

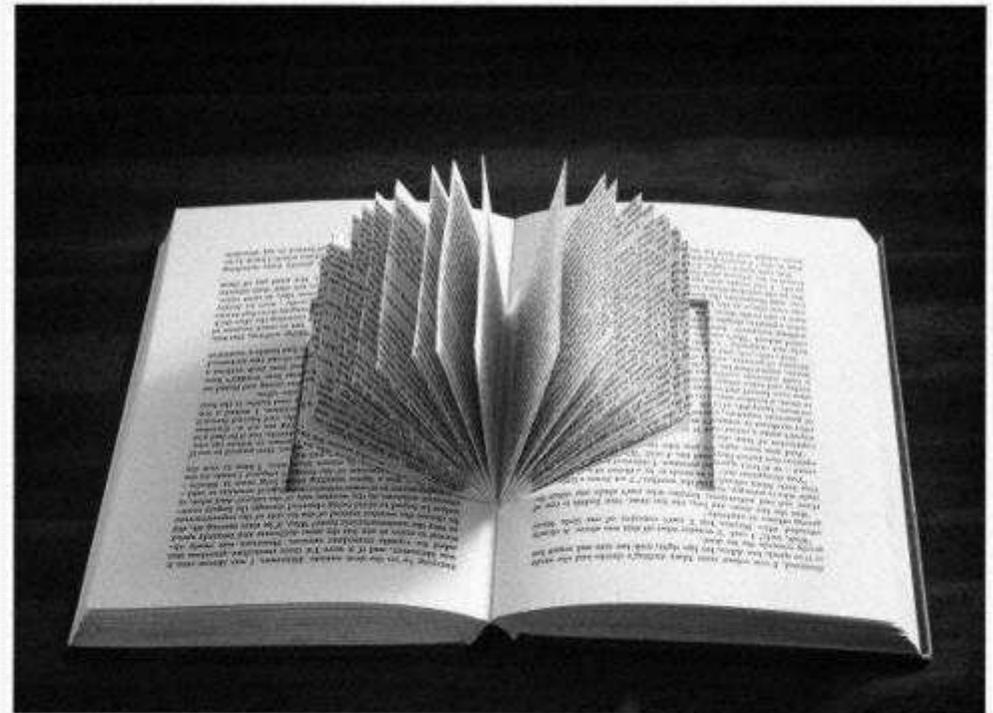
Tratamiento de los Síntomas Psicológicos y Conductuales en las Demencias

Luis F. Agüera Ortiz
Servicio de Psiquiatría
Hospital 12 de Octubre
Universidad Complutense
Madrid



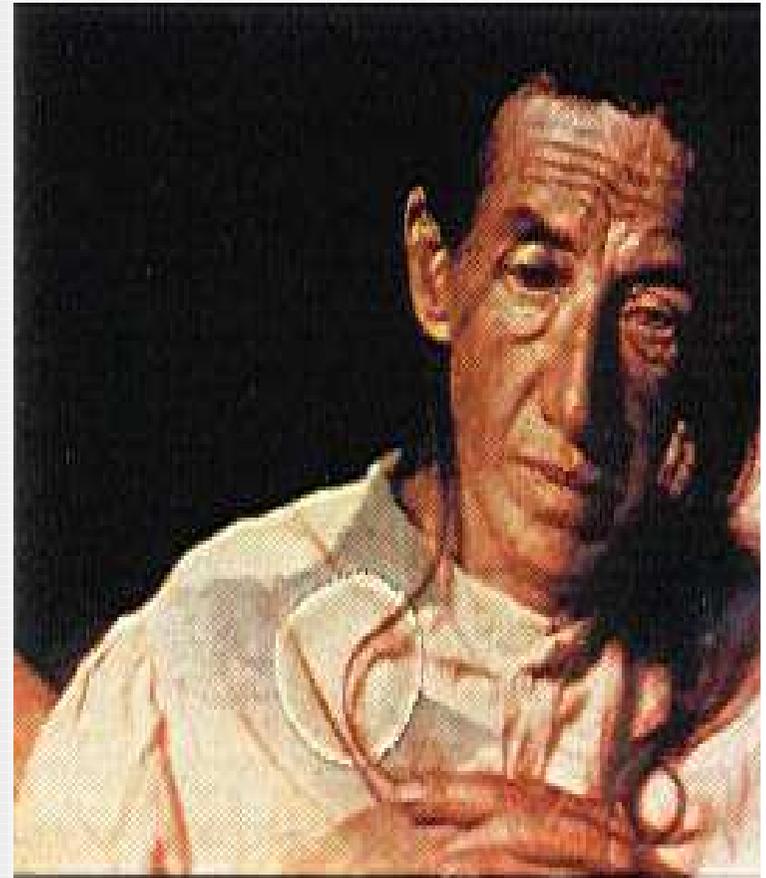
Resumen

- Historia
- Concepto
- Tratamiento de base
- Tratamiento sintomático



Auguste D

- El primer signo de la enfermedad mostrado por esta mujer de 51 años fueron **sospechas de su marido**. Pronto, se hizo evidente un trastorno creciente de la memoria. No podía orientarse en su vecindario, perdía objetos o los escondía y, a veces, **creyendo que había gente que la quería matar, empezaba a gritar**.
- En el Hospital está totalmente desorientada en tiempo y espacio. A veces saluda al doctor como si fuera una visita, otras **grita que el médico la quiere cortar en dos o quiere ofender su honor de mujer**.
- Es **una enferma triste**, con la mirada extraviada, que pierde peso con el paso de los días.



