

Guía práctica

Síntomas Conductuales y Psiquiátricos en la Enfermedad de Alzheimer para el Consultorio General

Editores: Dr. Julián Bustin
Dr. Pablo Richly

Síntomas Conductuales y Psiquiátricos en la Enfermedad de Alzheimer para el Consultorio General

Clínica de Memoria INECO e Instituto de Neurociencias
de la Fundación Favaloro

Dr. Pablo Abdulhamid

Médico Psiquiatra. Staff del Departamento de Psiquiatría y Neuropsiquiatría, INECO. Médico de Planta del Hospital Parmenio Piñero.

Dr. Julián Bustin

Jefe de la Clínica de Gerontopsiquiatría, INECO. Profesor Adjunto del Departamento de Neurociencias de la Universidad Favaloro. Miembro del Colegio Real de Psiquiatras.

Dra. Corina Christie

Médica Neuróloga. Staff de Neurología Cognitiva, Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro.

Dr. Daniel Martínez

Staff del Departamento de Neuropsiquiatría, INECO. Jefe del Servicio de Geriatría del Hospital Militar Central. Secretario, Comité Latinoamericano y del Caribe de la International Association of Gerontology and Geriatrics.

Dr. Santiago O'Neill

Médico Neurólogo. Jefe de la Clínica de Memoria y de Neurología Cognitiva del Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro.

Dra. Noelia Pontello

Médica Neuróloga. Staff del Departamento de Neuropsiquiatría, INECO. Staff de Neurología Cognitiva, Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro.

Dra. Mariangeles Pose

Médica Psiquiatra. Staff del Departamento de Neuropsiquiatría, INECO. Coordinadora de la Clínica de Demencia Frontotemporal, INECO.

Dr. Pablo Richly

Jefe de la Clínica de Memoria, INECO. Director del Curso de Posgrado en Neuropsiquiatría, Neurología Cognitiva y Demencias de la Facultad de Posgrado-Universidad Favaloro.

Prólogo

Es realmente un gran placer para mí escribir el prólogo de esta guía editada por los doctores Julián Bustin y Pablo Richly. Esta es una excelente ayuda práctica, tanto para el médico generalista, especialista o para los profesionales de la salud que tratan diariamente a pacientes con demencia. Los autores han hecho una gran labor en la descripción de los diferentes aspectos del comportamiento que vemos en las demencias. Cada capítulo está organizado de forma didáctica, lo que permite acceder a la información esencial en forma rápida.

Las demencias pueden aparecer en individuos en la edad media de la vida pero las vemos con mayor frecuencia en el adulto mayor, en especial a la enfermedad de Alzheimer. Estudios epidemiológicos han mostrado que hasta el 50% de la población mayor de 85 años de edad tiene demencia y la enfermedad de Alzheimer constituye hasta un 85% de las mismas. De acuerdo a la Alzheimer's Association de los Estados Unidos, se diagnostica un nuevo caso de demencia cada 7 segundos en el mundo y esta tendencia va en aumento a medida que se alarga la expectativa de vida de las diferentes poblaciones. Además de los síntomas cognoscitivos, los pacientes con la enfermedad de Alzheimer, por lo general manifiestan síndromes conductuales, desde una apatía ligera a trastornos severos del comportamiento como son la psicosis, la agitación psicomotriz o las agresiones verbales o físicas. Estos síntomas son más frecuentes a medida que progresa la enfermedad pero pueden aparecer en estadios tempranos y son devastadores para los cuidadores y sobre todo para la sociedad en general, ya que llevan a un incremento en el uso de los recursos de los sistemas de salud.

Uno de los capítulos más relevantes de esta guía está relacionado con la depresión. Los síntomas relacionados con los trastornos del afecto son muy comunes en las demencias y en algunos casos pueden llegar a manifestarse como una depresión mayor. A veces, esto es lo que motiva la primera consulta al médico clínico y por lo tanto es un aspecto que hay que tener en cuenta, ya que por debajo de un síndrome depresivo se puede esconder un proceso neurodegenerativo. También es importante destacar que “a veces” puede existir un síndrome demencial asociado a la depresión, el cual desaparece cuando la depresión es tratada. Los aspectos farmacológicos y no farmacológicos para tratar los síntomas depresivos están excelentemente sintetizados en esta guía. La aparición en esta última década de nuevos psicofármacos que mejoran los síntomas psiquiátricos y mantienen la calidad de vida de estos pacientes ha sido un gran paso hacia adelante en este campo.

Esta guía sintetiza en forma didáctica los mayores procesos conductuales en pacientes con demencia. También nos brinda en forma resumida y clara las intervenciones terapéuticas disponibles para tratar a estos pacientes. No me cabe ninguna duda que tanto médicos como enfermeros, terapeutas ocupacionales, neuropsicólogos, kinesiólogos y fonoaudiólogos que trabajan con pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer encontrarán una gran ayuda en esta guía.

Oscar L. Lopez, MD

Director, Alzheimer’s Disease Research Center

Jefe de la División de Neurología Cognitiva y del Comportamiento
Universidad de Pittsburgh, Pennsylvania.



Es nuevamente un honor poder prologar otra obra de los doctores Julián Bustin y Pablo Richly. En este importante libro han logrado transmitir de forma breve y sencilla cómo debe ser el abordaje de uno de los problemas más desafiantes en la atención de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer: los síntomas psiquiátricos y conductuales.

Esto es particularmente relevante para la actualidad de nuestro país debido a que la enfermedad de Alzheimer es una epidemia en franco crecimiento, estimándose que la cantidad de personas que la padecen aumentará exponencialmente. En este contexto se torna imprescindible que el médico de atención primaria juegue un rol cada vez más importante en el diagnóstico y tratamiento de esta patología. Estoy convencido que la presente guía será de gran ayuda para lograr este objetivo en el cual estamos todos comprometidos.

Otro mérito de este libro es transmitir la importancia del trabajo interdisciplinario poniendo énfasis en los tratamientos no farmacológicos que caracterizan a la Clínica de Memoria de INECO; donde la psiquiatría, la neurología, la geriatría, la neuropsicología, la terapia ocupacional, la fonoaudiología, la kinesiología, la musicoterapia y otras terapias basadas en el arte interactúan de manera integrada para ofrecer una mejor calidad de vida a los pacientes y sus familias.

Las limitaciones observadas a la hora de analizar la evidencia disponible para tratar los trastornos conductuales y psiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer también marcan la importancia de las investigaciones originales que se están llevando a cabo en nuestro país para lograr una mejor detección y tratamientos más eficaces.

Este libro logra explicar con claridad cómo arribar a una adecuada identificación de los síntomas conductuales de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer y además brinda información práctica

sobre las mejores estrategias terapéuticas disponibles. Estoy convencido que los profesionales de la salud considerarán de gran utilidad esta Guía Práctica de Síntomas Conductuales y Psiquiátricos en la Enfermedad de Alzheimer para el Consultorio General en su práctica cotidiana.

Dr. Facundo Manes

Director de INECO y del Instituto de Neurociencias de la Fundación Favaloro. Profesor de Neurología y Neurociencias Cognitivas de la Universidad Favaloro. Profesor de Psicología Experimental. University of South Carolina. USA Consultor en Neuroimágenes y Neuropsicología. Cognition and Brain Sciences Unit. Medical Research Council. Cambridge. Inglaterra. Presidente del Grupo de Investigación en Neurología Cognitiva de la World Federation of Neurology.

Agradecimientos

Queremos agradecer a nuestras familias que hacen que todo tenga sentido.

A INECO, donde todos somos INECO.

A todos los que nos han enseñado.

A nuestros amigos.



Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un trastorno neurodegenerativo cerebral crónico que afecta en forma progresiva las funciones cognitivas (por ejemplo: memoria, lenguaje, etc.), la conducta e impacta en la vida diaria de los pacientes y sus familias. La EA no es parte del envejecimiento normal aunque la edad es su principal factor de riesgo. Hasta ahora no ha sido identificado un único factor como la causa de la EA, pero estudios anatomopatológicos demuestran que se relaciona con la presencia de placas seniles de beta-amiloide y ovillos neurofibrilares de proteína tau en el cerebro.

La EA continúa siendo la causa más frecuente de demencia, representando hasta un 70% de los casos en mayores de 65 años. La misma afecta a una de cada ocho personas de más de 65 años y a casi la mitad de las mayores de 85 años. Este año habrá más de 35 millones de personas con demencia en el mundo. Dado el envejecimiento estimado en la población mundial, esta cifra se duplicará cada 20 años llegando a 65,7 millones en el año 2030 y a 115,4 millones en el año 2050. Sus efectos, como sucede dramáticamente con cada epidemia, tendrá un impacto mayor en los países de bajos y medianos ingresos con respecto a los países desarrollados: mientras que en 2010, el 57,7% de todas las personas con demencia se corresponde a los países de bajos y medianos ingresos, en 2050 la proporción se extenderá a un 70,5%.

