

C. Pelegrín Valero
E. Marta Moreno
M. Corbera Almajano

Tratamiento sintomático de las demencias

Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario Miguel Servet
Zaragoza

Los avances en el diagnóstico de nuevos tipos de demencia, tales como la demencia con cuerpos de Lewy o el espectro de las demencias frontotemporales, y la aparición de los inhibidores de la colinesterasa como tratamiento potencialmente eficaz para los déficit cognoscitivos de la enfermedad de Alzheimer ha supuesto una modificación sustancial en el abordaje diagnóstico y terapéutico de las demencias. Hasta la aparición de tratamientos dirigidos a prevenir o estabilizar los trastornos neurodegenerativos, el manejo del paciente con la demencia en la actualidad viene determinado por dos aspectos fundamentales: *a)* la realización de un correcto diagnóstico diferencial del síndrome de demencia, y *b)* la instauración del tratamiento sintomático farmacológico más apropiado para cada paciente combinándolo con medidas no farmacológicas. El tratamiento neurofarmacológico para los déficit cognoscitivos debe complementarse a lo largo de todo el proceso evolutivo de la enfermedad con un tratamiento farmacológico adecuado de los trastornos psicológicos y conductuales de la demencia, que son los que determinan en buena medida la calidad de vida del paciente y la de sus cuidadores. En este artículo los autores revisamos el tratamiento neurofarmacológico de los déficit cognoscitivos, fundamentalmente el empleo de inhibidores de la colinesterasa, y psicofarmacológico de los síntomas psicológicos y conductuales de los principales tipos de demencia: enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy y demencias frontotemporales.

Palabras clave:
Demencias. Tratamiento sintomático. Inhibidores de la acetilcolinesterasa. Psicofarmacología.

Actas Esp Psiquiatr Monogr 2005;3:18-31

Symptomatic treatment of dementias

The advances in the diagnosis of the new types of dementia such as dementia with Lewy bodies, or the range of frontotemporal dementias, as well as the appearance of the cholinesterase inhibitors as a potentially effective tre-

atment for the cognitive impairment in Alzheimer's disease, have implied a substantial change in the diagnostic and therapeutical approach to dementias. Until the appearance of those treatments leading to the prevention or stabilisation of neurodegenerative disorders, the management of the patient with a dementia is at present defined by two main aspects: *a)* the realization of a correct differential diagnosis of the demential syndrome, and *b)* the establishment of the most suitable pharmacological symptomatic treatment to each patient, combining it with non-pharmacological measures. The neuropharmacological treatment for the cognoscitive impairment must be completed throughout the whole evolutive process of the disease with the suitable pharmacological treatment of the psychological and behavioural disorders of dementia, which define the patients' and their caretakers' quality of life to a great extent. In this article we go through the neuropharmacological treatment of the cognitive impairment, mainly the use of cholinesterase inhibitors, and the psychopharmacological treatment of the psychological and behavioural symptoms of the main types of the dementia: Alzheimer's disease, vascular dementia, dementia with lewy bodies and frontotemporal dementias.

Key words:
Dementia. Symptomatic treatment. Cholinesterase inhibitors. Psychopharmacology.

INTRODUCCIÓN

En este artículo vamos a revisar el tratamiento sintomático de los cuatro tipos de demencia más frecuentes: la enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia de cuerpos de Lewy y demencia frontotemporal.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Tratamiento de los déficit cognoscitivos. Fármacos con actividad colinérgica

Numerosas investigaciones han demostrado la progresiva pérdida de marcadores para neuronas colinérgicas, particu-

Correspondencia:
Carmelo Pelegrín Valero
Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario Miguel Servet
Paseo Isabel la Católica, 1-3
50009 Zaragoza

larmente en el córtex entorrinal y núcleos de la base, áreas del cerebro involucradas en la memoria y cognición. Partiendo de estos hallazgos surge la hipótesis colinérgica¹ que presupone que el deterioro de los sistemas cerebrales de transmisión colinérgica se encuentran relacionados con el deterioro cognitivo. Fundamentado en ésta se inicia la vía terapéutica de mejora de la transmisión colinérgica. La actuación farmacológica puede tener lugar en diferentes niveles de la transmisión colinérgica: *a)* precursores de la neurotransmisión colinérgica, que actúan bien aumentando la síntesis de acetilcolina o su liberación sin que se haya demostrado beneficios clínicos consistentes; *b)* agentes agonistas colinérgicos, la mayoría de actuación presináptica como xanomelina sin que los agonistas colinérgicos muscarínicos investigados o no, hayan demostrado eficacia en el ámbito de investigación clínica o no han podido ser tolerados, y *c)* los agentes inhibidores de acetilcolinesterasa, los únicos agentes aprobados hasta ahora por las autoridades sanitarias como tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en Europa y EE.UU. Bloquean la actividad de la acetilcolinesterasa (IACE), principal enzima que degrada la acetilcolina en la unión sináptica, incrementando la disponibilidad de este transmisor en la sinapsis. Los fármacos disponibles actualmente son cuatro: tacrina (prácticamente retirada del mercado por desuso), donepezilo, rivastigmina, galantamina (tabla 1).

En revisiones sistematizadas basadas en evidencias^{2,3} sobre la eficacia clínica de estos cuatro fármacos se ha demostrado una mejora clínica significativa en pacientes con enfermedad de Alzheimer con afectación leve-moderada con los cuatro fármacos. En comparación con placebo, la mejoría fue probada en la función cognitiva y actividades de la vida diaria. Los beneficios terapéuticos se han demostrado en periodos de hasta 1 año⁴. El grado de beneficio que se alcanza es pequeño y similar entre todos los fármacos disponibles. De forma general y práctica podemos decir que en aproximadamente un 50% de pacientes tratados las expectativas son la mejoría con restablecimiento del estado funcional que tenía 6 meses antes (≥ 4 puntos en la subescala ADAS-cog) y en aproximadamente en un 25% la mejoría alcanzará retomar el nivel del estado funcional que el paciente tenía 1 año antes (≥ 7 puntos en la subescala ADAS-cog). La progresión de la enfermedad y el declinar cognitivo continuará a pesar del tratamiento; el nivel del estado funcional permanecerá por encima de lo previsto en pacientes no tratados por lo menos durante 1 año⁵. La respuesta clínica a estos fármacos tiene una gran susceptibilidad individual sin ningún factor conocido predictor de ésta y el rango de respuesta es amplio; en algunos pacientes no se produce ningún cambio clínico y otros presentan beneficios sintomáticos claros⁶.

La *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) del Reino Unido al igual que *Quality Standards Subcomité* (QSS) de la Academia Americana de Neurología en guías de recomendación (norma estándar) sobre la utilización de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer apoya el uso de estos fármacos en pacientes con enfermedad en estadio leve-moderada (MMSE > 12)⁷. La forma de manejo de estos fármacos se describe en la tabla 2.

Tabla 1		Inhibidores acetilcolinesterasa autorizados para tratamiento en la enfermedad de Alzheimer			
Droga	Tacrina	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina	
Año autorizado	1993	1997	2000	2001	
Grupo químico	Acridina	Piperidina	Carbamato	Alcaloide fenantrene	
Vida media (h)	2-4 h	70-80	1,5-2	5-7	
Rango dosis/día	80-160 mg	5-10 mg	6-12 mg	8-32 mg	
Tomas /día	4	1	2	2	
Metabolizado por citocromo CIP-450	CIP 450 1A2/2D6	CIP 450 2D6/3A4	Mínimo	CIP 450 2D6/3A4	
Vía eliminación	Hígado	Hígado	Riñón	Mitad riñón/ hígado	
Interacción drogas	Sí (cimetidina, teofilina...)	Sí (fenitoína, carbamazepina, dexametasona...)	No	Sí (las mismas que donepezilo)	
Absorción comida	No	No	Sí	Sí	
Inhibición enzimática	AChE/BuChE	AChE	AChE/BuChE	AChE	
Selectividad cerebral	No	Sí	Sí	Sí	
Nombre comercial	Cognex	Aricept	Exelon/Prometax	Reminyl	

AChE: acetilcolinesterasa; BuChE: butirilcolinesterasa; CIP 450: citocromo 450.

Tratamiento sintomático de los trastornos no cognitivos en la enfermedad de Alzheimer

Estos trastornos han sido denominados de diversas formas hasta que en el año 1996 en la Conferencia de Consenso de la International Psychogeriatric Association (IPA) se llega al acuerdo de denominarlos de la forma siguiente «síntomas psicológicos y conductuales de las demencias (SCPD)».

El tratamiento de los SCPD debe iniciarse con medidas no farmacológicas evaluando los factores biopsicosociales precipitantes de los mismos y adoptando las medidas adecuadas para resolverlos si es posible. En el caso de estas medidas no fueran eficaces y/o los SCPD fueran muy graves será preciso la instauración de un tratamiento psicofarmacológico. En este apartado del capítulo los autores realizamos una revisión y actualización sobre el tema ampliándolo en algunos casos con nuestra experiencia personal en la práctica clínica.