Síntomas Psicológicos y Comportamentales en la Demencia

Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia

- Han recibido una atención muy escasa, en comparación con los síntomas cognitivos.
- Son un componente intrínseco de gran número de demencias
- Tienen enormes repercusiones para el paciente y sus familiares

Conferencia de Consenso de la IPA, 1992

Síntomas de la Demencia

Dos grupos de síntomas igualmente importantes

- **Síntomas Cognitivos**
(Memoria, lenguaje, apraxia, agnosia,...)
- **Síntomas Psicológicos y Comportamentales (SPCD)**
 - ✓ Psicológicos: Delirios, alucinaciones,...
 - ✓ Comportamentales: Agitación, deambulación,...

Síntomas conductuales y psicológicos

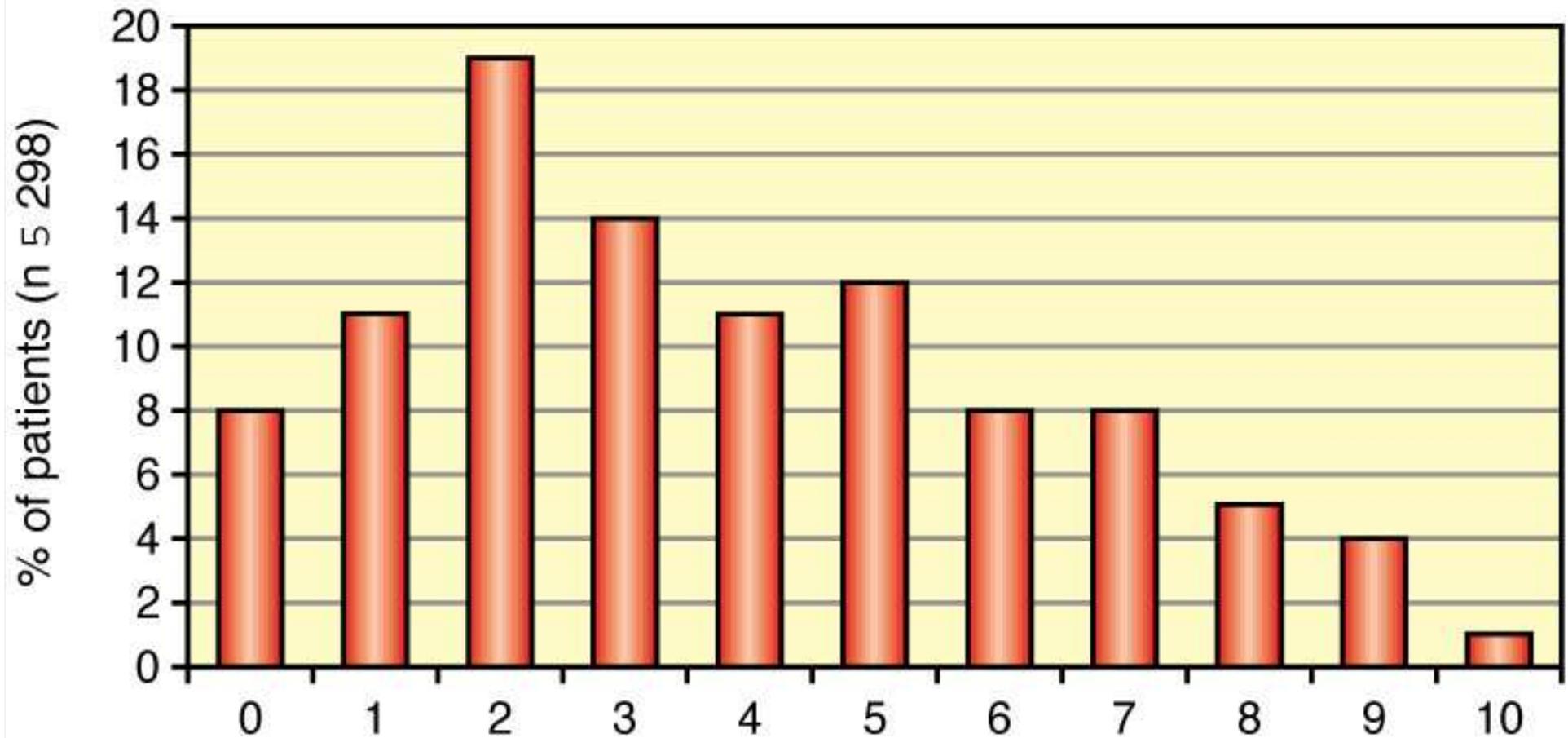
Trastornos psicológicos

- Delirios
- Alucinaciones
- Depresión
- Apatía
- Ansiedad
- Falsos reconocimientos
- Cambios de personalidad