Uno de los grandes desafíos en la EA es el manejo adecuado de los síntomas psiquiátricos y conductuales asociados a la demencia (SCPD). La International Psychogeriatric Association los define a estos síntomas como una distorsión de la percepción, del contenido del pensamiento, del estado de ánimo o la conducta que a menudo se presentan en pacientes con demencia. Los SCPD pueden estar presentes en cualquier momento de la EA e incluso pueden presentarse como el primer síntoma de la misma. También constituyen la primera causa de internación y provocan los índices más elevados de estrés en familiares y cuidadores. A tal punto, los SCPD han cobrado una relevancia en la EA que los más recientes criterios diagnósticos del National Institute on Aging and the Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease, publicadas por McKahn y colaboradores en el 2011, proponen a los síntomas psiquiátricos y conductuales como uno de los criterios diagnóstico y no sólo como un síntoma de las demencias.

Dada la frecuencia e importancia de los SCPD es que desarrollamos esta guía, con el fin de poder brindar una herramienta práctica y útil para el consultorio general. El trabajar interdisciplinariamente en los distintos niveles de la salud nos permitirá afrontar no solamente las implicancias emocionales de esta enfermedad, sino también los costos económicos para nuestra sociedad. Con este objetivo, decidimos escribir este manual de fácil uso en el cual cada capítulo cuenta con referencias visuales, numerosos cuadros, gráficos, textos breves y una estructura uniforme en todos los capítulos. Esto último permite al médico y profesional de la salud buscar rápidamente cualquier información que resulte necesaria sobre alguno de los SCPD en un período corto de tiempo. Inclusive, está diseñado para ser utilizado durante la misma consulta o en el pase de sala.

Estructura de los capítulos:



Definición



Epidemiología



Impacto



Factores de riesgo



Fisiopatología



Presentación clínica



Criterios diagnósticos



Escalas



Diagnósticos diferenciales



Evaluación



Tratamiento



Resumen

Esperamos que este manual ayude a mejorar la adecuada detección de los diversos trastornos psiquiátricos y conductuales de la EA facilitando el manejo diario de esta compleja y cada día más frecuente patología.

Los editores

Índice

Depresión en la enfermedad de Alzheimer .13
Dr. Julián Bustin y Dr. Pablo Richly

Apatía en la enfermedad de Alzheimer .31
Dr. Santiago O'Neill

Síntomas psicóticos en la enfermedad de Alzheimer .51
Dra. Mariangeles Pose

Agitación/Agresividad en la enfermedad de Alzheimer .69
Dr. Pablo Abdulhamid y Dra. Mariangeles Pose

Trastornos del sueño en la enfermedad de Alzheimer .87
Dra. Corina Christie y Dra. Noelia Pontello

Síndrome confusional o delirium: El principal diagnóstico diferencial .113
Dr. Daniel Martínez

Apéndice 1 Psicofármacos utilizados en los síntomas conductuales y psiquiátricos de la enfermedad de Alzheimer.

Capítulo 1

Depresión en la enfermedad de Alzheimer

Dr. Julián Bustin
Dr. Pablo Richly



Definición

La depresión es una alteración patológica del estado de ánimo que se caracteriza por la presencia de marcada tristeza o dificultad para sentir placer y se acompaña de un grupo de síntomas cognitivos, conductuales y vegetativos. Estos síntomas se presentan de forma significativa y persistente, de modo que interfieren con la vida cotidiana de la persona produciendo un deterioro en relación al funcionamiento previo.



Epidemiología

La depresión se presenta de forma frecuente en la demencia tipo Alzheimer, incluso desde las etapas más tempranas de la enfermedad ⁽¹⁾ aunque no tan frecuentemente como en la demencia vascular ⁽²⁾.

Los pacientes con demencia tienen mayor probabilidad de presentar depresión que los controles ⁽³⁾. Existe una gran variabilidad en las estimaciones de la prevalencia (0-87%) ⁽⁴⁾ debido a la utilización de diferentes criterios, escalas o métodos diagnósticos, así como poblaciones estudiadas.

En un trabajo de Vilalta-Franch y colaboradores se observó que en un mismo grupo de pacientes con demencia tipo Alzheimer, la prevalencia de depresión era francamente diferente de acuerdo al criterio diagnóstico utilizado: ICD-10 4,9%, CAMDEX criteria 9,8%, DSM-IV 13,4%, Provisional Diagnostic Criteria for Depression of Alzheimer's Disease 27,4% y Neuropsychiatric Inventory (NPI) depression subscale 43,7%. ^(5,6).

Impacto de la depresión

La relevancia de detectar este cuadro se debe a que los pacientes con demencia y depresión presentarían un mayor padecimiento subjetivo y riesgo suicida por el impacto de los síntomas afectivos. La comorbilidad entre ambos cuadros se asocia a:

- . Mayor afectación de la funcionalidad en las actividades de la vida diaria ^(7,8,9,21,22,23).
- . Mayor frecuencia de institucionalización ⁽⁷⁾.
- . Mayor mortalidad ⁽¹⁰⁾.
- . Peor calidad de vida ⁽¹¹⁾.
- . Deterioro cognitivo más rápido ⁽¹¹⁾.
- . Mayor sobrecarga en los cuidadores ⁽¹²⁾.

Factores de riesgo ⁽¹⁴⁾

- . Viudez.
- . Sexo femenino.
- . Duelo reciente.
- . Eventos estresantes.
- . Falta de soporte social.
- . Enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.
- . Enfermedades crónicas.
- . Dolor.
- . Antecedentes familiares de trastornos afectivos.

Fisiopatología

Se han planteado al menos cuatro subtipos etiológicos de cuadros depresivos en el marco de la demencia tipo Alzheimer:

- . Reacción emocional a los déficits ⁽²⁹⁾.
- . Recurrencia de un cuadro depresivo de comienzo temprano.
- . Depresión asociada a la enfermedad cerebrovascular.
- . Depresión asociada al proceso neurodegenerativo.

Los principales neurotransmisores involucrados son la serotonina, la noradrenalina y la dopamina. También hay ciertos fármacos comúnmente utilizados en adultos mayores que pueden ocasionar depresión per se.

Presentación clínica

La presentación clínica de la depresión en los pacientes que padecen enfermedad de Alzheimer es similar a la de los controles, aunque puede ser menos severa y presentarse con mayores quejas somáticas ⁽¹⁵⁾. En el siguiente cuadro se pueden ver los síntomas clásicos de la depresión:



En estadios más severos de la enfermedad de Alzheimer suele ser más difícil poder determinar el ánimo depresivo o la anhedonia del interrogatorio del paciente. El profesional deberá guiarse por la información que puedan brindar los familiares y cuidadores sobre su estado anímico así como de otros cambios conductuales sugestivos de depresión.

Criterios diagnósticos

Se han propuesto también criterios de depresión específicos para la enfermedad de Alzheimer como el NIMH Provisional Diagnostic Criteria for Depression of Alzheimer's Disease ⁽¹⁶⁾:

- A.** Tres o más de los siguientes síntomas del criterio C han estado presentes por al menos un periodo de 2 semanas y representan un cambio respecto al estado previo del paciente.
-
- B.** No se incluyen aquellos síntomas que al juicio clínico se deban claramente a otros problemas de salud que no estén relacionados con la enfermedad de Alzheimer o sean el resultado de síntomas asociados a la demencia pero no relacionados al ánimo. (ej.: pérdida de peso por trastornos de la deglución)
-
- C.**
1. Ánimo depresivo. (ej.: tristeza, desesperanza, llanto)
 2. Disminución del afecto positivo o disfrute en respuesta al contacto social o actividades cotidianas.
 3. Aumento o disminución del apetito.
 4. Aumento o disminución del sueño.
 5. Retardo o agitación psicomotriz.
 6. Fatiga o pérdida de energía.
 7. Ideas de inutilidad, culpa o desesperanza.
 8. Disminución de la capacidad para pensar, tomar decisiones o concentrarse.
 9. Pensamientos recurrentes de muerte, ideación o tentativa de suicidio.
 10. Retracción o aislamiento social.
 11. Irritabilidad.
- Los síntomas descritos en 1 ó 2 deben estar presentes
-
- D.** Se cumplen los criterios de demencia tipo Alzheimer (DSM-IV-TR). Los síntomas no se explican por otro trastorno psiquiátrico como Trastorno depresivo mayor, Trastorno bipolar, Duelo, Esquizofrenia, Trastorno esquizoafectivo, Psicosis asociada a la enfermedad de Alzheimer, Trastorno de ansiedad o Trastorno por abuso de sustancias.
- Los síntomas no se deben al efecto de tóxicos o sustancias (ej.: alcohol, drogas o fármacos).
- Los síntomas provocan malestar significativo e interfieren con el funcionamiento del sujeto.