Diagnóstico diferencial de la agitación y trastornos del comportamiento en la demencia

La agitación en el paciente con demencia se caracteriza por la aparición de hiperactividad motora asociada con una

Tabla 2	Protocolo para la utilización del tratamiento anticolinesterásico
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Establecer el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer probable en estadio leve moderado: MEC entre 15-23 o superior a 23 con el test del informador breve (TIN breve) es > 57 2. Descartar fármacos indicativos de toxicidad cognitiva y suprimir los que ejerzan acción anticolinérgica (si es posible) 3. Descartar contraindicaciones de su uso: enfermedad del seno o bloqueos auriculoventriculares, antecedentes de epilepsia, asma, enfermedad obstructiva crónica (EPOC), úlcus gastroduodenal activo 4. Iniciar el tratamiento con las dosis más bajas e ir incrementándolas lentamente a intervalos regulares hasta alcanzar dosis óptimas 5. Monitorizar la tolerancia del fármaco: reducir la dosis en caso de efectos secundarios y volver a reanudar los incrementos de dosis más lentamente hasta llegar a la dosis máxima tolerada en cada caso 6. Suspender el fármaco en caso de intolerancia, efectos secundarios no controlables y cuando el paciente vaya a recibir anestesia general 7. Establecer intervalos regulares de seguimiento clínico (trimestral o semestral) para evaluar eficacia sobre las funciones cognitivas, emocionales-comportamentales y sobre la capacidad funcional. Entendemos por fracaso terapéutico primario al tratamiento el empeoramiento en los instrumentos de medida (p. ej., reducción en los valores del MEC), mientras que su mantenimiento se podría evaluar como una estabilización del paciente 8. Si no se objetiva eficacia clínica o la enfermedad progresa hasta un estadio grave, plantear supresión provisional del fármaco durante 1-2 meses y reevaluar al paciente. También puede reducirse la dosis al 50% durante 1 y 2 meses reevaluando la respuesta a esta reducción 9. Si en la reevaluación se constata que el deterioro no ha aumentado tras la supresión provisional, plantear la supresión definitiva 10. Si en la reevaluación se constata que el deterioro se ha acrecentado notablemente tras la supresión provisional, plantear la reintroducción del fármaco

experiencia subjetiva de disforia o ansiedad. La prevalencia de esta alteración en los pacientes con demencia es muy elevada; así, en un reciente estudio de una muestra hospitalaria se documenta que el 95% de la muestra han tenido alguna conducta de estas características, el 75% ha tenido agitación de forma moderada y un pequeño grupo de pacientes (11%) tienen hasta 17 diferentes tipos de conductas disruptivas⁸. La agitación es un concepto fenomenológicamente complejo que incluye conductas verbales inapropiadas, conductas físicamente tanto agresivas como no y que

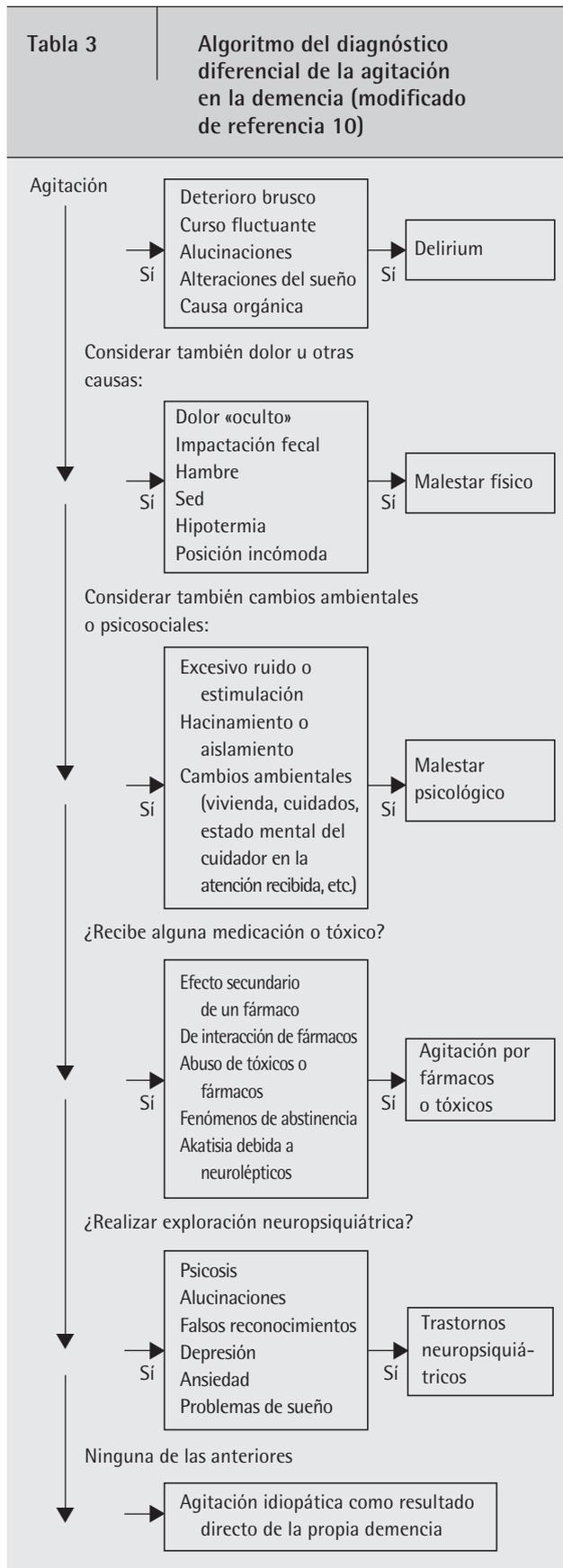
comprometen la seguridad física de los pacientes. Es el resultado final de una compleja interacción de múltiples factores etiopatogénicos. Como factores predisponentes se han descrito: el sexo con predominio en los varones; rasgos de la personalidad premórbida como paranoidismo, introversión, inestabilidad emocional y dependencia; aspectos socioculturales y experiencias psicobiográficas. Desde el punto de vista de neuroquímico la agitación se ha correlacionado con una hiperactivación de los sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos y una atenuación de los sistemas serotoninérgicos y gabérgicos⁹.

Antes de iniciar un tratamiento farmacológico se debe realizar un cuidadoso diagnóstico diferencial de los SPCD (tabla 3)¹⁰. Tras el diagnóstico sindrómico se puede emplear las medidas farmacológicas que se describen a continuación y se detallan de forma esquemática en la tabla 4; en la misma se especifica el fármaco que consideramos de primera elección y los opcionales en caso de no respuesta o intolerancia al primero. En muchas ocasiones deberemos hacer combinaciones de distintos psicofármacos para tratar los diferentes SPCD que van apareciendo conforme avanza la enfermedad.

Tratamiento del delirium

Las causas médicas que más frecuentemente causan delirium en las demencias son las siguientes: infecciones urinarias y respiratorias, deshidratación y alteraciones hidroelectrolíticas, EPOC especialmente si se complica con un estado infeccioso, accidente cerebrovascular transitorio, hipoperfusión cerebral, diabetes descompensada, efectos secundarios de fármacos, etc.

El delirium es una urgencia médica en la cual la causa subyacente debe corregirse de inmediato ya que si no puede producirse un agravamiento de la demencia e incluso el fallecimiento del paciente. La agitación debe tratarse cuando amenaza la seguridad del paciente, interfiere el tratamiento médico (p. ej., arrancarse la vía endovenosa) o provoca un importante estrés en los cuidadores. El tratamiento debe ser breve y retirarse cuando la causa médica ha sido corregida. Para ello los neurolépticos convencionales, en concreto el haloperidol, sigue siendo el fármaco de elección por su alta potencia, su seguridad y la posibilidad de administrarlo por vía parenteral; sin embargo, para los pacientes levemente alterados con absorción gastrointestinal normal se prefiere la vía oral. En los casos de delirium asociados a la enfermedad de Alzheimer como segunda opción tendríamos los neurolépticos atípicos como la risperidona (0,5-1 mg) y la olanzapina (2,5-5 mg), sin olvidar el tiapride 100-300 mg por vía oral o intramuscular cada 4-8 h. En ciertos casos, en los que no hay contraindicación médica como, por ejemplo, EPOC descompensado, se puede completar el tratamiento con una benzodiazepina de acción corta como el loracepam en dosis de 1-2 mg.



Tratamiento de los trastornos psicóticos

El diagnóstico y tratamiento adecuado de los trastornos psicóticos, delirios y alucinaciones, en la enfermedad de Alzheimer tiene una elevada trascendencia clínica al explicar los mismos el 25% de la varianza de la conducta agresiva asociada a la EA. La prevalencia de los mismos en la enfermedad de Alzheimer es elevada con un rango de entre el 30-50%. Recientemente en un estudio longitudinal con 329 pacientes con EA se ha documentado que la incidencia acumulada durante 4 años de psicosis en la EA era del 51%; la mayoría de estos pacientes (95%) presentaban delirios, mientras que en el 40% se objetivaron alucinaciones visuales¹¹. En otro estudio longitudinal reciente durante 4 años con 410 pacientes con EA se ha documentado delirios y alucinaciones en el 55%¹². En la mayoría de los estudios se utiliza el término «síntomas psicóticos» de una manera general, constatándose que existe una clara correlación entre la presencia de delirios y alucinaciones visuales; no obstante, existe controversia si se tratan de fenómenos con mecanismos fisiopatológicos relacionados o como parece tienen factores etiopatogénicos, por lo cual deberíamos intentar estudiarlos de una manera separada. En este sentido se ha correlacionado la aparición de alucinaciones con disminución de la agudeza visual con la presencia de agnosia visual y de atrofia selectiva a nivel del lóbulo occipital.