Trastornos conductuales

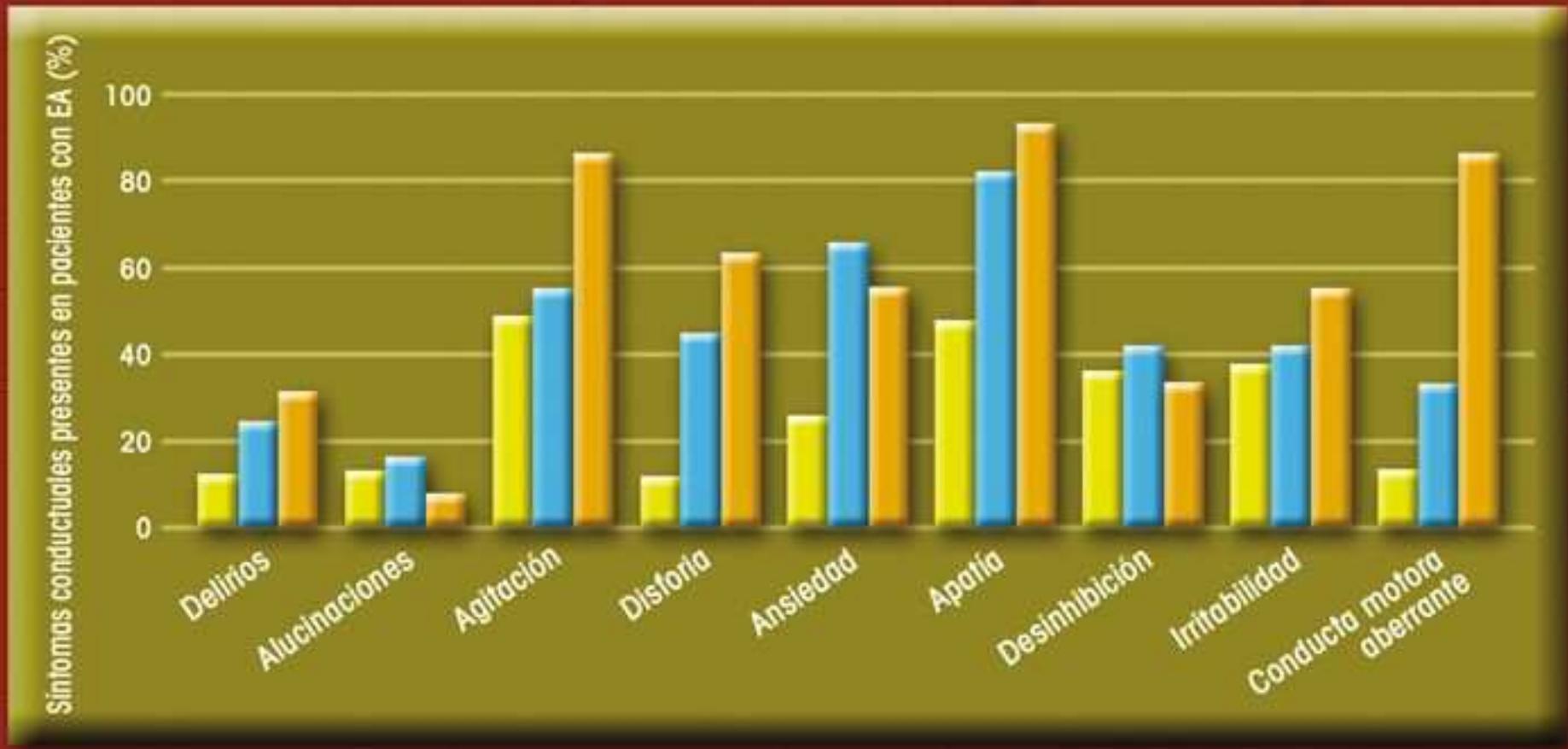
- Deambulación errática
- Inquietud y agitación psicomotriz
- Reacciones catastróficas
- Quejas
- Desinhibición
- Intrusividad
- Negativismo
- T. Sexuales