Escalas

Numerosas escalas se han utilizado para detectar síntomas depresivos en la demencia. Podemos clasificar estas escalas en tres grupos:

Escalas de depresión para población general	<ul style="list-style-type: none">. Beck Depression Inventory (BDI). Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). Geriatric Depression Scale (GDS). Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D). Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Zung Self-Rating Depression Scale
Escalas de síntomas neuropsiquiátricos en demencia	<ul style="list-style-type: none">. Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD). Neuropsychiatric Inventory (NPI). Behavior Rating Scale for Dementia (CERAD-BRSD). Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's Disease (CUSPAD). Dementia Signs and Symptoms Scale (DSS)
Escalas de depresión en demencia	<ul style="list-style-type: none">. Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD). Dementia Mood Assessment Scale (DMAS)

La escala más utilizada es la Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) ⁽¹⁷⁾. Con esta escala se obtiene información mediante una entrevista semiestructurada al paciente y al informante sobre los síntomas depresivos observados la semana previa a la evaluación. Se puntúan 19 ítems de 0 (ausente) a 3 (severo) y se descartan aquellos síntomas que pueden ser explicados por enfermedad médica. Su duración es de aproximadamente 20 minutos. Los puntajes menores se asocian con la ausencia de síntomas depresivos significativos mientras que aquellos mayores a 12 son sugerentes de depresión. Valores superiores a 18 puntos indican la presencia de un cuadro depresivo.

Es importante tener en cuenta que los pacientes pueden tener una conciencia reducida de los síntomas, por lo cual los puntajes obtenidos en las escalas autoadministradas pueden ser menores a los evaluados por un observador. Por otra parte, el estado anímico o la sobrecarga de los cuidadores o familiares puede influir en su percepción de los síntomas depresivos presentados por los pacientes pudiendo sobreestimar los síntomas en las escalas informadas por terceros.

Debido a la posibilidad de hallar una discrepancia respecto a los puntajes obtenidos en escalas dirigidas a pacientes respecto de aquellas dirigidas a terceros es importante proceder de tal manera de poder integrar la información de ambas fuentes ⁽¹⁸⁾. Es por ello que el médico debe contrastar su observación clínica con la información obtenida del paciente y los informantes.

Interrelación entre la depresión y la demencia

De acuerdo al enfoque con el que se la aborde, se podría considerar a la depresión como un factor de riesgo, un pródromo, una consecuencia o un diagnóstico diferencial de la demencia. Analizaremos la evidencia que sostiene cada una de estas hipótesis.

Depresión como factor de riesgo de la demencia:

Algunos trabajos han encontrado un riesgo aumentado de padecer demencia en pacientes con antecedentes de depresión, principalmente en los cuadros depresivos de comienzo tardío ^(19,20). Este efecto sería más marcado en los casos de depresión recurrente ⁽²¹⁾. Una posible explicación es el efecto catalizador del proceso inflamatorio asociado a la depresión de comienzo tardío sobre el proceso patológico de la demencia, principalmente la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular ⁽²²⁾.

Depresión como pródromo de la demencia:

Cada vez tiene más relevancia la hipótesis de que los síntomas depresivos pueden ser manifestación del comienzo de la presentación clínica de la demencia ⁽²³⁾. Algunos autores plantean que la depresión de comienzo tardío, el deterioro cognitivo leve y la demencia serían parte de un posible continuum ⁽²⁴⁾. Esto es más evidente en la demencia Vascolar que en la enfermedad de Alzheimer ⁽²⁵⁾. Hasta un 50% de los pacientes diagnosticados con la enfermedad de Alzheimer tienen presencia significativa de patología cerebrovascular que pueden ser una de las explicaciones de esta interacción entre la depresión y la enfermedad de Alzheimer por los mecanismos asociados a la “depresión vascular” ^(26,8). La evidente interacción a nivel neuropatológico de la depresión y la enfermedad de Alzheimer también se manifiesta con la mayor presencia de placas amiloideas y ovillos neurofibrilares en los hipocampos de los pacientes con enfermedad de Alzheimer con antecedentes de depresión, principalmente en aquellos que presentaban depresión al momento del diagnóstico de la demencia ⁽²⁹⁾. Estos hallazgos han llevado a investigar un particular subtipo de depresión que podría representar esta transición a la demencia: la depresión amiloidea ⁽³⁰⁾. En este cuadro se evidencian biomarcadores de depósitos de proteína beta-amiloide (ej.: niveles bajos de Aβ 42 en líquido cefalorraquídeo) y un mayor deterioro cognitivo que en otros pacientes deprimidos.

Depresión secundaria a la demencia:

Algunos autores han encontrado que pacientes con demencia deprimidos o con antecedentes de depresión tienen mayores cambios neurodegenerativos que aquellos que no se han deprimido ⁽³¹⁾. Es por estos motivos, que se ha propuesto la hipótesis de que la depresión podría ser secundaria a anormalidades en la neurotransmisión propias de estos cuadros ^(32,5). Sin embargo, algunos trabajos muestran que la depresión de comienzo tardío no siempre ha sido claramente relacionada con la patología de la enfermedad de Alzheimer ⁽³⁶⁾.

Depresión como diagnóstico diferencial de la demencia:

La pseudodemencia depresiva o deterioro cognitivo asociado a la depresión no figura como diagnóstico en las clasificaciones psiquiátricas más utilizadas internacionalmente como el DSM- IV-TR ⁽³⁷⁾ y la CIE-10 ⁽³⁸⁾. Sin embargo, el término es de uso frecuente y relevante en la práctica clínica. Se entiende a la pseudodemencia depresiva como un trastorno depresivo mayor en el cual el deterioro cognitivo subjetivo y/u objetivo representa el principal motivo de consulta, pudiendo éste ser interpretado erróneamente como un cuadro demencial. Actualmente se prefiere el término “Síndrome demencial asociado a la depresión” ⁽³⁹⁾. Generalmente tiene un comienzo subagudo, evoluciona rápidamente y el impacto funcional es desproporcionado en relación a la alteración cognitiva ⁽⁴⁰⁾. Los siguientes signos y síntomas nos orientan hacia el diagnóstico ^(41,3):

Entrevista	Quejas reiteradas de problemas mnésicos o somáticos. Quejas reiteradas sobre el desempeño personal. Enlentecimiento psicomotor. Cumple criterios diagnósticos de trastorno depresivo mayor.
Screening o evaluación cognitiva	Perfil cognitivo disejecutivo. Enlentecimiento en el procesamiento de la información. Inconsistencia en la performance cognitiva a lo largo de la evaluación. Buen desempeño en la fase de reconocimiento en pruebas de memoria.
Neuroimágenes	Sin atrofia hipocámpica o atrofia leve. Sin atrofia cortical generalizada o atrofia leve.

El tratamiento antidepresivo puede generar una mejoría del cuadro con una remisión del deterioro cognitivo, por lo cual se la considera una “demencia secundaria reversible”. Los pacientes que presentan esta “demencia reversible” tienen un mayor riesgo de evolucionar a una “demencia primaria o irreversible” que aquellos que presentan solamente un cuadro depresivo sin impacto cognitivo tan marcado ⁽⁴⁴⁾. Esto nos llevaría nuevamente a la hipótesis de que la depresión de comienzo tardío y la demencia pueden ser procesos íntimamente relacionados ⁽⁴⁵⁾.



Diagnóstico diferencial

. Tanto la apatía como el afecto patológico pueden coexistir con la depresión o confundirse con esta.

Apatía:

La apatía es un síntoma muy frecuente en la enfermedad de Alzheimer (61-92% de los pacientes) que suele presentarse tempranamente y persiste a lo largo del curso de la enfermedad ⁽⁴⁶⁾. Se presenta como una pérdida de la motivación o interés que se evidencia principalmente en las cogniciones o conductas dirigidas a metas con una consecuente reducción de la actividad, principalmente espontánea. También se evidencia indiferencia y una respuesta emocional reducida. Es importante tener en cuenta qué síntomas son compartidos por la depresión de aquellos que no lo son, para poder hacer un adecuado diagnóstico diferencial.

Síntomas indicativos de apatía	Síntomas compartidos	Síntomas indicativos de depresión
<ul style="list-style-type: none">. Respuesta emocional reducida.. Indiferencia.. Sociabilidad reducida.. Iniciativa reducida.	<ul style="list-style-type: none">. Interés disminuido.. Retardo psicomotor.. Fatiga/hipersomnia.. Bajo insight.	<ul style="list-style-type: none">. Disforia.. Ideación suicida.. Autocrítica.. Ideas de culpa.. Desesperanza.

Adaptado de Amore y col ⁽⁴⁷⁾

Afecto patológico:

El afecto patológico es descripto habitualmente como episodios súbitos de llanto o risa que no pueden ser contenidos por el paciente.

Se lo denomina como “labilidad afectiva o emotividad” cuando se acompaña de un estado afectivo congruente y como “llanto inmotivado o patológico” cuando no se acompaña por un estado afectivo congruente. La labilidad afectiva es frecuente en estos pacientes aunque no se la considera un elemento central de la depresión en la demencia ⁽¹⁵⁾.