Por otra parte, la clasificación de los delirios en la enfermedad de Alzheimer es compleja; la mayoría de los autores diferencian de la manera siguiente¹³: a) delirios simples, poco sistematizados de contenido paranoide: robo, persecución, infidelidad, etc., y b) delirios complejos dentro de los cuales se integrarían los «trastornos de identificación». Esta heterogeneidad es congruente con las posibles explicaciones de la producción del delirio en la EA que proponen Cummings y Victoroff: a) la racionalización que realiza el paciente para intentar comprender o explicar su ambiente; b) secundario a alteraciones del estado del ánimo; c) coincidente, pero con una etiopatogenia distinta a la enfermedad neurodegenerativa, y d) producido por alteraciones cerebrales estructurales ocasionados por la demencia¹⁴.

Los antipsicóticos o neurolépticos han sido los fármacos más empleados en el tratamiento de los trastornos conductuales en las demencias en general y de la psicosis de la enfermedad de Alzheimer; no obstante, su utilización ha sido controvertida en parte debido al excesivo uso de los mismos en residencias geriátricas que obligó en EE.UU. a regular su uso (Omnibus Budget Reconciliation Act de 1987) a la existencia de un diagnóstico psiquiátrico. Los antipsicóticos convencionales, si bien con similar eficacia para tratar los síntomas psicóticos que los neurolépticos atípicos, se les considera en el momento actual de segunda elección debido a la posibilidad de provocar parkinsonismo y discinesia tardía, en especial en el caso de los neurolépticos de alta potencia como el haloperidol y de producir efectos anticolinérgicos e hipotensión ortostática en los antipsicóticos de baja potencia. Por estas razones los antipsicóticos de elección en el

Tabla 4 Resumen esquemático del tratamiento neuropsicofarmacológico de los SPCD del síndrome demencial (referencias en el texto)

<p>Delirium (tratamiento sintomático)</p> <ul style="list-style-type: none"> Neurolépticos clásicos (haloperidol) Risperidona como segunda elección En caso de presencia de SEP: quetiapina u olanzapina <p>Psicosis (delirios y alucinaciones)</p> <p>Aguda</p> <ul style="list-style-type: none"> Neurolépticos clásicos Risperidona <p>Crónica</p> <ul style="list-style-type: none"> Risperidona (primera elección) Si aparecen efectos extrapiramidales: olanzapina o quetiapina Combinar con IACE <p>Con síntomas parkinsonianos (DCL)</p> <ul style="list-style-type: none"> IACE Trazodone, valproato, clometiazol Si es preciso neurolépticos: quetiapina u olanzapina <p>Resistencia al tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> Considerar zuclopentixol u otros neurolépticos clásicos Considerar combinaciones: anticomociales, trazodone, ISRS <p>Falsos reconocimientos</p> <ul style="list-style-type: none"> IACE (¿?) Antipsicóticos atípicos (¿?) <p>Depresión</p> <ul style="list-style-type: none"> Fármacos de primera elección ISRS Síntomas de melancolía o no respuesta a los ISRS Asociar nortriptilina o reboxetina Pacientes con insomnio o anorexia Mianserina, mirtazapina Predominio de la apatía Considerar bupropión o agonistas dopaminérgicos (pramipexol) Asociar IACE Depresión en demencia vascular asociado a labilidad emocional Fluoxetina u otros ISRS Depresión importante que no responde a las anteriores estrategias Venlafaxina Depresión grave con síntomas psicóticos Antidepresivos + antipsicóticos ECT Depresión importante que no responde a las anteriores estrategias (se incluye en los casos de pseudodemencia depresiva) ECT 	<p>Ansiedad</p> <p>Ansiedad aguda</p> <ul style="list-style-type: none"> Benzodiacepinas (lorazepam u oxazepam) Trazodone <p>Ansiedad crónica</p> <ul style="list-style-type: none"> SRS Trazodone Buspirona Olanzapina <p>Insomnio</p> <p>Insomnio agudo</p> <ul style="list-style-type: none"> Trazodone, clometiazol, zolpidem <p>Insomnio crónico</p> <ul style="list-style-type: none"> Trazodone, clometiazol, zolpidem <p>Síndrome del anochecer</p> <p>Síndrome del anochecer (agudo)</p> <ul style="list-style-type: none"> Trazodone (considerar haloperidol, tioridazina, risperidona, olanzapina) <p>Síndrome del anochecer (crónico)</p> <ul style="list-style-type: none"> Trazodone (considerar risperidona, olanzapina, quetiapina, tioridazina) <p>Agresividad sin un claro trastorno neuropsiquiátrico asociado</p> <p>Agresividad leve y aguda</p> <ul style="list-style-type: none"> Trazodone <p>Agresividad leve y crónica</p> <ul style="list-style-type: none"> Anticomociales (gabapentina, carbamazepina o valproato) Considerar trazodone e ISRS <p>Agresividad grave y aguda</p> <ul style="list-style-type: none"> Neurolépticos clásicos, risperidona, olanzapina, trazodone <p>Agresividad grave y crónica</p> <ul style="list-style-type: none"> Risperidona (olanzapina o quetiapina si aparecen SEP) o anticomociales o asociaciones de ambos si no hay respuesta. Considerar también trazodone y/o ISRS <p>Apatía</p> <ul style="list-style-type: none"> IACE (EA y DCL). Agonistas dopaminérgicos (DFT y DV) Bupropión (en pacientes con depresión) Reboxetina (en pacientes con depresión) Psicoestimulantes <p>Hipersexualidad</p> <ul style="list-style-type: none"> ISRS de primera elección (a dosis elevadas) Acetato de ciproterona Acetato de medroxiprogesterona (en casos resistentes) <p>Hiperfagia (generalmente asociada a DFT)</p> <ul style="list-style-type: none"> Fluoxetina a dosis elevadas Naltrexona a dosis elevadas en casos resistentes
---	---

Tabla 4

Resumen esquemático del tratamiento neuropsicofarmacológico de los SPCD del síndrome demencial (referencias en el texto) (continuación)

<p>Síndrome de Klüver–Bucy</p> <p>ISRS a dosis altas</p> <p>Carbamazepina</p> <p>Trazodone</p> <p>Leuprolide</p> <p>Cluster 1</p> <p>Irritabilidad</p> <p>Ansiedad/pánico</p> <p>Humor depresivo</p> <p>ISRS</p>	<p>Cluster 2</p> <p>Agresividad</p> <p>Agitación psicomotora</p> <p>Psicosis</p> <p>Neurolépticos</p> <p>Cluster 3</p> <p>Inestabilidad afectiva</p> <p>Impulsividad</p> <p>Agresividad</p> <p>Anticomiciales</p>
<p>SEP: síntomas extrapiramidales; IACE: inhibidores de la acetilcolinesterasa; DCL: demencia de cuerpos de Lewy; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; DV: demencia vascular; ECT: terapia electroconvulsiva.</p>	

tratamiento de los trastornos psicóticos de las demencias son los llamados atípicos que se caracterizan por la baja propensión a causar síntomas extrapiramidales (SEP) o discinesia tardía y mayor eficacia sobre los síntomas negativos. Destacan los siguientes fármacos:

- *Risperidona*. Es el más estudiado en este campo, destacando el estudio de Katz et al.¹⁵, que realizaron un ensayo clínico comparando la eficacia de tres dosis de risperidona (0,5, 1, 2 mg/día) con placebo en el tratamiento de los síntomas psicóticos y alteraciones conductuales de 625 pacientes diagnosticados de demencia. El 70% de los pacientes completaron el estudio y el 50% presentó una mejoría significativamente superior a placebo en la puntuación total de la escala BEHAVE al término de las 12 semanas del estudio. Todos los pacientes en tratamiento con risperidona habían experimentado una reducción significativa en la escala de agresividad de la BEHAVE, pero sólo los pacientes que recibían la dosis de 2 mg/día de risperidona experimentaron una mejoría significativa frente a placebo en la subescala de psicosis de la BEHAVE-AD. Un segundo estudio¹⁶ ha examinado su eficacia sobre la agresividad y otros SPCD frente haloperidol y placebo en 344 pacientes diagnosticados de demencia. Risperidona obtuvo una mejoría significativa comparada con placebo en las puntuaciones en las escalas BEHAVE-AD (total y subescala de agresividad) y el inventario de agitación de Cohen-Mansfield. Risperidona mostró una frecuencia similar a placebo e inferior a la del haloperidol en cuanto a la presentación de efectos secundarios extrapiramidales a dosis de 1 mg/día; sin embargo, a partir de dosis de 2 mg/día de risperidona aparecen síntomas extrapiramidales. Estos resultados han sido confirmados en varios estudios abiertos, lo cual le hace en la actualidad en el neuroléptico de primera indicación en los trastornos psicóticos de la en-

fermedad de Alzheimer¹⁷. Su afinidad por el bloqueo de los receptores D2 le hacen sensible a la aparición de SEP en tratamientos prolongados, en personas más vulnerables como edad muy avanzada y/o en dosis superiores a 1 mg/día.