% de pacientes con Enfermedad de Alzheimer y n° de SPCD



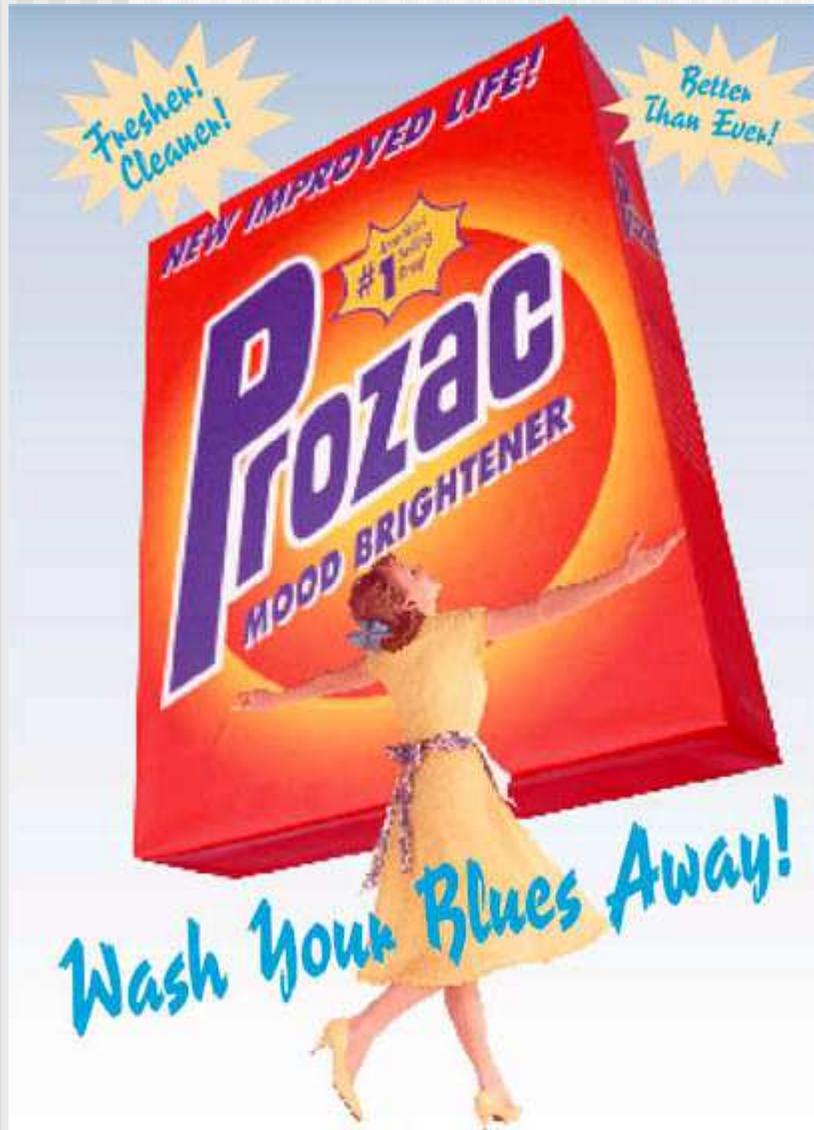


Presencia de síntomas psiquiátricos y conductuales en pacientes con EA según la gravedad de la enfermedad



■ Leve (MMSE 21-30) ■ Moderada (MMSE 11-20) ■ Grave (MMSE 0-10)

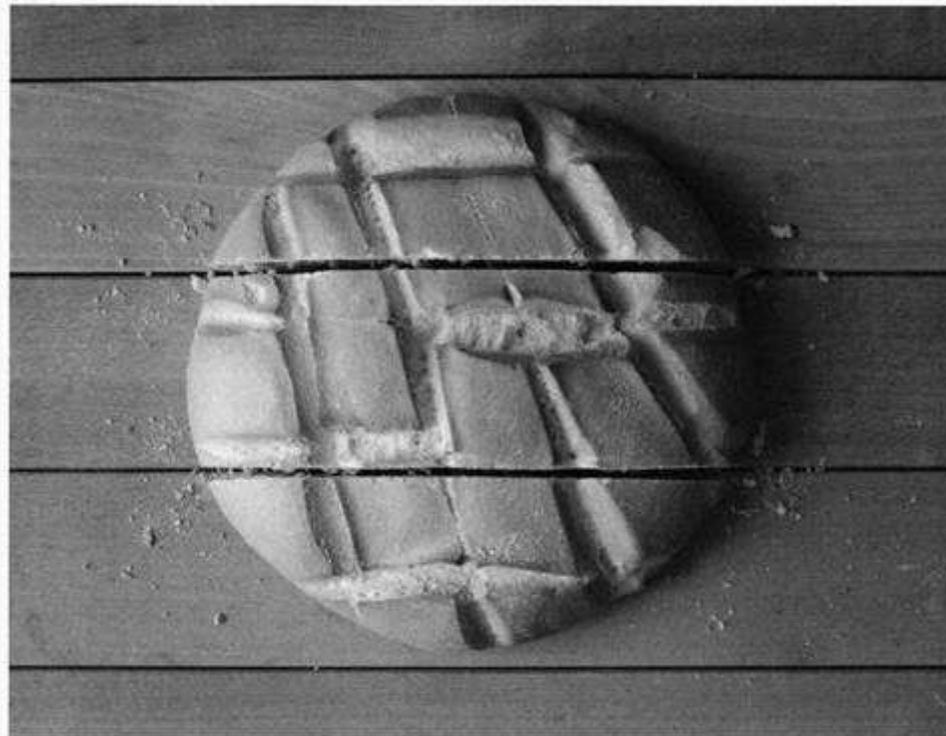
Cummings, 1998



Tratamiento farmacológico

Indicaciones y controversias

Tratamiento de base



Tratamientos etiológicos

- **Inhibidores de la acetilcolinesterasa**
 - Donepezilo
 - Rivastigmina
 - Galantamina
- **Moduladores del receptor NMDA**
 - Memantina