Medicamentos que pueden inducir depresión

Antivirales	Efavirenz
Cardiovasculares	Clonidina Guanetidina Metildopa Reserpina
Derivados del ácido retinoico	Isotretinoína
Anticonvulsivantes	Levetiracetam Fenobarbital Fenitoina Tiagabina Topiramato Vigabatrina
Antimigrañosos	Triptanes
Hormonales	Anticonceptivos orales Corticoesteroides Hormona liberadora de gonadotrofina Tamoxifeno
Cesación tabáquica	Vareniciclina
Inmunológicos	Interferon α Interferon β

✓ Evaluación

A pesar de los avances producidos en los últimos años, el diagnóstico de depresión se sigue basando fundamentalmente en la clínica. No existe en la actualidad ningún instrumento que permita certificar el diagnóstico del paciente. Por eso es fundamental:

- ✓ *Examen clínico, neurológico y psiquiátrico.*
- ✓ *Descartar causas tóxico medicamentosas de la depresión.*
- ✓ *Test de screening para depresión.*
- ✓ *Test de screening cognitivo y/o evaluación neuropsicológica.*
- ✓ *Examen de laboratorio: hemograma, glucemia, urea, creatinina, ionograma, lipidograma, hepatograma, eritrosedimentación, homocisteína, TSH, sedimento y cultivo urinario. El objetivo es descartar cuadros clínicos que actúen como causa o agravante del cuadro afectivo.*
- ✓ *Tomografía Axial Computada o preferentemente Resonancia Magnética Nuclear de cerebro sin contraste con cortes coronales temporales y frontales. No hay una imagen característica para la pseudodemenia depresiva.*

Tratamiento



Farmacológico

Existe un debate en relación a la eficacia y seguridad de los antidepresivos para el tratamiento de la depresión en la enfermedad de Alzheimer. Aunque algunas revisiones encontraron evidencia de eficacia y buena tolerancia ⁽⁴⁸⁾, los trabajos más recientes han sido más cautelosos ⁽⁴⁹⁾. Además, el HTA-SADD Trial publicado luego de estos últimos estudios también fue negativo para sertralina y mirtazapina ⁽⁵⁰⁾. Este fue el estudio más grande e importante de tratamiento de la depresión en enfermedad de Alzheimer hasta el día de hoy.

Al utilizar antidepresivos en esta población, debe considerarse a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como de primera elección por su mayor tolerancia en pacientes añosos. La sertralina, escitalopram y citalopram son los que poseen menor riesgo de interacciones farmacológicas. Hay alguna evidencia sobre el potencial beneficio de los inhibidores de la acetilcolinesterasa sobre los síntomas depresivos independientemente de su efecto sobre la cognición ⁽⁵¹⁾. Las tres drogas de este grupo farmacológico recomendadas son: donepecilo, galantamina y rivastigmina.

La terapia electroconvulsiva (TEC) puede ser considerada una opción terapéutica en cuadros de depresión muy severa por su efecto beneficioso sobre los síntomas anímicos y cognitivos, aunque el delirium puede ser una frecuente complicación de su uso ⁽⁵²⁾.



No farmacológico

Frente al modesto efecto de la medicación en este tipo de cuadro, el tratamiento no farmacológico cobra una gran importancia. Aunque limitada, existe evidencia que las intervenciones psicosociales pueden reportar mejorías en el ánimo de los pacientes con demencia tipo Alzheimer ⁽⁵³⁾. Este efecto podría variar de acuerdo a los subgrupos de pacientes ⁽⁵⁴⁾ aunque podría beneficiar aún a aquellos pacientes institucionalizados ⁽⁵⁵⁾. La musicoterapia y la estimulación multisensorial pueden tener un potencial beneficio sobre los síntomas depresivos de esta población ^(56,7). La estimulación cognitiva podría tener un efecto positivo no sólo a nivel cognitivo, sino también a nivel conductual, reduciendo la sintomatología depresiva ⁽⁵⁸⁾.



Resumen

La depresión es un evento frecuente en la demencia. Su presentación clínica es similar a la de la población geriátrica aunque los pacientes dementes pueden tener una menor conciencia de sus síntomas, por lo cual es indispensable contar con la información de terceros para poder realizar un diagnóstico adecuado. Es particularmente difícil el diagnóstico diferencial con la apatía. Por este motivo, adquiere una gran relevancia para su correcto diagnóstico evaluar la presencia de síntomas específicos de la depresión. Ya que el tratamiento farmacológico no muestra una marcada eficacia para la depresión en la Enfermedad de Alzheimer es importante recurrir también a estrategias no farmacológicas.



BIBLIOGRAFÍA

1. Rosness TA et al, Occurrence of depression and its correlates in early onset dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25(7):704-11.
2. Castilla-Puentes RC et al, Subtypes of depression among patients with Alzheimer's disease and other dementias. *Alzheimers Dement* 2010;6(1):63-9.
3. Bergdahl E et al, Depression among the very old with dementia. *Int Psychogeriatr.* 2010 Dec 21:1-8.
4. Merriam AE et al, The psychiatric symptoms of Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc.* 1988 ;36(1):7-12.
5. Vilalta-Franch J et al, Comparison of different clinical diagnostic criteria for depression in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(7):589-97.
6. Zubenko GS et al, A collaborative study of the emergence and clinical features of the major depressive syndrome of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2003;160(5):857-66.
7. Kales HC et al, Rates of clinical depression diagnosis, functional impairment, and nursing home placement in coexisting dementia and depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005 Jun;13(6):441-9.
8. Arrighi HM et al, Prevalence and impact of dementia-related functional limitations in the United States, 2001 to 2005. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2010 Jan-Mar;24(1):72-8.
9. Starkstein SE et al, The construct of minor and major depression in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2005;162(11):2086-93.
10. Burns A et al, Factors affecting survival in Alzheimer's disease. *Psychol Med.* 1991 May;21(2):363-70.
11. Winter Y et al, Depression in elderly patients with Alzheimer dementia or vascular dementia and its influence on their quality of life. *J Neurosci Rural Pract.* 2011 Jan;2(1):27-32.
12. González-Salvador MT et al, The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1999 Sep;14(9):701-10.
13. Lee HB et al, Depression in Alzheimer's disease: heterogeneity and related issues. *Biol Psychiatry.* 2003 Aug 1;54(3):353-62.
14. Reynolds CF 3rd et al. Depression and aging: a look to the future. *Psychiatr Serv.* 1999 50(9):1167-72.
15. Starkstein SE et al, Depression in Alzheimer's disease: phenomenology, clinical correlates and treatment. *Int Rev Psychiatry* 2008;20(4):382-8.
16. Olin JT et al, Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease: rationale and background. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10(2):129-41.
17. Alexopoulos GA et al, Cornell scale for depression in dementia. *Biol Psych* 1988, 23:271-284.
18. Mackenzie TB et al, Differences between patient and family assessments of depression in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1989;146(9):1174-8.
19. Ownby RL et al, Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(5):530-8.

20. Jorm AF et al, Psychiatric history and related exposures as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991;20 Suppl 2:S43-7.
21. Dotson VM et al, Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology* 2010;75(1):27-34.
22. Alexopoulos GS et al, The inflammation hypothesis in geriatric depression. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011 Mar 2. doi: 10.1002/gps.2672. [Epub ahead of print]
23. Berger AK et al, The occurrence of depressive symptoms in the preclinical phase of AD: a population-based study. *Neurology* 1999;53(9):1998-2002.
24. Panza F et al, Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18(2):98-116.
25. Brommelhoff JA et al, Depression as a risk factor or prodromal feature for dementia? Findings in a population-based sample of Swedish twins. *Psychol Aging* 2009;24(2):373-84.
26. Lenoir H et al, Depression History, Depressive Symptoms, and Incident Dementia: The 3C Study. *J Alzheimers Dis* 2011 May 10. [Epub ahead of print]
27. Schneider JA et al, Where vascular meets neurodegenerative disease. *Stroke* 2010 Oct;41(10 Suppl):S144-6.
28. Alexopoulos GS et al, 'Vascular depression' hypothesis. *Arch Gen Psychiatry*. 1997 Oct;54(10):915-22.
29. Rapp MA et al, Increased hippocampal plaques and tangles in patients with Alzheimer disease with a lifetime history of major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(2):161-7
30. Sun X et al, Amyloid-associated depression: a prodromal depression of Alzheimer disease? *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(5):542-50.
31. Zubenko GS et al, Major depression in primary dementia. Clinical and neuropathologic correlates. *Arch Neurol* 1988;45(11):1182-6.
32. Zweig RM et al, The neuropathology of aminergic nuclei in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1988;24(2):233-42.
33. Zubenko GS et al, Neurochemical correlates of major depression in primary dementia. *Arch Neurol* 1990;47(2):209-14.
34. Förstl H et al, Clinical and neuropathological correlates of depression in Alzheimer's disease. *Psychol Med* 1992;22(4):877-84.
35. Tsopelas C et al, Neuropathological correlates of late-life depression in older people. *Br J Psychiatry*. 2011 Feb;198(2):109-14.
36. Hendricksen M et al, Neuropathological study of the dorsal raphe nuclei in late-life depression and Alzheimer's disease with and without depression. *Am J Psychiatry* 2004;161(6):1096-102.
37. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales. 4ª ed. Revisión de textos. Barcelona: Editorial Masson; 2003.
38. <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>
39. Alberca Serrano R. Manifestaciones psicológicas y conductuales de la enfermedad de Alzheimer. Barcelona: Editorial Glosa; 2010. p. 67-84.