- *Olanzapina*. Por su capacidad anticolinérgica le hace en teoría con un perfil poco favorable para el tratamiento de los SPCD en las demencias, pero esta circunstancia que se ha documentado *in vitro* parece no producirse *in vivo*, lo cual puede deberse a sus propiedades como agonista colinérgico¹⁸. Con este fármaco se ha realizado un estudio doble ciego en 206 pacientes diagnosticados de EA y que tuviesen una puntuación total mínima de 3 en cualquiera de los ítems de agitación, delirios y alucinaciones de la versión del inventario neuropsiquiátrico para enfermos en residencias (NPI/NH)¹⁹. Fueron tratados aleatoriamente con placebo o con una dosis fija de 5, 10 o 15 mg/día de olanzapina durante 6 semanas. En la evaluación final los pacientes de los grupos de 5 y 10 mg/día de olanzapina habían experimentado una mejoría significativamente mayor en términos estadísticos ($p < 0,001$ y $p = 0,006$, respectivamente) en las medidas principales de eficacia (suma de las puntuaciones en los ítems de agitación, delirios o alucinaciones de la escala NPI/NH) en comparación con placebo. El análisis no reveló diferencias significativas con respecto a la situación inicial o al grupo de placebo en los tres grupos de tratamiento con olanzapina en las funciones cognitivas ni en la presencia de síntomas extrapiramidales.
- *Quetiapina*. Este último fármaco tiene un perfil farmacológico que se traduce en una muy baja tasa de efectos extrapiramidales y una potencia anticolinérgica escasa, le hacen atractiva para su empleo en las enfermedades neurodegenerativas, en especial en aquellas que se asocian a síntomas extrapiramidales. De esta

manera aunque los estudios sobre este fármaco son todavía escasos, las publicaciones preliminares y la experiencia clínica nos apunta los siguientes aspectos^{20,21}: a) la quetiapina ocupa un lugar intermedio entre la olanzapina y la clozapina para controlar los síntomas psicóticos en la enfermedad de Parkinson sin producir un agravamiento de los SEP; no obstante, su seguridad respecto la clozapina al no producir discrasias sanguíneas y su mejor tolerancia le hacen ser probablemente de primera elección en esta indicación neuropsiquiátrica, y b) la quetiapina probablemente sea también el antipsicótico de elección, siempre que su utilización sea ineludible, en el tratamiento de los trastornos psicóticos de la demencia con cuerpos de Lewy.

Los trastornos de identificación describen una situación en la que el paciente identifica incorrectamente y/o duplica personas, lugares, objetos o acontecimientos. Las formas más frecuentes en la EA son el síndrome de Capgras: «alguien conocido es sustituido por un impostor idéntico», y el huésped fantasma: «alguien indeseado está viviendo en su casa». Estos trastornos aparecen en las fases moderadas-avanzadas de la enfermedad y los mecanismos de producción son todavía muy especulativos, proponiéndose la existencia de una disfunción de las conexiones entre las áreas de asociación multimodal y las estructuras paralímbicas como factor predisponente de los mismos²². La eficacia del tratamiento con antipsicóticos en este tipo de delirios es dudosa; no obstante, los autores tenemos la experiencia de casos con aparente buena respuesta a antipsicóticos atípicos, los cuales parecen atenuar la implicación emocional en el delirio con menor eficacia en lograr disminuir la elaboración delirante.

Tratamiento farmacológico de la depresión

El diagnóstico de un síndrome depresivo en la demencia es difícil por el frecuente solapamiento sintomático que existe entre ambas entidades nosológicas. Migliorelli et al.²³ documentaron una prevalencia de trastornos distímicos de 28% y de depresión mayor del 23%. La distimia suele empezar casi siempre después del inicio de la demencia, se acompaña de una conservación relativa de la conciencia de padecer alteraciones cognitivas, con lo cual impresiona de tratarse de una reacción emocional al deterioro, y no se relaciona con determinados cambios de la perfusión cerebral; por contra, en los casos de depresión mayor suele comenzar antes de iniciarse el deterioro cognitivo; se trataría probablemente de la expresión de una alteración en los neurotransmisores monoaminérgicos, se acompaña de escasa conciencia de los déficit intelectuales, está relacionada con alteraciones de la perfusión de determinadas áreas cerebrales y suele presentar una duración significativamente mayor que la distimia.

En todos los pacientes con demencia debemos considerar la posible coexistencia de un síndrome depresivo; para su

diagnóstico Katona y Aldridge (citado por Cervilla²⁴) han recomendado la utilización de signos objetivos (apariencia triste, agitación nocturna, lentitud del lenguaje, retraso psicomotor, pérdida de apetito, despertar temprano y variación diurna del humor) más que de síntomas subjetivos. Una vez realizado el diagnóstico debe instaurar de forma individualizada el tratamiento psicofarmacológico más indicado. En principio, los fármacos de elección son los inhibidores de la recaptación de serotonina por la ausencia de efectos secundarios anticolinérgicos. Se han publicado dos estudios doble-ciego con citalopram²⁵ y con sertralina²⁶ donde ambos fármacos han demostrado su eficacia respecto placebo. Estos dos fármacos por su bajo capacidad de interacciones farmacológicas serían probablemente los de elección en la depresión del paciente con enfermedad de Alzheimer.

Cuando el paciente no responde a un ISRS puede plantearse la adicción o la sustitución por un fármaco de acción noradrenérgica, como un tricíclico con baja actividad anticolinérgica como la nortriptilina; este fármaco ha demostrado su eficacia en los casos de depresión geriátrica resistente al tratamiento con ISRS²⁷. Otro fármaco noradrenérgico, en este caso inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina, la reboxetina en dosis entre 4-6 mg/día, debería considerarse en las demencias cuando en el cuadro depresivo predomina la fatiga, la apatía, el retraso motor y la lentitud cognitiva, especialmente con déficit en la memoria de trabajo y en la velocidad de procesamiento de la información²⁸. Cuando en los pacientes predomina la ansiedad, la anorexia y el insomnio deberían considerarse la posibilidad de usar la mianserina en una dosis de entre 30-60 mg/día²⁹ y la mirtazapina, que intensifica la neurotransmisión tanto noradrenérgica como serotoninérgica.

Para los pacientes con demencia afectados de una depresión mayor grave o resistente a otros fármacos debemos de considerar la venlafaxina en dosis entre 100-200 mg/día, controlando la tensión arterial, en especial en los pacientes a los que se le administra dosis superiores a 225 mg diarios, ya que la venlafaxina puede aumentarla. El tratamiento satisfactorio de la depresión debe continuarse durante al menos 6 meses; entonces la dosis deberá ser reducida lentamente. Cuando la respuesta al tratamiento es inadecuada, la razón más habitual es una dosis insuficiente. La dosis debe aumentarse cada 1 o 2 semanas hasta que se resuelvan los síntomas depresivos, aparezcan efectos secundarios o se alcance la máxima dosis permitida. Si los síntomas depresivos persisten tras un razonable ensayo terapéutico deberá prescribirse un antidepresivo de una clase diferente o realizarse las combinaciones farmacológicas pertinentes. Cuando todas las acciones psicofarmacológicas fracasan, lo cual sucede en un tercio de los casos, disponemos del recurso de la utilización de la terapia electroconvulsiva, con la cual se han documentado mejoría tanto en las escalas de valoración de la depresión como incluso en la capacidad cognitiva en un grupo de pacientes deprimidos afectados de un síndrome demencial de etiología vascular, degenerativa o no especificada. La utilización de este tipo de terapia no se asocia a graves complicaciones, con la excepción

de la aparición de delirium de corta duración (rango: 1-3 días) en el 49% de los pacientes que podría minimizarse con la aplicación unilateral y de dos veces por semana de la TEC³⁰.