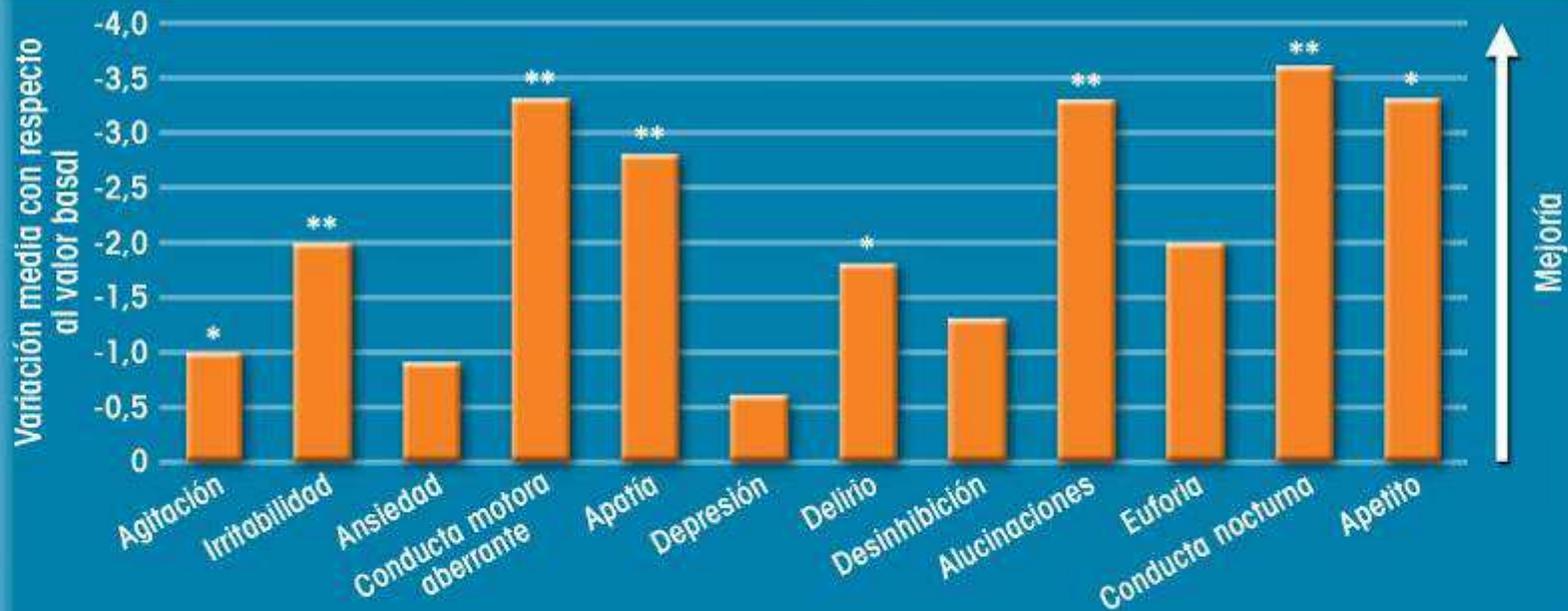
Rivastigmina: Ventajas

Conducta

Enfermedad de Alzheimer

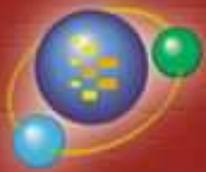
Efecto de rivastigmina sobre la conducta tras 26 semanas de tratamiento, para pacientes con el sintoma presente en el momento basal (NPI-NH, apartados individuales)

Monoterapia



Estudio B452, Análisis OC - * $p < 0,05$ frente a basal; ** $p < 0,001$ frente a basal

Cummings, 2005



El uso de rivastigmina se asocia con la reducción/retirada del uso de psicofármacos

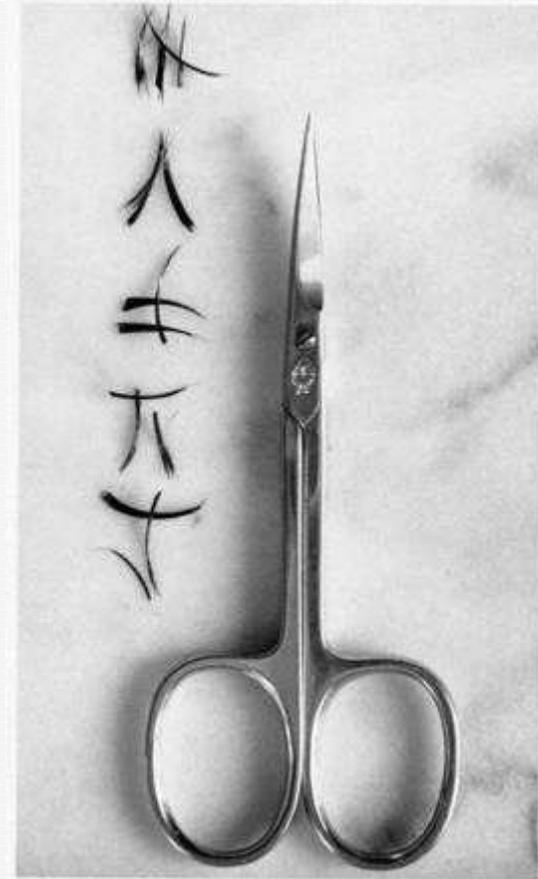
Efectos de rivastigmina sobre el uso de psicofármacos en pacientes de residencias en la semana 52



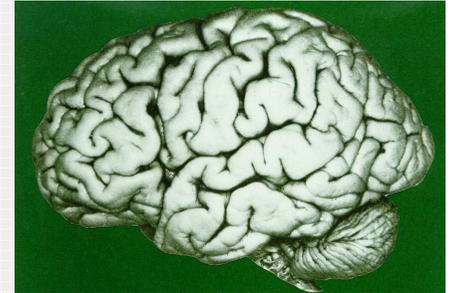
Inhibidores de la Acetilcolinesterasa y memantina Mas de 10 años después

- Son psicofármacos
- Bien tolerados generalmente
- Actúan sobre síntomas cognitivos y psicológicos y conductuales
- Ayudan a disminuir el uso de otros psicofármacos
- Pueden ser más eficaces en algunos síntomas (ej alucinaciones, apatía)

Tratamiento sintomático



Sencillez y variedad de los síntomas del cerebro



<u>Area</u>	<u>Ejemplo</u>	<u>Enfermedades</u>	
Consciencia	Estupor	Delirium	Intoxicación
Cognición	Amnesia	Demencia	Esquizofrenia
Afectos	Depresión	T Depresivo	ACV
Comp. Motor	Tics	Tourette	T Depresivo
Pensamiento	Delirios	Esquizofrenia	Demencia
Percepción	Alucinación	Intoxicación	Delirium
Lenguaje	Afasia	ACV	Tourette



Eficacia del tratamiento farmacológico

- No todos los SPCD son susceptibles de tratamiento farmacológico
- Mejor respuesta en síntomas afines a la enfermedad primaria
 - Ej. Delirios, ansiedad...
- Poco o nada eficaces en conductas complejas
 - Ej. Deambulación, falsos reconocimientos

...
¹Jost & Grossberg, 1996; ²Magai et al. 1995; ³Zubenko et al. 1992 ⁴Beeri et al. 2002; ⁵Mortimer et al. 1992 ⁶Miller et al. 1993; ⁷Moritz et al. 1997 ⁸Walsh et al. 1990; ⁹Lopez et al. 1999