40. Wells CE. Pseudodementia. *Am J Psychiatry*. 1979 Jul;136(7):895-900.
41. Butters MA, Whyte EM, Nebes RD, Begley AE, Dew MA, Mulsant BH, et al. The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61:587-95.
42. Köhler S, Thomas AJ, Barnett NA, O'Brien JT. The pattern and course of cognitive impairment in late-life depression. *Psychol Med*. 2010;40:591-602.
43. Elliott R. The neuropsychological profile in unipolar depression. *Trends in Cognitive Sciences*. 1998;Vol.2,Nº11: 447-454.
44. Alexopoulos GS et al, The course of geriatric depression with "reversible dementia": a controlled study. *Am J Psychiatry* 1993;150(11):1693-9.
45. Alexopoulos GS et al, Geriatric depression: age of onset and dementia. *Biol Psychiatry* 1993;34(3):141-5.
46. Landes AM et al, Prevalence of apathy, dysphoria, and depression in relation to dementia severity in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17(3):342-9
47. Amore M et al, Subtypes of depression in dementia. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44 Suppl 1:23-33.
48. Thompson S et al, Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a metaanalysis. *Can J Psychiatry* 2007;52(4):248-55.
49. Nelson JC et al, A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(4):577-85.
50. Weintraub D et al, Sertraline for the treatment of depression in Alzheimer disease: week-24 outcomes. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18(4):332-40.
51. Rozzini L et al, Acetylcholinesterase inhibitors and depressive symptoms in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Aging Clin Exp Res* 2007;19(3):220-3.
52. Rao V et al, The benefits and risks of ECT for patients with primary dementia who also suffer from depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000 15(8):729-35.
53. O'Connor DW et al, Psychosocial treatments of psychological symptoms in dementia: a systematic review of reports meeting quality standards. *Int Psychogeriatr* 2009;21(2):241-51.
54. Van Mierlo LD et al, Personalized dementia care: proven effectiveness of psychosocial interventions in subgroups. *Ageing Res Rev* 2010;9(2):163-83.
55. Tappen RM et al, Therapeutic conversation to improve mood in nursing home residents with Alzheimer's disease. *Res Gerontol Nurs* 2009;2(4):267-75.
56. Guétin S et al, Effect of music therapy on anxiety and depression in patients with Alzheimer's type dementia: randomised, controlled study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(1):36-46.
57. Ozdemir L et al, Effects of multisensory stimulation on cognition, depression and anxiety levels of mildly-affected Alzheimer's patients. *J Neurol Sci* 2009;283(1-2):211-3.
58. Niu YX et al, Cognitive stimulation therapy in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2010;24(12):1102-11.

Capítulo 2

Apatía en la enfermedad de Alzheimer

Dr. Santiago O'Neill

Definición

Todavía persiste cierta confusión sobre su definición, su evaluación y si debe ser considerado un síntoma de diferentes enfermedades o un síndrome en sí mismo. Es más, en el DSM IV ⁽¹⁾, el término apatía sólo se registra como un subtipo de cambio de personalidad por una enfermedad médica general mientras que en la clasificación internacional de enfermedades (ICD 10) ⁽²⁾ no se hace mención al término apatía.

La palabra apatía deriva del griego *apathiea* (a: sin, *pathos*: sentimiento). El diccionario inglés Oxford ⁽³⁾ define apatía como “falta de interés o entusiasmo”. El significado del término ha ido variando a lo largo de los años. Se han planteado diferentes definiciones para la apatía: (tabla 1).

Tabla 1: Diferentes definiciones de apatía.

Autor	Definición
Marin y colaboradores ⁽⁴⁾	Trastorno de motivación con subtipos cognitivos, motores, sensoriales y afectivos.
Cummings y colaboradores ⁽⁵⁾	Trastorno del interés o de la motivación; incluyendo falta de emoción, de iniciación y de entusiasmo.
Stuss y colaboradores ⁽⁶⁾	Trastorno de la iniciativa manifestando falta de iniciación de la acción, la cual puede ser afectiva, conductual o cognitiva y que incluye la llamada “apatía social”.
Robert y colaboradores ⁽⁷⁾	Trastorno de la motivación con embotamiento emocional, falta de iniciativa y falta de interés.
Sokeel y colaboradores ⁽⁸⁾	Trastorno de la curiosidad intelectual, iniciación de la acción, emoción y conciencia de sí mismo.
Levy y Dubois ⁽⁹⁾	Trastorno de la conducta voluntaria y dirigida con tres subtipos de disrupción del procesamiento de la señal: emocional-afectivo, cognitivo y de auto activación.
Starkstein y Leenjens ⁽¹⁰⁾	Trastorno de motivación con disminución de la conducta dirigida hacia un objetivo y en la cognición.

Actualmente se considera que la reducción de la motivación, el interés, la iniciación de la acción y la reactividad emocional son parte de la apatía y que la falta de motivación es el núcleo de la misma⁽¹¹⁾.



Epidemiología

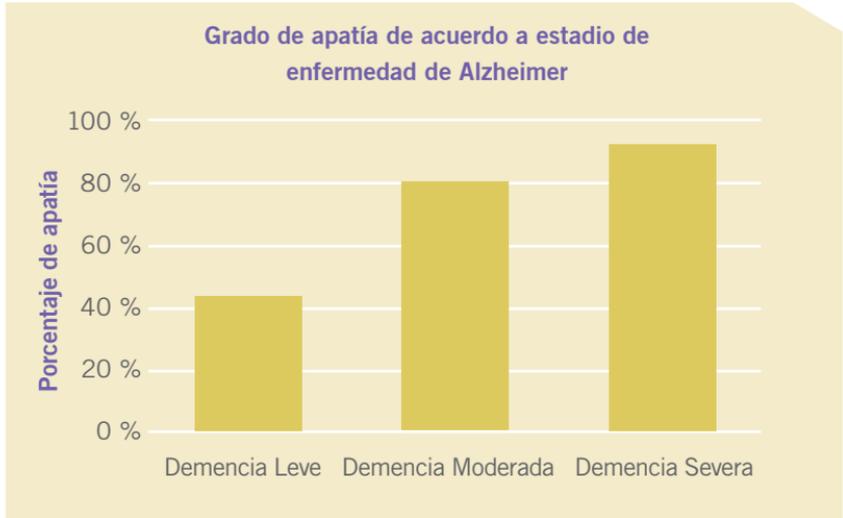
La apatía es un síntoma neuropsiquiátrico más frecuente en la enfermedad de Alzheimer que en controles sanos ^(12,13) con una prevalencia que va del 61 al 92% ⁽¹⁴⁾. Esta variabilidad se basa en la utilización de diferentes definiciones y métodos de evaluación.

Seis estudios utilizando el Neuropsychiatric Inventory (NPI) mostraron una prevalencia promedio del 65.1%. La menor prevalencia fue del 55% y la mayor del 80.6% ⁽¹⁵⁻¹⁹⁾. Estudios utilizando otros instrumentos mostraron una prevalencia del 58.5% (la menor del 37% y la mayor del 86.4%) ⁽²⁰⁻²³⁾. Combinando todos los datos en pacientes ambulatorios, la prevalencia fue del 60.3% siendo comparable a la prevalencia cuando se utilizó el NPI en relación a las otras herramientas combinadas ⁽²⁴⁾.

La mayor parte de los estudios mostraron que la apatía es igual de frecuente en hombres que en mujeres con enfermedad de Alzheimer ⁽²⁵⁾.

La apatía es un problema importante en todos los estadios de la enfermedad pero aumenta al progresar la enfermedad, afectando aproximadamente al 42% de los pacientes con demencia leve, a un 80% de los pacientes con demencia moderada y a un 92% de los pacientes con demencia severa (Gráfico 1) ⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Gráfico 1: Porcentaje de apatía en los diferentes estadios de la Enfermedad de Alzheimer ⁽²⁶⁻²⁸⁾.



Impacto de la apatía

Numerosos estudios demuestran el impacto negativo de la apatía en la enfermedad de Alzheimer ⁽²⁹⁾.

