relevante), con la participación de familia u otras personas implicadas.</li> <li>12. Si hay respuesta adecuada al tratamiento, al menos un intento de reducir dosis y <b>retirada</b> debe realizarse en un plazo de <b>4 meses</b>, salvo en los casos en que previamente el paciente haya experimentado recurrencia de síntomas en intentos anteriores.</li> <li>13. En pacientes en los que se reduzca dosis o retire el tratamiento, evaluar signos de <b>recurrencia</b> al menos mensualmente y cada 4 meses tras retirada, y en su caso reevaluar beneficios y riesgos.</li> </ol>
<b>Uso de antipsicóticos específicos dependiendo del contexto clínico</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>14. En ausencia de delirio, si el tratamiento continuado estuviera indicado, <b>haloperidol</b> no debe utilizarse como agente de primera línea.</li> <li>15. En pacientes con demencia, con agitación o psicosis, los antipsicóticos <b>inyectables de larga duración</b> no deben utilizarse, salvo que estén indicados para psicosis crónicas concurrentes.</li> </ol>

## Antidepresivos

Los antidepresivos pueden emplearse en **depresión, trastornos del sueño, psicosis y agitación**<sup>28,34-36</sup>, principalmente.

El uso de ATC no se recomienda en este grupo debido a la disminución significativa en las habilidades cognitivas, perfil anticolinérgico y riesgo de caídas<sup>37</sup>.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los antidepresivos de elección por su perfil de seguridad más tolerable y su ausencia de acción anticolinérgica, pero podrían presentar riesgo de producir o agravar la SE<sup>14,15</sup>. Algunos de ellos, como fluoxetina y paroxetina, se consideran prescripción potencialmente inapropiada (PPI) en el paciente anciano, debido a su larga vida media y marcado efecto anticolinérgico, respectivamente<sup>37</sup>, sumado a la capacidad inhibitoria de ambos del CYP 2D6, con el consiguiente riesgo de interacciones. Se recomienda emplear como fármacos de primera línea sertralina y citalopram.

La eficacia de ISRS en el tratamiento de la **depresión** en pacientes con EA no está demostrada, tal y como se expone en un meta-análisis (6 ensayos clínicos, 612 pacientes)<sup>38</sup>.

En cuanto a la utilización de antidepresivos en **agitación y psicosis**, la evidencia científica disponible es limitada. Un meta-análisis (9 ECA, 692 pacientes)<sup>39</sup> sugirió que **citalopram, sertralina y trazodona** mejoraron la agitación y psicosis, con una buena tolerabilidad y seguridad. Sin embargo, en un meta-análisis previo, los resultados de trazodona no mostraron evidencia suficiente para respaldar su uso en agitación<sup>40</sup>, mientras que en otra revisión sistemática no se objetivó eficacia del uso de antidepresivos en el tratamiento de los SNP<sup>41</sup>.

Por otra parte, el estudio *Citalopram for Agitation in Alzheimer Disease Study* (CitAD)<sup>36</sup>, ECA realizado en 186 pacientes que estaban recibiendo intervención no farmacológica, demostró que la adición de citalopram, comparado con placebo, redujo significativamente la agitación y el estrés del cuidador, pero provocó un aumento del deterioro cognitivo y prolongación del intervalo QT. Si bien es cierto que el efecto de citalopram sobre la función cognitiva resultó incierto ya que los autores afirmaron que la relevancia clínica de este hallazgo era dudosa. Además, el alargamiento del intervalo QT no es específico de citalopram. En base a este estudio se puede destacar que citalopram podría ser más seguro que los antipsicóticos, limitando siempre su administración a 20mg/día<sup>42</sup>.

En referencia a los **trastornos del sueño, trazodona** resultó eficaz a dosis de 50mg/día<sup>34</sup>. Algunos estudios, diseñados con otros fines, podrían sustentar la utilización de **mianserina**<sup>35,43</sup>.

El uso de antidepresivos a largo plazo en pacientes mayores es controvertido. Para evitar recaídas, las guías recomiendan continuar el tratamiento antidepresivo al menos hasta 6 meses tras la remisión

de los síntomas. Es importante realizar una revisión periódica<sup>44</sup>.

## Benzodiazepinas

Los trastornos del sueño y la ansiedad constituyen una de las patologías psicogeriatricas más prevalentes, por lo que es habitual el uso de sustancias ansiolíticas e hipnóticas. No obstante, BZD constituyen un grupo de fármacos poco recomendable en la población geriátrica, no considerándose tratamiento de primera elección por su conocido perfil de seguridad, farmacodependencia y tolerancia<sup>44</sup>.