Benzodiazepinas

- **Útiles en la ansiedad o el insomnio, pero:**
 - Pueden empeorar los rendimientos cognitivos
 - Pueden producir ansiedad por mecanismo paradójico
- De elección: Lorazepam: 0,5 a 3 mg/día
- Instaurar progresivamente, retirar lentamente
- **Efecto techo de dosis**
 - Buscar alternativas si se alcanza

Antidepresivos en la demencia

- Utilidad no siempre confirmada en Ensayos Clínicos (ej. Lancet 2011; 378: 403–11)
- Evitar los tricíclicos por efectos anticolinérgicos
- ISRS
 - **Atención en la demencia con parkinsonismo**
 - **Pérdida de peso**
 - **Hiponatremia y sangrado**
- ISRS en la agitación y agresividad
- ISRS en la sexualidad inapropiada
- Trazodona: Capacidad sedativa

Antidepresivos en la demencia

Antidepresivos duales

- Venlafaxina 75-150 mg/día
 - Eficacia bien establecida en depresión geriátrica
- Mirtazapina: 15-30 mg/día
 - Sedante y orexígeno
 - Dosis bajas en insomnio
- Duloxetina: 60 mg/día. Mejora capacidades cognitivas en ancianos.
- Bupropion: 150 a 300 mg/día. APATÍA

Anticonvulsivantes

- Ansiedad. Agitación. Impulsividad
- A. clásicos: problemas de tolerabilidad
 - Valproato Carbamacepina,
- A. modernos: mejor tolerados y no efectos adversos cognitivos
 - Gabapentina 600-1200 mg/día
 - Pregabalina: 25 a 150 mg/día
 - Lamotrigina, Topiramato, Zonisamida

Tratamiento de los síntomas de la esfera psicótica

- Pasado: Neurolépticos convencionales
Años 50-60
- Presente:
Neurolépticos atípicos
Años 90

Similar eficacia en términos generales

Drástica diferencia en efectos secundarios



Neurolepticos convencionales

Haloperidol

Zuclopentixol (Clopixol®)

- No son de primera elección en demencias
- Pueden:
 - Aumentar el déficit cognitivo
 - Incrementar la pérdida de autonomía funcional
 - Producir SEP persistente
 - Tienen el mismo riesgo o mayor de ACV que los atípicos
- Conservan su indicación en manejo agudo (ej. Delirium) y a corto plazo o en combinación con atípicos

Neurofópticos atípicos

Tratamiento de elección en el anciano con o sin demencia

- Similar eficacia
- Mayor facilidad de uso
- Mejora o no alteración en capacidades cognitivas

Neurolepticos atípicos

Efectos adversos

- Clara reducción de síntomas extrapiramidales
- Incrementan el riesgo metabólico según moléculas
- Discreto incremento de patología cerebrovascular

Risperidona

- Rango habitual de dosis: 0,5 a 2 mg/día
- Vigilar tensión arterial al principio.
- Muy escasa producción de síntomas extrapiramidales pero la mayor de los atípicos
- Moderada ganancia de peso
- Elevación de prolactina, de significado clínico incierto
- PALIPERIDONA: Similar perfil pero menos efectos adversos

Olanzapina

- Amplio rango de dosis: 2,5 a 10 mg
- Perfil más sedativo
- La mayor ganancia de peso de todos los atípicos.
- Riesgo de hiperglucemia y diabetes mayor de los atípicos. Riesgo de dislipemia
- Mayor vínculo con riesgo cerebrovascular

Quetiapina

- Capacidad ansiolítica/menos incisivo
- Rango típico de dosis: 75-200 mg/día
- Sin efectos extrapiramidales, anticolinérgicos, sin elevación de prolactina
- Ganancia de peso media-alta
- Vigilar aparición de dislipemias
- Mejor perfil cerebrovascular

Aripiprazol

- Dosis 5 a 10 mg/día
- Baja incidencia de síntomas extrapiramidales y síntomas colinérgicos
- Muy buen perfil metabólico: Escasa ganancia de peso, muy bajo riesgo de dislipemia o diabetes
- Bajo perfil de efectos adversos cerebrovasculares

**¿Existe un problema con
la seguridad de los
antipsicóticos atípicos?**

Seguridad de los neurolépticos

Datos
contradictorios
entre los
metaanálisis de
ensayos controlados
y registros de
consumo