- . Alteración de las relaciones personales.
- . Peor funcionamiento laboral.
- . Disminución de las actividades de la vida diaria, reduciendo la independencia. ⁽¹³⁾
- . Peor calidad de vida.
- . Sobrecarga del cuidador.
- . Mayores dificultades para la rehabilitación. ⁽³⁰⁾
- . Menor sobrevida en pacientes institucionalizados. ⁽³¹⁾

Además, es un factor independiente para la progresión de la declinación cognitiva y funcional de los pacientes ⁽³²⁾. También, la presencia de apatía en pacientes con deterioro cognitivo leve parecería ser un predictor de progresión a enfermedad de Alzheimer. Un trabajo de Robert y colaboradores ⁽³³⁾ mostró que los pacientes con deterioro cognitivo leve y apatía presentaban con mayor frecuencia enfermedad de Alzheimer un año después que los pacientes con deterioro cognitivo leve sin apatía de base.

Factores de riesgo ^(14,34)

- . Mayor severidad de la enfermedad.
 - . Mayor edad.
 - . Presencia de depresión.
-

Fisiopatología

La apatía está relacionada con una disfunción del sistema frontal cortico-subcortical. La mayor parte de los estudios muestran anomalías fundamentalmente en regiones específicas del lóbulo frontal, el giro cingulado y los ganglios basales ⁽³⁵⁾.

La apatía se correlaciona con:

- . Mayor densidad de ovillos neurofibrilares en el giro cingulado anterior bilateral. ⁽³⁶⁾
- . Mayor grado de atrofia en el giro cingulado anterior y corteza medial frontal izquierda. ⁽³⁷⁾
- . Mayor compromiso bilateral orbito y medio frontal y cingulado anterior bilateral y menor afectación temporal y talámica. ⁽³⁸⁾
- . Mayor volumen de hiperintensidades en sustancia blanca en el lóbulo frontal. ⁽³⁹⁾

Presentación clínica

La apatía se manifiesta fundamentalmente por: ^(40,41)

- . Falta de motivación.
- . Pérdida de conductas dirigidas hacia un objetivo.
- . Disminución de la actividad cognitiva.
- . Falta de emoción.
- . Falta de curiosidad.
- . Indiferencia.
- . Menor comunicación.
- . Disminución en las actividades sociales.

Criterios diagnósticos

Para estandarizar el diagnóstico se han propuesto los siguientes criterios diagnósticos para apatía en enfermedad de Alzheimer. (tabla 2)

Tabla 2: Criterios diagnósticos revisados de apatía en enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas ⁽¹¹⁾.

Para el diagnóstico de apatía, el paciente debe cumplir los criterios A, B, C y D.

- A.** Pérdida o disminución de la motivación en comparación con el nivel previo de funcionamiento del paciente siendo el mismo no consistente con su edad o su cultura.
Estos cambios tienen que ser reportados por el paciente o por observaciones de otros.

- B.** Presencia de por lo menos uno de los siguientes síntomas en por lo menos dos de los tres dominios por un período de por lo menos 4 semanas. Debe estar presente la mayor parte del tiempo.

Dominio B1 - Conducta.

Pérdida o disminución de las conductas dirigidas hacia un objetivo, evidenciado por lo menos por una de las siguientes.

- **Síntoma de iniciación:** pérdida de conductas de iniciación propias. (por ejemplo, iniciar una conversación, realizar las actividades básicas de la vida diaria, buscar actividades sociales)
- **Síntoma de respuesta:** pérdida del estímulo ante conductas externas del ambiente. (por ejemplo, responder a una conversación, participar en actividades sociales)

Dominio B2 - Cognición.

Pérdida o disminución de las actividades cognitivas dirigidas hacia un objetivo evidenciadas por lo menos por alguna de las siguientes.

- **Síntoma de iniciación:** pérdida de ideas espontáneas y de curiosidad por eventos nuevos y rutinarios. (tareas desafiantes, noticias nuevas, oportunidades sociales, hechos personales, familiares)
- **Síntoma de respuesta:** pérdida de ideas y curiosidad por eventos nuevos y rutinarios relacionado con estímulos ambientales. (en la casa, el barrio o la comunidad)

Dominio B3 - Emoción.

Pérdida o disminución de la emoción evidenciado por lo menos por alguno de los siguientes.

- **Síntoma de iniciación:** pérdida de emoción espontánea, reportada por el paciente u observada. (ejemplo, sentimiento de falta o ausencia de emociones)
- **Síntoma de respuesta:** Falta de respuesta emocional ante eventos o estímulos positivos o negativos (observador reporta falta de respuesta o poca reacción emocional a eventos excitantes, pérdidas personales, enfermedades serias)

- C.** Los síntomas de los criterios A y B generan un deterioro significativo en lo personal, social, laboral u otras importantes áreas de funcionamiento.
- D.** Los síntomas de los criterios A y B no pueden explicarse exclusivamente por ninguno de los siguientes: trastornos físicos (ceguera y pérdida de la audición), trastornos motores, disminución en el nivel de conciencia o efectos fisiológicos de una sustancia (ejemplo, abuso de drogas, medicaciones).

Un trabajo reciente demostró que estos criterios eran válidos, siendo confiables entre diferentes evaluadores y bien aceptados por pacientes y médicos ⁽⁴²⁾.

Escalas

Tabla 3: Instrumentos de screening.

Escalas de síntomas neuropsiquiátricos	<ul style="list-style-type: none">. Frontal system behavioural scale (FrSBe) ⁽⁴³⁾. Neuropsychiatric inventory (NPI) ⁽⁵⁾
Escalas específicas	<ul style="list-style-type: none">. Apathy evaluation scale (AES) ^(4, 44). Apathy scale (AE) ^(45,46). Apathy inventory (IA) ⁽⁷⁾. Lille apathy rating scale (LARS)⁽⁸⁾

De todas las escalas disponibles, el Neuropsychiatric inventory (NPI) y la Apathy evaluation scale (AES) son aquellas más utilizadas en la práctica diaria ^(48,49).



Diagnóstico diferencial

. El principal diagnóstico diferencial de la apatía es la depresión. Diferenciar apatía de depresión es difícil debido a la frecuente asociación entre las dos y la superposición entre los síntomas de ambas. Tanto la apatía como la depresión pueden presentar fatiga, hipersomnia, retardo psicomotor y pérdida del insight.⁽⁵⁰⁾

Sin embargo existen otros síntomas que permiten diferenciar los dos síndromes. La presencia de síntomas disfóricos (tristeza o anhedonia) están presentes en la depresión pero ausentes en la apatía que se caracteriza por la falta de respuesta emocional^(50,51,52,53,54,55).

Tabla 4: Diferencias y síntomas comunes entre apatía y depresión.

Síntomas de apatía	Síntomas comunes	Síntomas de depresión
Disminución de la respuesta emocional	Disminución del interés	Disforia
Indiferencia	Disminución de la energía	Ideación suicida
Menor contacto social	Fatiga/ hipersomnia	Desesperanza
Disminución en la iniciación de las acciones	Pérdida del insight	Sentimientos de culpa
Falta de motivación	Retardo psicomotor	Pesimismo

Adaptado de Landes y colaboradores⁽²⁷⁾

Medicamentos que pueden inducir apatía

Trimetoprima/sulfametoxazol	Antibióticos
Digoxina	Antiarrítmico
Selegilina	Antiparkinsoniano
Flecainida	Antiarrítmico clase 1C
Topiramato	Antiepiléptico
Fluoxetina	ISRS
Fluvoxamina	ISRS
Paroxetina	ISRS
Sertralina	ISRS
Citalopram	ISRS
Escitalopran	ISRS
Haloperidol	Antipsicótico
Perfenazina	Antipsicótico
Clorpromazina	Antipsicótico
Reserpina	
Esteroides	
Opioides	

✓ Evaluación

A pesar de los avances producidos en los últimos años, el diagnóstico de apatía se sigue basando fundamentalmente en la clínica. No existe en la actualidad ningún instrumento que permita certificar el diagnóstico del paciente. Por eso es fundamental:

✓ *Examen clínico, neurológico y psiquiátrico.*

Para poder estandarizar un poco más la evaluación de estos pacientes, Starkstein y colaboradores desarrollaron la entrevista estructurada para apatía ⁽⁴⁷⁾. La misma tiene en cuenta:

- *Falta de motivación respecto del funcionamiento previo.*
- *Falta de esfuerzo para realizar las actividades diarias.*
- *Dependencia de otros para estructurar las actividades.*
- *Falta de interés para aprender nuevas cosas o para tener nuevas experiencias.*
- *Falta de preocupación sobre los problemas personales.*
- *Aplanamiento afectivo.*
- *Falta de respuesta emocional ante eventos personales (positivos o negativos).*
- *Descartar causas tóxico-medicamentosas de la apatía.*
- *Test de screening para apatía.*

✓ *Examen de laboratorio: Hemograma, Glucemia, Urea, Creatinina, Ionograma, Lipidograma, Hepatograma, Eritrosedimentación, Homocisteína, TSH, sedimento y cultivo de orina.*

El objetivo es descartar causas clínicas que actúen como factores predisponentes, precipitantes o de mantenimiento de la apatía.