Tratamiento de la ansiedad

Los escasos estudios realizados en esta área han encontrado elevadas prevalencias de síntomas aislados de este trastorno: ansiedad (preocupación, aprehensión, irritabilidad) (71%), tensión (fatiga, incapacidad para relajarse, temblor, inquietud motriz) (56%), actitud ansiosa en la entrevista (tragar saliva, eructos, expresión ansiosa o preocupada) (47%), temores (al abandono, al alejamiento del cuidador, a la oscuridad, a los extraños, a quedarse solo, a la muchedumbre) (37%) e insomnio de conciliación con sueño entrecortado y pesadillas (32%). Por el contrario son poco frecuentes los síntomas somáticos de ansiedad. Los síntomas ansiosos se asocian a la depresión con alteraciones del comportamiento y con un aumento del deterioro cognitivo³¹. En todos los casos de ansiedad debemos utilizar inicialmente medidas no farmacológicas como restringirle los estímulos, estructurando el ambiente, tranquilizarle con lenguaje verbal y no verbal, apoyo al cuidador, técnicas como la relajación y la musicoterapia, etc. En caso de necesitar fármacos podemos utilizar:

- Las benzodiazepinas de vida media corta como el lorazepam u oxazepam a dosis muy bajas dos o tres veces al día, siendo de especial utilidad en los casos que se requiera un control agudo de los síntomas ansiosos provocados por causas puntuales (p. ej., cambio del cuidador o del entorno). Tienen el riesgo de producir un mayor déficit cognoscitivo, sedación, deterioro de la coordinación y aumentar el riesgo de caídas. Por estas razones en los casos que se requiere una terapia farmacológica prolongada se puede considerar las siguientes alternativas farmacológicas:
 - La buspirona, que es agente antiansiedad no benzodiazepínico con acción agonista parcial 5HT_{1A} que a diferencia de las benzodiazepinas no es sedante y no causa deterioro psicomotor ni cognitivo importante. Su desventaja consiste en el retraso en inicio de su acción de forma similar a lo que sucede con la acción terapéutica de los antidepresivos³². Se utiliza en dosis diarias medias que oscilan entre 20-80 mg en dosis divididas; no obstante, su eficacia en los SPCD sigue siendo controvertida.
 - Los inhibidores de recaptación de la serotonina que han demostrado su eficacia en todos las categorías de trastornos de ansiedad y que en ancianos deben administrarse en la fase inicial con una dosificación más baja (p. ej., 5 mg/día de paroxetina o 25 mg/día de sertralina)³³.
 - Trazodona es un antidepresivo serotoninérgico con actividad bloqueante α 2-adrenérgica que se ha utilizado con eficacia en pacientes con demencia tipo Alzheimer (DTA) que presentaban emotividad, irri-

tabilidad, ansiedad e inquietud motriz. Los autores utilizaron el fármaco en dosis de 25 mg de tres veces al día por vía oral durante 10 semanas. Proponen la hipótesis que la trazodone corrige los SPCD en los cuales las concentraciones cerebrales de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y su metabolito el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) están disminuidos³⁴.

- Olanzapina en dosis de 5 mg/día que ha demostrado su eficacia respecto a placebo en el tratamiento de la ansiedad valorada mediante el NPI en una muestra de 120 pacientes afectos de enfermedad de Alzheimer³⁵.

Tratamiento del insomnio y del «síndrome del anochecer» (sundowning)

En un trabajo reciente sobre los trastornos del sueño en una muestra de 205 pacientes con enfermedad de Alzheimer, los autores documentaron que la excesiva somnolencia (40%) y el despertar precoz (31%) eran los trastornos más prevalentes; sin embargo, el que provocaba más sobrecarga en los cuidadores era la interrupción del sueño nocturno asociado a demandas hacia el cuidador, que se presentaba en el 24% de los casos³⁶. En líneas generales tras descartar otras causas de insomnio (enfermedades médicas, apnea del sueño, depresión, síndrome de las piernas inquietas, etc.) lo primero que debemos hacer es instaurar programas de higiene del sueño. Si estos programas no son eficaces pasaremos a la terapia farmacológica, donde están indicado los siguientes fármacos por orden de preferencia:

- *Trazodona*. Su acción sobre el sueño de los pacientes con demencia se correlacionaría con las evidencias de reducción de serotonina a nivel central: pérdida de neuronas en el núcleo de rafe, reducción de las concentraciones de 5-HT y su metabolito 5-HIAA. Estaría especialmente indicado en la ansiedad y agitación asociada al insomnio, la irritabilidad y la confusión al atardecer. La dosis empleada varía entre los 50-200 mg/día. Tiene una vida media en dos tiempos con un primer punto más alto a las 3 h y el segundo de las 5 a las 9 h que le hacen interesante dadas las características de los trastornos del sueño en estos pacientes. Puede producir efectos ortostáticos moderados, por lo cual se recomienda su administración después de tomar alimentos. Tiene mínimos efectos anticolinérgicos y no actúa sobre la conducción cardíaca. Las características mencionadas le hacen ser de primera elección en el tratamiento del insomnio de los pacientes con demencia.

En segundo lugar podemos utilizar los siguientes fármacos:

- *Clometiazol*, que es un derivado químico de la porción tiazólica de la vitamina B₁ con efecto anticonvul-

sivante e hipnótico-sedativo. Se absorbe de forma rápida y su vida media en ancianos sanos es de $5,3 \pm 2$ h; se considera que produce menos efectos de tolerancia y rebote que las benzodiazepinas, presenta pocos efectos residuales y permite un fácil manejo en dosis de dos comprimidos al acostarse.

- *Zolpidem*, que es un hipnótico de acción corta de la clase de la imidazopiridina, que tiene una acción agonista selectiva por los receptores $\omega 1$ del complejo macromolecular GABA-A relacionado con la acción hipnótica, a diferenciada de las benzodiazepinas que ocupan los receptores $\omega 2$ y $\omega 3$, que les confiere propiedades sedantes y ansiolíticas. Ha demostrado su eficacia en el tratamiento del insomnio, consiguiéndose una estructura de sueño más fisiológica. Los efectos adversos sobre la memoria o la capacidad funcional son mínimos y no hay evidencia de somnolencia diurna. No existen datos objetivos de insomnio de rebote tras dejar el fármaco. La dosis geriátrica preferida es de 5 mg al acostarse, aunque puede ser aumentada en caso necesario y no se recomienda un tratamiento prolongado.

El síndrome del anochecer (*sundowning*) es una entidad controvertida, pero cuya definición más aceptada sería la siguiente: «la aparición o exacerbación de trastornos conductuales que ocurre en las últimas horas de la tarde y primeras horas de la noche, es decir, antes y después de cenar». En la actualidad se acepta que la causa más probable de este síndrome es la alteración de los ritmos circadianos consecuencia del deterioro de la función del núcleo supraquiasmático («reloj biológico») por el depósito de ovillos neurofibrilares en las etapas tardías de la enfermedad. Esta circunstancia da lugar a través de modificaciones neuroendocrinas y de los neurotransmisores a un trastorno en la regulación de los ritmos circadianos con retraso en la acrofase de los ritmos de temperatura y de actividad motora con un grado de la misma menor durante el día y un porcentaje más elevado durante la noche como se ha documentado en un reciente e interesante estudio³⁷.

El tratamiento de este síndrome debería centrarse en optimizar los factores cronobiológicos con los sincronizadores externos (*zeitgebers*), como regularización de horarios, aumentar las actividades y contactos sociales evitando la soledad (p. ej., con la utilización de un centro de día y la terapia ocupacional), limitar el sueño diurno, aumentar la actividad física diurna e incrementar la exposición a luz brillante durante el día. La terapia lumínica ha demostrado su eficacia exponiendo a los pacientes durante 2 h a una fuente luminosa brillante de una intensidad lumínica de entre 1.500-3000 lux³⁸; no obstante, tanto ella como la terapia con melatonina necesitan nuevos estudios que corroboren su eficacia. Si las medidas de higiene del sueño fracasan debemos utilizar fármacos, siendo la trazodona de nuevo la primera opción; en ocasiones se produce una gran agitación que no responde a este fármaco, siendo necesario el uso de neurolépticos (haloperidol, risperidona, olanzapina, quetia-

pina), intentando evitar una sedación excesiva que provoque somnolencia diurna.

Tratamiento de las conductas agresivas

En este apartado abordamos el tratamiento de un grupo heterogéneo de conductas verbales, vocales y motoras inadecuadas cuando no hemos podido objetivar ninguno de los «síndromes diana» descritos; no obstante, la desaparición de los trastornos depresivos, de ansiedad o psicóticos en estadios avanzados de demencia puede ser más aparente que real al ser muy difíciles de valorar o encontrarse enmascarados por el grave deterioro cognitivo.

De los fármacos que podemos utilizar las características de la trazodona, de los ISRS y de los neurolépticos atípicos ya han sido descritas, por lo cual detallamos un grupo farmacológico de creciente utilidad en el tratamiento de los SPCD como son los anticomociales siguientes:

- *Carbamacepina*. Destaca el estudio de Tariot et al.³⁹ que examinaron el efecto de la carbamacepina sobre la agitación en 51 pacientes ingresados con mejoría global en el 77% de los pacientes que recibieron el fármaco activo y en el 21% de aquellos que recibieron placebo. El análisis de los datos confirmó que los cambios positivos fueron debidos a una agitación y agresividad disminuidas. El fármaco fue bien tolerado y no se produjeron cambios en la función cognoscitiva o en el estado funcional. La moda de la dosis de carbamacepina fue de 300 mg al día y el nivel sérico medio fue de 5,3 mg/ml.
- El *ácido valproico* o *valproato sódico*, que ha demostrado su eficacia en cerca dos tercios de los pacientes en estudios abiertos, para el tratamiento de la agitación de la demencia. En un estudio doble-ciego reciente con 56 pacientes institucionalizados en residencias con agitación y demencia se obtuvo datos esperanzadores pero no concluyentes al documentarse que el 68% de los pacientes tratados con valproato mostraron una reducción en la agitación medida con la escala de Impresión Clínica Global frente al 52% en pacientes con placebo ($p = 0,06$ en el análisis ajustado)⁴⁰. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 125 mg dos veces al día y aumentar progresivamente según tolerancia.
- *Gabapentina*. Este nuevo antiepiléptico se ha mostrado eficaz en el tratamiento del comportamiento agresivo y agitado de pacientes con demencia; con la particularidad que ha demostrado su eficacia en casos refractarios a otros tipos fármacos. En otro estudio retrospectivo de 24 pacientes también tratados previamente sin éxito con diversos psicofármacos se observó que 17 paciente mejoraron mucho, 4 de forma mínima y 1 sin cambios, con 2 abandonos por sedación excesiva que con los trastornos de la marcha son los

efectos secundarios indeseables más frecuentemente observados con este fármaco. La dosis diaria eficaz media fue de 1.318 mg, empezando con una dosis de 100 a 300 mg al día⁴¹. Tendría como ventajas sobre los anteriores su bajo nivel de interacciones farmacológicas y que no precisa monitorización de niveles plasmáticos ni de los posibles efectos adversos hematológicos y hepáticos.