La prescripción de BZD debe ser para periodos cortos de tiempo y a la menor dosis posible<sup>44</sup>, seleccionando aquellas con una vida media corta y con metabolización por conjugación<sup>14,15</sup>. Aquellos periodos > 6 semanas requieren de una posterior retirada gradual, de forma coordinada con el paciente y empleando una estrategia adecuada<sup>14, 15</sup>.

Es preciso agotar todas las medidas no farmacológicas de higiene del sueño antes de instaurar la farmacoterapia. No hay evidencias que demuestren que las BZD sean eficaces en el tratamiento del insomnio, especialmente cuando va asociado a agitación y conductas agresivas. Además, podrían producir insomnio de rebote. En una revisión sistemática se concluyó que no hubo diferencias significativas en la eficacia ni en la tolerabilidad entre BZD para el tratamiento de los SNP, aunque se objetivó un elevado porcentaje de abandonos<sup>45</sup>.

Las BZD deben ser evitadas en pacientes ancianos con demencia, no solo por su incremento en el riesgo de caídas y fracturas de caderas, sino por su **asociación con el deterioro cognitivo**, contemplándose en ocasiones como PPI, pudiendo agravar el deterioro funcional de los pacientes. La literatura científica ha evidenciado una relación dosis-dependiente entre su uso y el aumento del riesgo de desarrollar EA y/o cualquier otro tipo de demencia<sup>46,47</sup>. El estudio de *Billioti de Gage et al*<sup>47</sup> incluyó a 1.796 pacientes con un primer diagnóstico de EA, comparándolos con 7.184 controles. El riesgo obtenido fue superior para las BZD de vida media prolongada, encontrándose asociación con la duración del tratamiento.

## Antiepilépticos

Los fármacos antiepilépticos (AE) o anticomiciales presentan propiedades estabilizadoras del ánimo o del humor. Este grupo terapéutico se ha empleado en determinados SNP de difícil control, como agitación y agresividad, por sus propiedades eutimizantes, tras fracaso a otros fármacos, y como tratamiento crónico, nunca en episodios agudos<sup>45</sup>. Existe controversia acerca de la utilización de AE en el manejo de SNP en ancianos, ya que existen pocos ECA. Por una parte, existen publicaciones en las que no recomiendan este grupo terapéutico<sup>48</sup> o concluyen que existen resultados contradictorios<sup>4</sup>. En cambio, otras revisiones

sistemáticas orientan hacia una utilización de la carbamazepina, en detrimento de ácido valproico<sup>28, 49,50</sup>. En cuanto a la utilización de ácido valproico, tampoco existe evidencia actual que respalde su uso en el tratamiento de SNP ya que en una revisión sistemática no se demostró eficacia en la reducción de la agitación<sup>51</sup>.

Por tanto, no existen evidencias suficientes para recomendar la utilización de carbamazepina ni de ácido valproico en el tratamiento de los SNP.

Las revisiones más recientes incluyen otros AE, como levetiracetam, oxcarbazepina, gapapentina, topiramato, lamotrigina y zonisamida, pero concluyen que tampoco existe suficiente evidencia Científica<sup>52, 53</sup>.