✓ *Tomografía Axial Computada o preferentemente Resonancia Magnética Nuclear de cerebro sin contraste con cortes coronales temporales y frontales.*

Tratamiento



Farmacológico

Hasta el momento, ninguna medicación se encuentra aprobada para el tratamiento de la apatía. La principal dificultad radica en que se han realizado muy pocos estudios randomizados y controlados donde la apatía haya sido el objetivo primario de la investigación ^(56,57).

Las drogas más frecuentemente utilizadas son los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepecilo, galantamina y rivastigmina) ^(56,58).

También se utilizan:

- . Psicostimulantes (metilfenidato) ⁽⁵⁷⁾
- . Memantine ⁽⁵⁶⁾
- . Bupropión ⁽⁵⁹⁾
- . Agonistas dopaminérgicos ⁽⁵⁷⁾
- . Antipsicóticos atípicos ⁽⁵⁷⁾

Nuevos estudios serán necesarios para determinar la real efectividad de estos tratamientos para la apatía siendo los anticolinesterásicos y el metilfenidato las drogas más eficaces según la evidencia que disponemos en la actualidad. El uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) no estaría recomendado, ya que existen casos reportados de apatía producida por este grupo de fármacos ⁽⁶⁰⁾.



No farmacológico

El tratamiento no farmacológico cobra particular importancia dada la relativa eficacia de las medicaciones disponibles para tratar la apatía. Una revisión de las terapias no farmacológicas para tratar la apatía muestra un beneficio claro con actividades terapéuticas como talleres de música, ejercicio físico, estimulación multisensorial, unidades de cuidados especializados y terapias con animales ⁽⁶¹⁾. También son necesarios nuevos estudios con un mayor número de pacientes para confirmar los efectos beneficiosos del tratamiento no farmacológico en pacientes con apatía.



Resumen

La apatía es uno de los síntomas neuropsiquiátricos más comunes en la enfermedad de Alzheimer y empeora notablemente la calidad de vida de estos pacientes y sus familiares. A pesar de su alta prevalencia, no existe uniformidad de criterios en cuanto a su definición, sus características centrales y su diagnóstico. La reciente publicación de los criterios diagnósticos permitirá estandarizar la evaluación de los pacientes y secundariamente desarrollar estudios farmacológicos y no farmacológicos para optimizar el tratamiento. En la actualidad, continúa siendo un gran desafío el diagnóstico diferencial con la depresión y su tratamiento específico.



BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical Manual of mental disorders. Washington DC American Psychiatric Association. 1994.
2. World Health Organization (WHO) The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders Geneva: WHO 1993.
3. The Oxford English dictionary. Oxford University press 2012.
4. Marin RS, Biedrzycki RC et al. Reliability and validity of the apathy evaluation scale. *Psychiatry Res* 1991. 38 (2): 143-162.
5. Cummings JL, Mega M et al. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44 (12): 2308-2314.
6. Stuss DT., van Reekum R., et al. Differentiation of states and causes of apathy. 1 ed New York. Oxford University press; 2000.
7. Robert PH, Claret S et al. The apathy inventory assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int. J Geriatr Psychiatry* 2002; 17 (12): 1099-1105.
8. Sockeel P., Dujardin K et al. The Lille apathy rating scale (LARS) a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 77(5): 579-584.
9. Levy, Dubois. Apathy and functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 2006; 16(7): 916-28.
10. Starkstein S, Leentjens AFG. The nosological position of apathy in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(10):1088-92.
11. Robert P, Onyike CU, Leentjens AFG et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *European Psychiatry* 2009 : 24 (2); 98-104.
12. Galynker II, Roane DM, et al: Negative symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1995; 3:52-59.
13. Reichman WE, Coyne AC et al: Negative symptoms in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (3):424-426.
14. Landes AM et al, Prevalence of apathy, dysphoria, and depression in relation to dementia severity in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005;17(3):342-9.
15. Benoit M, Dygai I, et al: Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease: relation between apathy and regional cerebral perfusion. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10 (6) :511-517.
16. Aharon-Peretz J, Kliot D, et al : Behavioral differences between white matter lacunar dementia and Alzheimer's disease: a comparison on the Neuropsychiatric Inventory. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11 (5) :294-298.
17. Kaufer DI, Cummings JL, et al: Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46 (2):210-215.

18. Craig AH, Cummings JL, Fairbanks L, et al: Cerebral blood flow correlates of apathy in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1996; 53 (11):1116–1120.
19. Litvan I, Mega MS, Cummings JL, et al: Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1996; 47(5):1184–1189.
20. Starkstein SE, Petracca G, et al: Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (6):872–877.
21. Bozzola FG, Gorelick PB, et al : Personality changes in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1992; 49 (3):297–300.
22. Devanand DP, Brockington CD, et al: Behavioral syndromes in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 1992; 4(suppl 2):161–184.
23. Doody RS, Massman P, et al: Positive and negative neuropsychiatric features in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995; 7(1):54–60.
24. Mizrahi R. and Starkstein S. Epidemiology and management of apathy in patients with Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2007; 24 (7). 547-554.
25. Ott BR, Tate CA, et al. Gender differences in the behavioural manifestations of Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Society* 1996;44(5):583-587.
26. Mega MS, Cummings JL, et al. The spectrum of behavioural changes in Alzheimer's disease . *Neurology* 1996; 46(1):130-135.
27. Landes AM, Sperry SD, et al. Apathy in Alzheimer's disease. *J AM Geriatr Soc* 2001; 49 (12): 1700-1707.
28. Clarke D, van Reekum R et al. Apathy in dementia: Clinical and sociodemographic correlates. *J Neuropsychiatry Clin neurosci* 2008; 20,(3). 337-347.
29. Samus QM, Rosenblatt A. et al The association of neuropsychiatric symptoms and environment with quality of life in assisted living residents with dementia. *Gerontologist* 2005; 45 Spec No 1(1) 19-26.
30. Crocco EA, Loewenstein DA. Psychiatric aspects of mild cognitive impairment. *Current Psychiatry Reports* 2005; 7 (1); 32-36.
31. Diesfeldt HFA, Van Houte LR et al. Duration of survival in senile dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73 (4). 366-371.
32. Lechowski L et al. Persistent apathy in Alzheimer's disease as an independent factor of rapid functional decline: the REAL longitudinal cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24(4): 341-346.
33. Robert PH, Berr C, et al. Apathy in patients with mild cognitive impairment and the risk of developing dementia of Alzheimer's disease: a one-year follow-up study. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108 (8): 733-6.
34. Turró-Garriga O., Lopez-Pousa S et al. Estudio longitudinal de la apatía en pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 2009;48(1): 7-13.
35. Chase T. Apathy in neuropsychiatric disease: Diagnosis, pathophysiology and treatment. *Neurotox Res.* 2011; 19 (2); 266-278.

36. Marshall GA, Fairbanks LA et al. Neuropathologic correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21(3):144-147.
37. Apostolova LG, Akopyan GG et al. Structural correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007 24(2) 91-97.
38. Migneco O., Benoit M et al. Perfusion brain SPECT and statistical parametric mapping analysis indicate that apathy is a cingulated syndrome: a study in Alzheimer's and non demented patients. *Neuroimage* 2001; 13 (5):896-902.
39. Starkstein S, Mizrahi R et al. Neuroimaging correlates of apathy and depression in Alzheimer's disease. *J neuropsychiatry clin neurosci* 2009; 21 (3); 259-265.
40. van Reekum, Stuss D et al. Apathy; Why care? *J Neuropsychiatry Clin neurosci* 2005 17 (1) 7-19.
41. Robert P., Mulin E., et al. Apathy diagnosis, Assessment and tretment in Alzheimer's disease. *CNS Neuroscience & therapeutics* 2010; 16 (5); 263-271.
42. Mulin E.,Leone E, et al Diagnostic criteria for apathy in clinical practice. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26 (2); 158-165.
43. Stout JC, Reasy RE et al. Factor analysis of the frontal systems behaviour scale (Frsbe). *Assessment* 2003 10(1): 79-85.
44. Marin RS, Wilkosz PA. Disorders of disminiied motivation. *J Head Trauma Rehabil* 2005; 20(4):377-88.
45. Starktein S., Mayberg Hs et al. Reliability, validity and clinical correlates of apathy in parkison's disease. *J neuropsychiatry clin neurosci.* 1992; 4(2):134-139.
46. Lueken U., Seidl U et al. Development of a short version of apathy evaluation scalespecifically adapted for demented nursing home residents. *Am J geriatr Psychiatry.* 2007; 15(5): 376-378.
47. Starktein S., Ingram L. Garau LM. et al On the overlap between apathy and depression in dementia. *J neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (8); 1070-1074.
48. Clarke D, Ko J et al. Are the available apathy measures reliable and valid? A review of the psychometric evidence. *Journal of psychosomatic research* 2011; 70 (1): 73-97.
49. Hsieh CJ., Chi H. Et al. Validation of apathy evaluation scale and assessment of severity of apathy in Alzheimer's disease. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2012;66 (3): 227-234.
50. Tagariello P., Girardi P Amore M Depression and apathy in dementia: Same syndrome or different constructs. *Archives of gerontology and geriatrics* 2009; 49(2) 246-249.
51. Ishizaki J, Mimura M. Dysthimia and apathy: Diagnosis and treatment. *Depress Res and treat.* 2011 [Epub jun 2011] 1-7.
52. Lyketsos CG, Baker L, et al. Major and minor depression in Alzheimer' disease: prevalence and impact. *J Neuropsychiatry clin Neurosci.* 1997; 9 (4); 556-561.
53. Gonzales-Salvador T., Lyketsos CG et al. Quality of life of patients with dementia in long term care. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000; 15 (2); 181-189.