Dentro de este apartado incluimos los trastornos de la hipersexualidad que aparece en menos del 10 % de los pacientes con EA, ocasionando una elevada tensión emocional en el/la cónyuge. En este caso también puede intentarse los ISRS a dosis altas o neurolépticos como la quetiapina. Si estos fármacos fallan pueden emplearse fármacos con propiedades antiandrogénicas, tales como el acetato de ciproterona o el acetato de medroxiprogesterona⁴².

Para la selección del fármaco y las asociaciones nos podemos guiar por *cluster* de síntomas que se puedan objetivar en los pacientes. Así, los ISRS han demostrado su eficacia en cuando se presentan síntomas conductuales de posible origen «serotoninérgico»: agitación/agresividad, ansiedad e irritabilidad. Por el contrario cuando existen síntomas psicóticos asociados a agitación y agresividad son los neurolépticos los fármacos de elección⁴³; en cambio si predomina la inestabilidad emocional e impulsividad los anticomociales podrían ser una buena opción terapéutica⁴⁴. No obstante, se necesitan nuevos estudios que ratifiquen esas posibles asociaciones de síntomas, y no debemos olvidar que al no existir claros marcadores clínicos que nos orienten en el tratamiento debemos individualizar cada caso realizando las modificaciones precisas cada 4-6 semanas si no obtenemos eficacia. El tratamiento de mantenimiento debería revisarse periódicamente (cada 3-6 meses) tratando de disminuir la dosis de medicamento empleado inicialmente y si es posible interrumpir su administración. Por otra parte hay que recordar que SPCD muy frecuentes como la deambulación errática (vagabundeo) que aparece en las fases moderadas de demencia y puede ser la expresión clínica de diferentes etiologías⁴⁵ y los gritos interrumpidos que aparecen en la fase terminal de la enfermedad se caracterizan por su escasa respuesta al tratamiento.

Tratamiento de los SPCD con fármacos anticolinesterásicos

Folstein en 1997⁴⁶ había señalado que la reducción de la actividad colinérgica puede comportar un incremento relativo de la actividad monoaminérgica y provocar síntomas maniacos, ideas delirantes, alucinaciones y agresividad física. La hipótesis colinérgica de los SPCD desarrollada por el grupo de Cummings⁶ se basa en la idea de que la deficiencia colinérgica que se encuentra en la EA contribuye a la aparición de los síntomas neuropsiquiátricos propios de ésta y por tanto las terapias colinomiméticas mejoran estos síntomas. Esta hipótesis está basada en una serie de observacio-

nes: *a)* la localización anatómica del núcleo basal de Meynet recibiendo aferencias del sistema límbico y con amplias eferencias corticales y límbicas con un papel relevante en la integración de los procesos cognitivos y emocionales; *b)* los fármacos anticolinérgicos pueden causar síntomas neuropsiquiátricos similares a la EA; *c)* los síntomas de tipo conductual suelen ser más graves en los pacientes con mayores déficit colinérgicos como sucede en la enfermedad con cuerpos de Lewy, y *d)* los psicotropos suelen ser menos eficaces en el control de los síntomas neuropsiquiátricos de la EA que en el resto de sus indicaciones psiquiátricas. Todos los IACE han demostrado su eficacia en el tratamiento de los trastornos neuropsiquiátricos en la EA en más de 20 estudios abiertos, necesitándose nuevos estudios controlados. La agresividad, los delirios y alucinaciones, la desinhibición, la irritabilidad y la apatía son los síntomas donde más los IACE han demostrado su eficacia⁴⁷.

Uno de los SPCD más prevalentes en la EA y con mejor respuesta a los IACE es la apatía. En la enfermedad de Alzheimer la apatía es un síndrome que se presenta con una elevada prevalencia en ocasiones en la fase preclínica de la enfermedad; no obstante, lo más habitual es que se manifieste en fases más avanzadas, manifestándose como escasa iniciativa, desmotivación, indiferencia afectiva y aislamiento social. Debemos diferenciarla de la depresión, aunque con frecuencia coexisten; así en un trabajo reciente la apatía se presentaba sin depresión en un 13%, mientras que en un 24% de los casos de pacientes con enfermedad de Alzheimer se asociada a un trastorno distímico o una depresión mayor⁴⁸. La observación de cuadros apáticos sin asociarse con depresión significa que ambos procesos pueden tener distintos mecanismos fisiopatológicos. En la mejoría de la apatía con el tratamiento con IACE se han postulado dos mecanismos: *a)* la mejoría de la indiferencia afectiva asociada al déficit colinérgico, y *b)* los agentes colinérgicos mejorarían los déficit atencionales y ejecutivos asociados a la EA que se traduciría en una reducción de la apatía.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA DEMENCIA VASCULAR

Estrategias de prevención

Dentro de los factores de riesgo para la patología vascular isquémica podemos distinguir factores de riesgo modificables y otros que no son modificables como son la edad, el sexo, la raza y la etnia. En la actualidad la mejor manera realizar prevención primaria de la demencia vascular (DV) es evitar la enfermedad cerebrovascular, lo que exige la identificación y control de los factores de riesgo vascular que pudieran ser modificables: hipertensión arterial, fibrilación auricular, tabaquismo, diabetes mellitus, hiperlipidemia, abuso de alcohol y homocisteinemia. Aquí deben incluirse todas las medidas generales (dieta, ejercicio) y de tratamiento farmacológico de los factores de riesgo que son modificables.

Con respecto a la prevención secundaria del ictus atero-trombótico, las medidas a seguir serán antiagregación plaquetaria asociando alternativas quirúrgicas (endarterectomía) cuando existen estenosis de arteria extracraneal carótida mayor del 70%⁴⁹ o alternativamente, en casos seleccionados, técnicas de angioplastia. Para la prevención de recurrencia de ictus cardioembólico hay indicación absoluta de tratamiento con anticoagulantes orales, salvo contraindicaciones, en la fibrilación auricular, estenosis mitral, ante la presencia de trombos en aurícula izquierda, endocarditis no bacteriana, miocardiopatía dilatada y pacientes con prótesis valvular mecánica.

Tratamiento sintomático de los déficit cognoscitivos en la demencia vascular

Se han realizado escasos estudios, destacando los llevados a término con la propentofilina, que es una agente neuroprotector de la glía con resultados contradictorios y poco concluyentes⁵⁰. Lo mismo ha sucedido en los trabajos realizados con otras sustancias: nootropos (oxiracetam, nicergolina, vincamina, naftidrofuril, xantinolnicotinato), ginkgo biloba, nimodipino y otros agentes como la glucosamina, pirritonol y acetyl-L-carnitina^{51,52}. En las demencias mixtas, que son un alto porcentaje de los pacientes con demencia mayores de 80 años⁵³, existen resultados favorables del tratamiento con IACE⁵⁴.

Tratamiento de los SPCD en la demencia vascular

Las directrices expuestas para tratar farmacológicamente los SPCD en la enfermedad de Alzheimer pueden hacerse extensivas a la demencia vascular. Dentro de los fármacos existentes son los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) los antidepresivos de primera elección. Además estos fármacos también son muy eficaces para tratar un fenómeno que se observa con frecuencia en la patología vascular cerebral. Éste se ha denominado con diversos términos (labilidad emocional, incontinencia emocional, emocionalismo, afecto pseudobulbar, llanto y risa patológico, etc.) y se caracteriza con episodios de llanto (más raramente risa) que aparecen de forma brusca, sin pródromos y están fuera del control voluntario normal. Los estudios con técnicas de neuroimagen funcional y la respuesta a los ISRS sugieren una disfunción del sistema serotoninérgico⁵⁵.

Por otra parte, la depresión que se da en el contexto de una enfermedad cerebrovascular subcortical se está conceptualizando como un síndrome asociado a disfunción del haz frontoestriado, caracterizándose por disfunción ejecutiva, enlentecimiento psicomotor, apatía, baja conciencia de enfermedad y limitada ideación depresiva. Este síndrome vinculado al concepto todavía no validado de «depresión vascular» se ha hipotetizado que podría responder al tratamiento con agonistas dopaminérgicos D3 como el pramipexol solos o en combinación con antidepresivos⁵⁶.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

La demencia con cuerpos de Lewy (DCL) se caracteriza por rasgos clínicos nucleares y demencia, fluctuaciones del estado mental, alucinaciones visuales y parkinsonismo. Otras características son las alucinaciones auditivas, delirios y trastornos del comportamiento durante el sueño. El abordar los distintos aspectos sintomáticos de este proceso es complicado dado que fármacos que pueden mejorar unos aspectos pueden agravar otros.