## CONCLUSIONES

1. Los **SNP** de la demencia presentan, generalmente, un carácter recurrente o esporádico y pueden aparecer en todas las fases de cualquier tipo de demencia.
2. Su abordaje farmacológico presenta limitaciones derivadas de su modesta eficacia y comprometida seguridad, por lo que el **abordaje no farmacológico** debe ser considerado como tratamiento de primera elección.
3. Los **antipsicóticos** han mostrado una eficacia modesta en estos síntomas, y se han relacionado con un aumento del riesgo de accidentes cerebrovasculares y mortalidad, no debiendo ser utilizados de forma rutinaria, siendo risperidona el único aprobado según ficha técnica. Se recomienda usar la mínima dosis eficaz, tras fracaso a medidas no farmacológicas, valorándose su retirada, evaluando riesgo de recaída versus perfil de seguridad.
4. Los **antidepresivos** de elección en trastornos conductuales son los ISRS (citalopram, sertralina).
5. Deben evitarse las **benzodiazepinas** en pacientes ancianos con demencia, no estando tampoco recomendada la utilización de **antiepilépticos**.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Porsteinsson AP, Antonsdottir IM. Neuropsychiatric symptoms in dementia: a cause or consequence? *Am J Psychiatry*. 2015; 172:410-1.
2. Steinberg M, Shao H, Zandi P, Lyketsos CG, Welsh-Bohmer KA, Norton MC et al; Cache County Investigators. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23:170-77.
3. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner, J, De Kosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment results from the cardiovascular health study. *JAMA*. 2002; 288(12):1475-83.
4. Enache D, Winblad B, Aarsland D. Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Curr Opin Psychiatry* 2011; 24: 461-72.
5. Defrancesco M, Marksteiner J, Fleischhacker WW, Blasko I. Use of Benzodiazepines in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Literature. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015;18:pyv055.
6. Millán-Calenti JC, Lorenzo-López L, Alonso-Búa B, de Labra C, González-Abrales I, Maseda A. Optimal nonpharmacological management of agitation in Alzheimer's disease: challenges and solutions. *Clin Interv Aging*. 2016; 22 (11):175-84.
7. Jeste DV, Ropacki SA. Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003. *Am J Psychiatry*. 2005; 162 (11):2022-30.
8. Peters ME, Schwartz S, Han D, Rabins PV, Steinberg M, Tschanz JT et al. Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study. *Am J Psychiatry*. 2015; 172:460-5.
9. Management of non-cognitive symptoms associated with dementia. *DTB*. 2014; 52(10):114-118.
10. Hüttenrauch M, Brauß A, Kurdakova A, Borgers H, Klinker F, Liebetanz D et al. Physical activity delays hippocampal neurodegeneration and rescues memory deficits in an Alzheimer disease mouse model. *Transl Psychiatry*. 2016; 3:6:e800.
11. Matura S, Carvalho AF, Alves GS, Pantel J. Physical exercise for the treatment of neuropsychiatric disturbances in Alzheimer's dementia: possible mechanisms, current evidence and future directions. *Curr Alzheimer Res*. 2016; 13: 1-12.
12. Ortega V, Quiz a, Spector A, Orel M. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 2015; 207:293-8.
13. Kiosses DN, Ravdin LD, Gross JJ, Raue P, Kotbi N, Alexopoulos GS. Problem adaptation therapy for older

- adults with major depression and cognitive impairment: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 22–30.
14. Martínez Almazán E. Manejo farmacológico de los síntomas psicológicos y conductuales asociados a la demencia. *Alzheimer. Real Invest Demenc.* 2008; 38: 29-38.
  15. Olazarán-Rodríguez J, Agüera-Ortiz LF, Muñiz-Schwochert R. Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia: prevención, diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol.* 2012; 55 (10): 598-608.
  16. Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, Caltagirone C, Mussico M. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2013; 35: 349-361.
  17. Kobayashi H, Ohnishi T, Nakagawa R, Yoshizawa K. The comparative efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015.
  18. Molino I, Colucci L, Fasanaro AM, Traini E, Amenta F. Efficacy of memantine, donepezil, or their association in moderate-severe Alzheimer's Disease: A review of clinical trials. *The Scientific World Journal.* 2013;2013: Article ID 925702.
  19. Ishikawa I, Shinno H, Ando N, Mori T, Nakamura Y. The effect of memantine on sleep architecture and psychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Acta Neuropsychiatr.* 2016; 28(3):157-64.
  20. Tan C, Yu J, Wang H, Tan M, Meng X, Wang C et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2014; 41(2):615-631.
  21. Guideline Summary: EFNS-ENS guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. [European Federation of Neurological Societies] In: National Guideline Clearinghouse (NGC) [Web site]. Rockville (MD): cited 1984 Apr (revised 1969 Dec 31). Disponible en: <https://www.guideline.gov/>. [Consultada abril 2017].
  22. Ma H, Huang Y, Cong Z, Wang Y, Jiang W, Gao S and Zhu G. The efficacy and safety of atypical antipsychotics for the treatment of dementia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of Alzheimer's disease.* 2014; 42(3):915-937.
  23. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol para la agitación en la demencia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
  24. Ficha técnica Risperdal. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. [Consultada abril 2017].
  25. Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, Sano M, Sultzer DL, Stroup TS et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry.* 2011;168(8):831-839.
  26. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 844-54.
  27. Yury CA, Fisher JE. Meta-Analysis of the effectiveness of atypical antipsychotic for the treatment of behavioural problems in persons with dementia. *Psychoter Psychosom.* 2007;76:213-18.
  28. Seitz, Gill SS, Herrmann N, Brisbin S, Rapoport MJ, Rines J, et al. Pharmacological treatments for neuropsychiatric symptoms of dementia in long-term care: a systematic review. *Int Psychogeriatr.* 2013; 25(2):185-203.
  29. American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. Disponible en: <http://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890426807>. [Consultada abril 2017].
  30. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, Kales HC. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry.* 2015; 72(5): 438-445.
  31. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AI, van Driel ML, Christiaens T. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Mar 28;3:CD007726. doi: 10.1002/14651858.CD007726.pub2.
  32. Dolder CR, McKinsey J. Quetiapine for sleep in patients with dementia. *Consult Pharm.* 2010; 25(10):676-9.
  33. Anderson SL, Vande Griend JP. Quetiapine for insomnia: A review of the literatura. *Am J Health-Syst Pharm.* 2014; 71(5):394-402.
  34. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art.No.:CD009178. DOI: 10.1002/14651858.CD009178.pub3.
  35. Karlsson, I., Godderis, J., Augusto De Mendonça Lima, C., Nygaard, H., Simányi, M., Taal, M., & Eglin, M. (2000). A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *International journal of geriatric psychiatry*, 15(4), 295-305.
  36. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z. Effect of Citalopram on Agitation in Alzheimer Disease: The CitAD Randomized Clinical Trial FREE. *JAMA.* 2014; 311(7):682-691.
  37. Galán Retamal C, Garrido Fernández R, Fernández Espínola S, Ruiz Serrato A, García Ordóñez MA y Padilla Marín V. Prevalencia de medicación potencialmente inapropiada en pacientes ancianos hospitalizados utilizando criterios explícitos. *Farm Hosp.* 2014; 38(4): 305-316.
  38. Saphery AA, Lee PE, Hsiung GY, Beattie BL, Jacova C. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors in Alzheimer's Disease with comorbid depression: a meta-analysis of depression and cognitive outcome. *Drugs Aging* (2012) 29:793–806.
  39. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD008191. DOI: 10.1002/14651858.CD008191.pub2.
  40. Martínón-Torres G, Fioravanti M, Evans GJ. Trazodone for agitation in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004; 3: 43.



41. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA*. 2005; 293(5):596-608.
42. Citalopram y prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma. Nota informativa de Seguridad. Agencia Española de Medicamentos [Acceso. 10/05/2016]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH\\_19-2011.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_19-2011.htm) . [Consultada abril 2017].
43. Camargos EF, Oliveira LF, Boaventura TDV, Quintas JL. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2012; 32(4): 576-577.
44. Revisando medicación en el anciano ¿qué necesito saber? Información farmacoterapéutica de la comarca Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. *Infac* 2015; 23 (2): 6-15. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac/es\\_cevime/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_23\\_n\\_2\\_revisando%20medicacion%20anciano.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_23_n_2_revisando%20medicacion%20anciano.pdf). [Consultada abril 2017].
45. Martínez García MR, Gonzalez Gero Y, Cano Hinarejos R, Caniego Rodrigo D, Lara Olivares R, Muharram Rey R. Estrategia retirada de Benzodiazepinas. *Boletín Farmacoterapéutico SESCAM* 2012; XIII (5): 1-8.
46. Tampi RR, Tampi DJ. Efficacy and Tolerability of Benzodiazepines for the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias* 2014.
47. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Zhao Y (2015) Association between Benzodiazepine Use and Dementia: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 10(5): e0127836. doi:10.1371/journal.pone.0127836.
48. Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin. Drug Saf.*
49. Konovalov S, Muralee S, Tampi RR. Anticonvulsants for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a literature review. *Int Psychogeriatr*. 2008; 20(2): 293-308.
50. Gallagher D1, Herrmann N. Antiepileptic drugs for the treatment of agitation and aggression in dementia: do they have a place in therapy? *Drugs*. 2014; 74(15):1747-55.
51. Pinheiro D. Anticonvulsant mood stabilizers in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Encephale*. 2008;34(4):409-15.
52. Lonergan E, Luxenberg J. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD003945. DOI: 10.1002/14651858.CD003945.pub3.
53. Dolder CR, Nealy KL. The efficacy and safety of newer anticonvulsants in patients with dementia. *Drugs Aging*. 2012; 29; 627-

---

**Comité de Redacción:** Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Rubio Pulido O, Jiménez de Andrés E.

**Consejo Editorial:** Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia  
 burm@sescam.jccm.es  
 Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071  
 I.S.S:N.:2530-8920