Seguridad de los neurolépticos atípicos

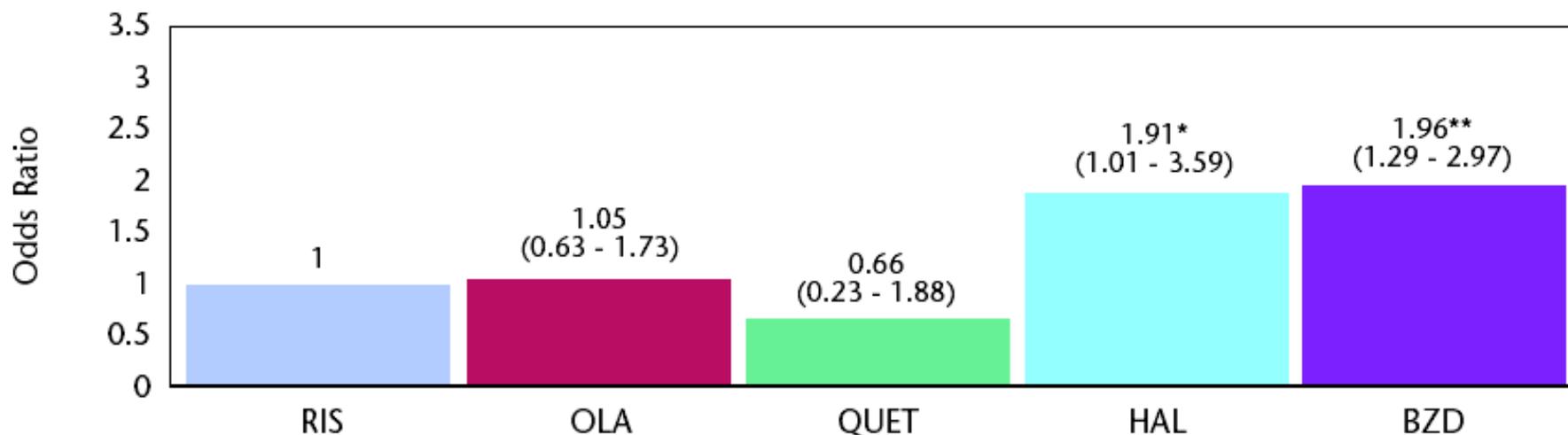
Incremento del riesgo de ACV (en Risperidona y Olanzapina) y de mortalidad (sólo Olanzapina) en pacientes

- Ancianos
- Con demencia, incluida la vascular
- No en adultos ni en otras enfermedades mentales (Esquizofrenia o T Bipolar)

AUSENCIA DE INDICIOS DE RIESGO RELATIVO DE ICTUS EN PACIENTES ANCIANOS CON DEMENCIA TRATADOS CON RISPERIDONA EN COMPARACIÓN CON OTROS ANTIPSICÓTICOS

Chris Kozma, PhD¹; Luella Engelhart, MS²; Stacey Long, MS³; Andrew Greenspan, MD²; Ramy Mahmoud, MD, MPH²; Onur Baser, PhD³

Figure 1. Odds Ratios (95% CIs) of Incident Stroke-Related Event (Compared with RIS)[†]



[†] The odds ratios were derived from logistic regression models that controlled for potentially confounding variables as listed under Multivariate Analysis

* p < 0.05

** p < 0.001



Drugs

Home Drugs Drug Safety and Availability Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

Drug Safety and Availability

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

Index to Drug-Specific Information

Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS)

Drug Safety Information for Healthcare Professionals

Information on Conventional Antipsychotics

FDA ALERT [6/16/2008]: FDA is notifying healthcare professionals that both conventional and atypical antipsychotics are associated with an increased risk of mortality in elderly patients treated for dementia-related psychosis.

In April 2005, FDA notified healthcare professionals that patients with dementia-related psychosis treated with atypical antipsychotic drugs are at an increased risk of death. Since issuing that notification, FDA has reviewed additional information that indicates the risk is also associated with conventional antipsychotics.

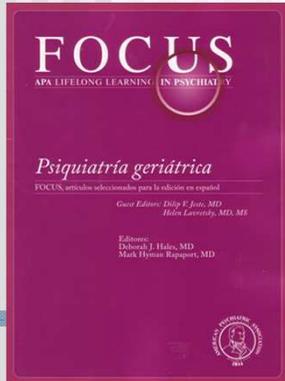
Antipsychotics are not indicated for the treatment of dementia-related psychosis.

This information reflects FDA's current analysis of data available to FDA concerning this drug. FDA intends to update this when additional information or analyses become available.

Conventional Antipsychotic Drugs:

- Compazine (prochlorperazine)
- Haldol (haloperidol)
- Loxitane (loxapine)
- Mellaril (thioridazine)
- Moban (molindone)
- Navane (thithixene)
- Orap (pimozide)
- Prolixin (fluphenazine)
- Stelazine (trifluoperazine)
- Thorazine (chlorpromazine)
- Trilafon (perphenazine)

To report any serious adverse events associated with the use of these drugs, please contact the FDA MedWatch program using the contact information at the bottom of this sheet.



“En la actualidad, los antipsicóticos de segunda generación son la única clase de psicofármacos con eficacia mantenida razonablemente demostrada en adultos de edad avanzada con demencia”

C. Keenmon, D. Sultzer. FOCUS (APA). 2013

Elderly Patients With Dementia-Related Symptoms of Severe Agitation and Aggression: Consensus Statement on Treatment Options, Clinical Trials Methodology, and Policy

**Carl Salzman, M.D.; Dilip V. Jeste, M.D.; Roger E. Meyer, M.D.; Jiska Cohen-
Mansfield, Ph.D.; Jeffrey Cummings, M.D.; George T. Grossberg, M.D.; Lissy
Jarvik, M.D., Ph.D.; Helena C. Kraemer, Ph.D.; Barry D. Lebowitz, Ph.D.;
Katie Maslow, M.S.W.; Bruce G. Pollock, M.D., Ph.D.; Murray Raskind, M.D.;
Susan K. Schultz, M.D.; Philip Wang, M.D.; Julie M. Zito, Ph.D.; and George
S. Zubenko, M.D., Ph.D.**

J Clin Psychiatry 2008;69:889-898

Copyright 2008 Physicians Postgraduate Press, Inc.