Tratamiento sintomático de los trastornos cognitivos

No está claro el mecanismo de los trastornos cognitivos en la DCL, pero sí hay constancia de una reducción, mayor que en pacientes con enfermedad de Alzheimer, de la actividad neocortical de colina-acetiltransferasa y el déficit colinérgico se extiende además de los núcleos de la base a los núcleos del tronco del encéfalo. Este déficit colinérgico intenso con preservación de los receptores muscarínicos postsinápticos corticales ha suscitado la posibilidad que el tratamiento colinérgico con IACE pueda mejorar la cognición en estos pacientes. Un estudio con rivastigmina⁵⁷ multicéntrico internacional, randomizado, doble ciego contra placebo apoya que este fármaco y posiblemente los otros inhibidores de acetilcolinesterasa mejoran los síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos sin empeorar los trastornos motores en los pacientes con DCL.

Tratamiento de los SPCD en la demencia de cuerpos de Lewy

La principal dificultad para el manejo de la agitación, delirios y alucinaciones es la hipersensibilidad que estos pacientes presentan ante los neurolepticos que puede provocar graves efectos adversos: empeoramiento de la función motora, somnolencia e incluso síntomas del síndrome neuroleptico maligno. Esta hipersensibilidad parece ser por fallo en la regulación de los receptores estriatales D2 en respuesta a antagonistas dopaminérgicos⁵⁸. Por ello deberán evitarse especialmente aquellos neurolepticos con alta afinidad para los receptores D2, como los neurolepticos clásicos y de los neurolepticos atípicos, la risperidona⁵⁹. Por otro lado se ha sugerido que las ilusiones y alucinaciones visuales que contribuyen a las fluctuaciones del estado mental pueden ser debidas al déficit colinérgico y se han aportado datos que los IACE disminuyen la confusión y fluctuaciones, siendo los fármacos de primera elección⁶⁰. Si los síntomas de agitación y delirios persisten, en segundo lugar se aconseja ensayos con fármacos no neurolepticos, como trazadona, valproato y clometiazol. Puede también ensayarse ante la persistencia de alucinaciones, un antagonista serotoninérgico: ondasetrón⁶¹.

Si es imperativo por la situación clínica la utilización de neurolépticos en DCL, teóricamente el fármaco con mejor perfil en pacientes con DCL dada la mayor afinidad para receptores D4 y la poca afinidad para receptores D2 junto a carecer de actividad anticolinérgica, sería la quetiapina. La clozapina y olanzapina tienen el mismo perfil en cuanto a los receptores dopaminérgicos que la quetiapina; pero el empleo de la primera ha dado lugar a cuadros confusionales y empeoramiento de los trastornos de conducta⁶²; mientras con la olanzapina se han obtenido resultados contradictorios: junto a pacientes con una muy buena respuesta terapéutica otros no la toleraron o bien no fue eficaz^{63,64}.

Los trastornos del comportamiento durante el sueño fase REM (*REM Sleep Behavior Disorder*, RBD) es una entidad clínica que ocurre en varios procesos neurodegenerativos; entre éstos, de forma característica en la DCL⁶⁵. EL manejo terapéutico ante este trastorno son bajas dosis de clonazepam y valorar aumentar los agentes colinérgicos.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL (DFT)

El tratamiento psicofarmacológico en este espectro de demencias se basará fundamentalmente en el empleo a dosis elevadas de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, que ha sido el neurotransmisor cuyo déficit se ha documentado de una forma más clara en este tipo de demencias⁶⁶. En el estudio abierto con mayor casuística hasta ahora publicado han demostrado su eficacia significativa, al menos en la mitad de sujetos, en los siguientes síntomas: depresión, compulsiones, desinhibición e hiperfagia por carbohidratos⁶⁷. Otra posibilidad terapéutica no suficientemente explorada es el empleo de tiamina basada en el hallazgo de disminución de difosfato de tiamina en la corteza cerebral de pacientes con DFT y la necesidad de esta sustancia para la síntesis de neurotransmisores⁶⁸. El tratamiento sintomático lo podemos clasificar de acuerdo a los distintos subtipos de DFT descritos, aunque hemos de tener en cuenta la frecuente comorbilidad de síntomas que nos obligará a la utilización de estrategias de utilización de psicofármacos con eficacia sobre distintos síntomas «diana» o bien la combinación sinérgica de varios fármacos.

El tratamiento con agonistas dopaminérgicos en la DFT es controvertido; no obstante, existe alguna publicación que proponen su uso para el tratamiento de los pacientes con apatía severa (subtipo apático) con posible afectación del sistema dopaminérgico y en otras patologías como el daño cerebral postraumático en el cual se ha demostrado la mejoría de los déficit motivacionales y del síndrome disejecutivo con la bromocriptina⁶⁹. Respecto las funciones ejecutivas existen estudios con idaxozan (un agonista selectivo $\alpha 2$ -adrenérgico) que muestra una importante mejoría de la memoria de trabajo en pacientes con DFT⁷⁰.

En este subtipo desinhibido, los frecuentes cuadros maníacos-*like* pueden tratarse fundamentalmente con antiepi-

lépticos clásicos como la carbamazepina o valproato sódico y los de nueva generación: gabapentina, lamotrigina y topiramato. Los trastornos oroalimentarios como la bulimia o la hiperfagia responden a los ISRS a elevadas dosis, en particular a la fluoxetina por su mayor acción sobre el control de la ingesta al actuar sobre los receptores 5-HT_{2c}. El síndrome de Klüver-Bucy puede responder a los ISRS a dosis elevadas solos o en combinación con los fármacos reseñados anteriormente: trazodone, anticomociales y neurolépticos atípicos⁷¹. Cuando se asocia a hipersexualidad o conductas sexuales inapropiadas se debe asociar fármacos como el leuprolide⁷². El betabloqueante propranolol también se ha descrito que inhibe la conducta impulsiva tras la lesión orbitofrontal y puede usarse para disminuir la agitación y la conducta agresiva en la demencia, pero puede producir bradicardia e hipotensión⁷³.

Para los fenómenos de naturaleza obsesivo-compulsiva, estereotipada o ritualista (subtipo estereotipado) se deben emplear fármacos de acción serotoninérgica como los ISRS del tipo de la sertralina o de la fluvoxamina. En caso de no respuesta puede utilizarse la clorimipramina debido a que en las demencias frontotemporales la contraindicación de los antidepresivos heterocíclicos por su efecto anticolinérgico, como sucede en la enfermedad de Alzheimer, es relativa ya que en las mismas no se produce afectación del sistema colinérgico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bartus RT, Dean RI, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982;217:408-17.
2. Birks JS, Melzer D, Beppu H. Donepezil for mild and moderate Alzheimer's disease (Cochrane review). En: Cochrane Library, Issue 2, Oxford: Update Software, 2001.
3. Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease (Cochrane review). En: Cochrane Library, Issue 4, Oxford: Update Software, 2001.
4. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Leni JR, Rogers SL, Perdomo CA, et al. «312» Study Group. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001;14:481-8.
5. Cummings JL. Treatment of Alzheimer's disease. *Clinical Cornerstone* 2001;3:27-39.
6. Cummings JL. Cholinesterase inhibitors: a new class of psychotropic agents. *Am J Psychiatry* 2000;157:4-15.
7. Leber P. Guidelines for the clinical evaluation of antidementia drugs. Washington: Food & Drug Administration, 1990.
8. Sourial R, Cusker J, Cole M, Abrahamowicz M. Agitación in demented patients in an acute care hospital: prevalence, disruptiveness and staff burden. *Int Psychogeriatr* 2001;13:183-98.
9. Lindemayer JP. The pathophysiology of agitation. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl. 14):5-10.
10. Alexopoulos GS, Silver JM, Kahn DA. Treatment of agitation in older persons with dementia. *Postgrad Med* 1998;4:1-8.
11. Paulsen JS, Salmon DP, Thal LJ, Romero BS, Weisstein-Jenkins C, Galasko D, et al. Incidence of and risk factors for hallucinations