Importante dilema clínico:

Problema GRAVE

Medicaciones con efectos adversos

Muy escasas alternativas no farmacológicas

Riesgo/beneficio: Valoración **INDIVIDUALIZADA**

Ensayos clínicos terminados para Agresión/Agitación en EA

- **Citalopram**
- Mibampator: Potenciador AMPA (receptor glutamato)
- **Aripiprazole**
- Memantina.
- Escitalopram.
- Topiramato.
- Valporato
- **Prazosin**. Antagonista α 1-adrenoreceptor.
- Melatonina
- Oxcarbamacepina

Ensayos clínicos en marcha para Agresión/Agitación en EA

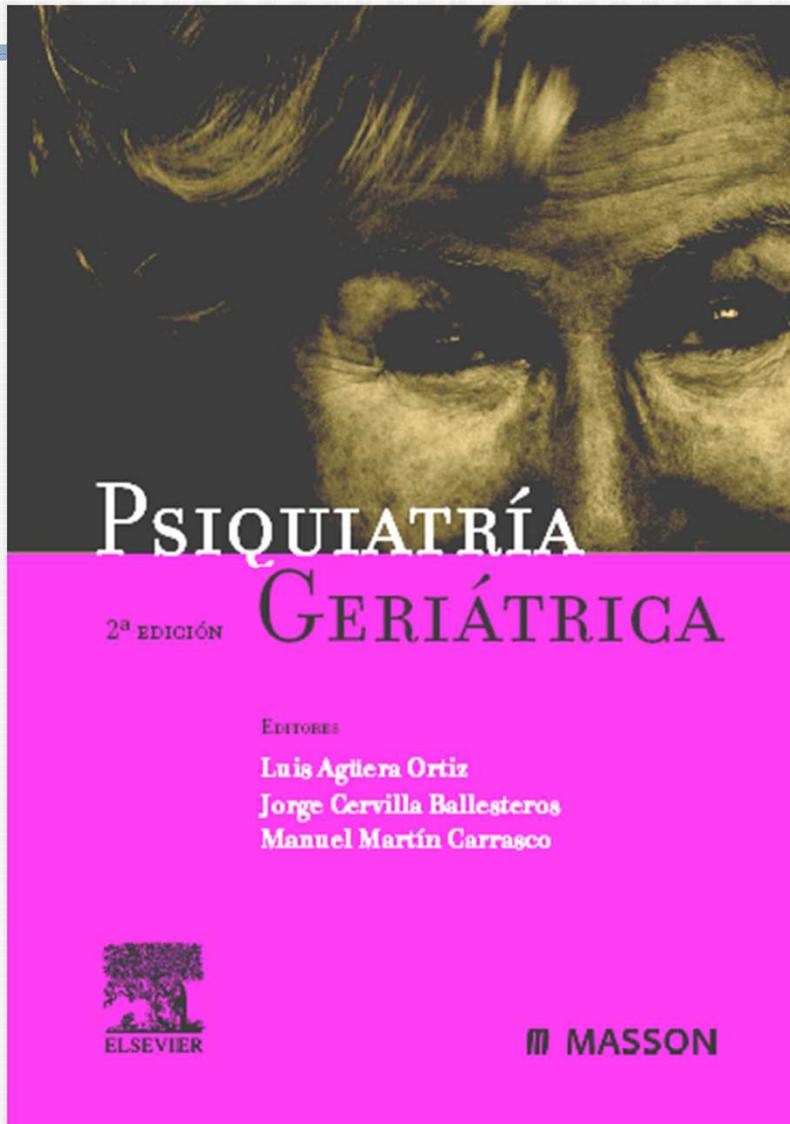
- Scyllo-inositol (ELND005). Metabolismo del Myo-inositol y phosphoinositol. Anti-amiloide
- Prazosin
- Brexpiprazole
- Delta-9-tetrahydrocannabinol. Agonista receptor CB-1
- Dextromethorphan/Quinidine. (AVP-923). Antagonista receptor NMDA y agonista receptor sigma-1

Conclusiones y recomendaciones

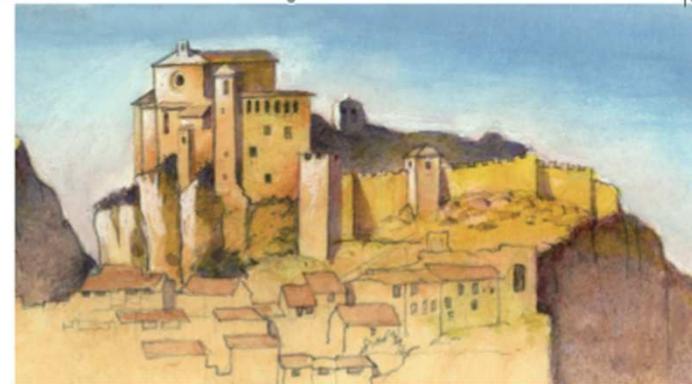
- La E de Alzheimer cursa con síntomas cognitivos y comportamentales (SPCD):
Ambos han de ser considerados y tratados con similar atención
- No olvidar las medidas generales y los tratamientos no farmacológicos
- Tratamiento de base con fármacos antidemencia
- Tratamiento sintomático con psicofármacos
 - Eficacia establecida
 - Manejo basado en sensatez y flexibilidad

Fuentes de información

www.viguera.com/sepg



Psicogeriatría



SEPG

Psicogeriatría

Octubre 2008

Número 0

<http://www.viguera.com/sepg>

VIGUERA

- XVI Reunión de la SEPG
- Neuropsicología y envejecimiento
- Psicometría en la tercera edad
- Fronteras en neurociencias
- El lóbulo frontal
- Patología cerebral subcortical
- Enfermedades cerebrovasculares
- Avances en psicofarmacología geriátrica
- Conferencia de Clausura:
Psiquiatría de la tercera edad: una historia conceptual



Muchas gracias