- and delusions in patients with probable AD. *Neurology* 2000; 54:1965-71.
12. Wilson RS, Gilley DW, Bennet DA, Beckett LA, Evans DA. Hallucinations, delusions and cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:172-7.
 13. Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry* 1990;157:72-6.
 14. Cummings J, Victoroff J. Non-cognitive neuropsychiatric syndromes in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Neuropsychol Behav Neurol* 1990;3:140-53.
 15. Katz IR, Jeste DJ, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999;60:107-15.
 16. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999;53:946-55.
 17. Tune J. Risperidone for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *J Clin Psychiatry* 2001;62;(Suppl. 21): 29-32.
 18. Kennedy JS, Zagar A, Bymaster F, Nomikos PT, Trzepacz T, Gilmore JA, et al. The central cholinergic system profile of olanzapine compared with placebo in Alzheimer's disease. *Int J Geriatric Psychiatry* 2001;16:S24-32.
 19. Street JS, Clark WS, Gannon KS. Olanzapine treatment of psychosis and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:968-76.
 20. Friedman JH, Factor SA. Atypical antipsychotics in the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2000;15: 201-11.
 21. Juncos JL, Evatt ML, Jewa RT. Long-term effects of quetiapine fumarate in parkinsonism complicated by psychosis. *Neurology* 1998;50:50-71
 22. Mentis MJ, Weinstein EA, Horwitz B, McIntosh AR, Pietrini P. Abnormal brain glucose metabolism in the delusional misidentification syndromes: a positron emission tomography study in Alzheimer disease. *Biol Psychiatry* 1995;38:438-49.
 23. Migliorelli R, Tenson A, Sabe L, Petracchi M, Leiguarda R, Starkstein S. Prevalence and correlates of dystimia and major depression among patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1995;152:37-44.
 24. Cervilla Ballesteros JA. Trastornos depresivos. En: Agüera L, Martín M, Cervilla J, editores. *Psiquiatría geriátrica*. Barcelona: Masson, 2002; p. 333-60.
 25. Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K. A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Act Psychiatr Scand* 1992;86:138-45.
 26. Lyketsos GC, Sheppard JM, Steele CD, Kopunek S, Steinberg M, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of sertraline in the treatment of depression complicating Alzheimer's disease: initial results from the depression in Alzheimer's disease study. *Am J Psychiatry* 2000;57: 1686-9.
 27. Weintraub D. Nortriptyline in geriatric depression resistant to serotonin reuptake inhibitors: case series. *J Geriatric Psychiatry Neurol* 2001;14:28-32.
 28. Stahl SM. *Psicofarmacología esencial de la depresión y trastorno bipolar*. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2001.
 29. Karlsson I, Godderis J, De Mendoca Lima CA, Nygaard H, Simanyi M, Taal M, et al. 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. *Int J Geriatric Psychiatry* 2000;15:295-305.
 30. Rao V, Lyketsos CG. The benefits and risk of ECT for patients with primary dementia who also suffer from depression. *Int J Geriatric Psychiatry* 2000;15:729-35.
 31. Ferretti L, McCurry SM, Logsdon R, Gibbons L, Teri L. Anxiety and Alzheimer's disease. *J Geriatric Psychiatry Neurol* 2001;14: 52-6.
 32. Devanand DP. Behavioral complications and their treatment in Alzheimer's disease. *Geriatrics* 1997;52(Suppl. 2): S37-40.
 33. Ramadan FH, Naughton BJ, Bassanelli G. Treatment of verbal agitation with a selective serotonin reuptake inhibitor. *J Geriatric Psychiatry Neurol* 2000;13:56-9.
 34. Lebert F, Pasquier F, Petit H. Behavioral effects of trazodone in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 1994;55:536-8.
 35. Mintzer J, Faison W, Street JS, Sutton VK, Breier A. Olanzapine in the treatment of anxiety symptoms due to Alzheimer's disease: a post hoc analysis. In *J Geriatric Psychiatry* 2001;16:S71-7.
 36. McCurry SM, Logsdon RG, Teri L, Gibbons LE, Kukull WA. Characteristics of sleep disturbances in community-dwelling Alzheimer's disease patients. *J Geriatric Psychiatry Neurol* 1999; 12:53-9.
 37. Volicer L, Harper D, Manning BC, Goldstein R, Satlin A. Sundowning and circadian rhythms in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2001;158:704-11.
 38. Van Someren EJ, Kessler A, Mirmiran M, Swaab DF. Indirect bright light improves circadian rest-activity rhythm disturbances in demented patients. *Biol Psychiatry* 1997;41:955-63.
 39. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, Cox C, Patel S, Jakimovich L, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998;155:54-61.
 40. Porsteinsson AP, Tariot PN, Erb R. Divalproate sodium for the agitation in the dementia, estudio controlado con placebo. *Am J Geriatric Psychiatry* 2001;3:252-61.
 41. Hawkins JW, Tinklenberg JR, Sheik JI, Peyser CE, Yesavage JA. Revisión retrospectiva de la gabapentina para el tratamiento del comportamiento agresivo y agitado en pacientes con demencia. *Am J Geriatric Psychiatry* 2001;2:138-42.
 42. Cooper A. Medroxyprogesterone acetate (MPA) treatment of sexual acting out in men suffering from dementia. *J Clin Psychiatry* 1987;48:368-70.
 43. Lawlor B, Ni Bhrianin S. Psychosis and behavioural symptoms of dementia: defining the role of neuroleptic interventions. *Int J Geriatric Psychiatry* 2001;16(Suppl. 1): S2-6.
 44. Herrmann N, Lancrot K, Myszak M. Effectiveness of gabapentin for the treatment of behavioral disorders in dementia. *J Clin Psychopharm* 2000;20:90-3.
 45. Hope T, Keene J, McShane RH, Fairburn CG, Gedling K, Jacoby R. Wandering in dementia: a longitudinal study. *Int Psychogeriatr* 2001;13:137-48.

46. Folstein MF. Differential diagnosis of dementia. The clinical process. *Psychiatric Clin North Am* 1997;20:45-57.
47. Rosler M, Retz W, Retz-Junginger P, Dennler HJ. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. *Behav Neurology* 1998/1999;11:211-6.
48. Starkstein SE, Petracca G, Chemerinski E, Kremer J. Syndromic validity of apathy in Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 2001;158:872-7.
49. Barnett HJM, Taylor DW, Eliasziw M. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. *NEJM* 1998;339:1415-30.
50. European Pentoxifylline Multi-infarct Dementia study. *Eur Neurol* 1996;36:315-21.
51. Lopez-Arrieta JM, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001.
52. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dubinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001;56:1154-66.
53. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun Study. *JAMA* 1997;277:813-7.
54. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G. Rivastigmina in subcortical vascular dementia: a comparison trial on efficacy and tolerability for 12 months follow-up. *Eur J Neurol* 2001;8:361-2.
55. Mukand J, Kaplan M, Senno RG, Bishop DS. Pathological crying and laughing: treatment with sertraline. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:1309-11.
56. Alexopoulos GS. El síndrome depresión-disfunción ejecutiva en la edad avanzada. ¿Un objetivo específico de los agonistas D3? *Am J Geriatric Psychiatry* 2001;2:214-22.
57. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre K, Wesnes K, Anad R, et al. Eficacia de rivastigmina en la demencia con cuerpos de Lewy: estudio internacional, controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado. *Lancet* 2000;356:2031-6.
58. McKeith I, Fairbairn A, Perry R, Thompson P, Perry E. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of the Lewy body type. *BMJ* 1992;305:673-8.
59. McKeith IG, Ballard CG, Harrison RWS. Neuroleptic sensitivity to risperidone in Lewy body dementia. *Lancet* 1995;346:699.
60. Zesiewicz TA, Baker MJ, Dunne PB, Hauser RA. Diffuse lewy body disease. *Curr Treat Options Neurol* 2001;3:507-8.
61. Zoldan J, Friedberg G, Livneh M, Melamed E. Psychosis in advanced Parkinson's disease: treatment with ondasetron, a 5 HT3 receptor antagonist. *Neurology* 1995;45:1305-8.
62. Burke WJ, Pfeiffer RF, McComb RD. Neuroleptic sensitivity to clozapine in dementia with Lewy bodies. *J Neuropsychiatry Clin Neuros* 1998;10:227-9.
63. Walker Z, Grace J, Overshot R. Olzapine in dementia with Lewy bodies: a clinical study. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:459-66.
64. Cummings JL, Street J, Masterman D, Scott Clark W. Efficacy of olanzapine in the treatment of psychosis in dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002;13:67-73.
65. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease. *Sleep* 1999;22:S72.
66. Pery RJ, Miller BL. Behavior and treatment in frontotemporal dementia. *Neurology* 2001;56(Suppl. 4):S46-51.
67. Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, Darby AL. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1997;58:212-6.
68. Bettendorff L, Mastrogiacomo F Wins P, Kish SJ. Low thiamine diphosphate levels in brains of patients with frontal lobe degeneration of the non-Alzheimer's type. *J Neurochem* 1997;69:2005-10.
69. McDowell S, Whyte J, D'Esposito M. Differential effect of dopaminergic agonist on prefrontal function in traumatic brain injury patients. *Brain* 1998;121:1155-64.
70. Coull JT, Sahakian BJ, Hodges JR. The alfa-2 antagonist idaxozan remedies certain attentional and executive dysfunction in patients with dementia of frontal lobe type. *Psychopharmacology* 1996;123:239-49.
71. Slaughter J, Bobo W, Childers MK. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment of post-traumatic Klüver-Bucy syndrome. *Brain Inj* 1999;13:59-62.
72. Ott BR. Leuprolide treatment of sexual agresión in a patient with dementia and the Klüver-Bucy syndrome. *Clin Neuropharmacol* 1995;18:443-7.
73. Shankle WR, Nielson KA, Cotman CW. Low-dose propranolol reduce aggression and agitation resembling that associated with orbitofrontal dysfunction in elderly demented patients. *Azheim Dis Assoc Disord* 1995;9:233-7.