54. Steele C, Rovner B et al. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patient's with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147 (8); 1049-1051.
55. Boyle PA, Malloy PF. Treating apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17 (1-2); 91-99.
56. Bredman K, Brodaty H et al. Pharmacological treatment of apathy in dementia *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012 ;20 2:104-22.
57. Drijgers R., Aalten P et al. Pharmacological treatment of apathy in neurodegenerative disease: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28(1); 13-22.
58. Roda J Morgan S et al. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr*. 2009; 21(5); 813-824.
59. Corcoran C, Wong ML et al Bupropion in the management of apathy *J Psychopharmacol*. 2004 Mar;18(1):133-5.
60. Barnhart W., Makela E et al SSRI-induced apathy syndrome. A clinical review *Journal of Psychiatric Practice* 2004;10 (3):196-199.
61. Brodaty H., Burns K. Nonpharmacological management of apathy in dementia: A systematic review. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011: [Epub 2011];1-16.

Capítulo 3

Síntomas psicóticos en la enfermedad de Alzheimer

Dra. Mariangeles Pose



Definición

Los síntomas psicóticos pueden ser clasificados primordialmente en delirios y alucinaciones. Los delirios son ideas patológicas y persistentes, producto de la pérdida del juicio de realidad, irreductibles a los argumentos más convincentes de la lógica y que condicionan la conducta total o parcialmente. Las alucinaciones se definen como “percepción sin objeto real”, sin el estímulo externo correspondiente. Las alucinaciones verdaderas se registran en el espacio exterior, tienen existencia objetiva y son una realidad evidente para el sujeto. En la alucinación, el sujeto no discrimina entre lo percibido y lo representado y lo vivencia como un percepto.



Epidemiología

Aproximadamente el 40% de los individuos con enfermedad de Alzheimer (EA) experimentan síntomas psicóticos en algún momento del curso de la enfermedad. Los delirios ocurren más frecuentemente (media 36%) que las alucinaciones (media 18%).

Otros síntomas psicóticos no caracterizados como alucinaciones o delirios (ej.: falsas interpretaciones) se presentan en aproximadamente el 25% de los pacientes con EA.

Las tasas más altas de prevalencia se observan en los pacientes internados a diferencia de los centros de atención ambulatoria ⁽¹⁾.

La incidencia de síntomas psicóticos parece incrementarse en los primeros 3 años de seguimiento en los estudios analizados. Estos síntomas tienden a ser observados en la mayoría de los casos por un período de varios meses, pero en general no suelen prolongarse más allá de uno o dos años ⁽¹⁾.

Impacto

Los síntomas psicóticos son ampliamente reconocidos como una importante dimensión dentro de la EA. Estos síntomas se asocian a mayor sobrecarga en los familiares y cuidadores y representan un predictor significativo de deterioro funcional e institucionalización de los pacientes.

Los síntomas psicóticos en la EA se asociaron a:

- . Aceleración del deterioro cognitivo. ⁽²⁾
- . Institucionalización prematura. ^(2,3)
- . Tendencia a desarrollar conductas agresivas. ⁽⁴⁾
- . Estrés del cuidador. ⁽⁵⁾
- . Empeoramiento de la salud general del paciente con aumento en la mortalidad. ^(6,7)

Factores de riesgo

- . Antecedentes familiares de trastornos psiquiátricos.
- . Bajo rendimiento cognitivo.
- . Institucionalización (para las alucinaciones).
- . Duelo reciente (para las alucinaciones).

Fisiopatología

En los últimos años se ha propuesto que los pacientes con EA que presentan síntomas psicóticos representarían un fenotipo diferente con base genética establecida ⁽⁸⁾. Mediante estudios de agregabi-

lidad familiar y heredabilidad de la EA con síntomas psicóticos se ha observado una fuerte implicancia de la variación genética en el desarrollo de esta condición ⁽⁹⁾ y algunos genes candidatos fueron reportados (CHRNA7, COMT, NRG1) ^(9,10).

También se ha asociado la EA con síntomas psicóticos con polimorfismo en los genes que codifican para los receptores de dopamina DRD1 y DRD3 y en los genes que codifican para los receptores de serotonina 5HT2A y 5HT2C ^(11,12).

Los delirios también fueron asociados a un aumento de los receptores muscarínicos en la corteza orbitofrontal ⁽¹³⁾. Estudios mediante PET revelaron correlaciones entre la presencia de delirios y reducción del metabolismo de glucosa en la región frontal derecha del cerebro ⁽¹³⁾.



Presentación clínica

La EA con síntomas psicóticos ha sido definida por la presencia persistente de alucinaciones y/o delirios.

Una gran variedad de delirios han sido reportados en la EA, incluyendo delirios de persecución, de infidelidad y de abandono ⁽¹⁴⁾. Las falsas interpretaciones delirantes o falsos reconocimientos son frecuentes en los pacientes con EA, por ejemplo: la creencia de que su casa no es su casa, que las imágenes en el televisor son en realidad gente presente en el hogar ⁽¹⁵⁾. Otras falsas interpretaciones como el no reconocimiento de sí mismo en el espejo o las identificaciones equívocas de personas o cosas también han sido descritas en la EA ^(14,15). Incluso han sido observadas en la EA dos interesantes entidades: el Síndrome de Capgras y el de Frégoli. En el primero existe un falso reconocimiento delirante que se caracteriza por la creencia irrefutable del paciente de que las personas cercanas han sido sustituidas por dobles. El síndrome de Frégoli, en cambio, se caracteriza por una identificación delirante de familiares del paciente en sujetos desconocidos ⁽¹⁶⁾.

Las alucinaciones más frecuentes son de tipo visual o auditivas pero, sin embargo, pueden ocurrir en todas las modalidades sensoriales ⁽¹⁴⁾.

Han sido identificados dos subtipos de EA con síntomas psicóticos ⁽¹⁷⁾: El subtipo paranoide, definido por la presencia de delirios de persecución.

El subtipo de falsa identificación delirante, caracterizado por la presencia de falsas identificaciones, identificaciones delirantes y alucinaciones.

Criterios diagnósticos

CRITERIOS DIAGNOSTICOS PARA PSICOSIS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ⁽¹⁸⁾ (Jeste and Finkel, 2000).

A. Síntomas Característicos:

Presencia de uno o más de los siguientes:

1. Alucinaciones visuales o auditivas
2. Delirios

B. Diagnóstico Primario:

Se cumplen criterios diagnósticos para demencia tipo Alzheimer.

C. Cronología del comienzo de los síntomas psicóticos vs comienzo de los síntomas de demencia:

Evidencia en la historia del paciente que los síntomas del Criterio A no están presentes de manera continua antes del comienzo de los síntomas de demencia.

D. Duración y Severidad:

El/los síntoma/s del Criterio A han estado presentes, al menos de manera intermitente, por un mes o más.

Lo síntomas son suficientemente severos para causar disrupción en la funcionalidad del paciente y/o de otros.

E. Exclusión de esquizofrenia y trastornos psicóticos relacionados:

Nunca se han cumplido criterios de esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante o trastorno del ánimo con síntomas psicóticos.

F. Relación con delirium:

Los síntomas no ocurren exclusivamente durante el curso de un delirium.

G. Exclusión de otras causas de los síntomas psicóticos:

Los síntomas no deben explicarse por otra causa médica general o efectos psicológicos directos producidos por el consumo de sustancias.

Características Asociadas: (especificar si están presentes)

Con Agitación: cuando hay evidencia, por la historia o en la evaluación de agitación prominente con o sin agresividad física o verbal.

Con Síntomas Negativos: cuando están presentes síntomas negativos como apatía, aplanamiento afectivo, abulia o enlentecimiento motriz.

Con Depresión: cuando están presentes síntomas depresivos como ánimo depresivo, insomnio o hipersomnia, sentimientos de ruina o culpa excesivos, ideas de muerte recurrentes.



Escalas

Numerosas escalas se han utilizado para detectar síntomas neuropsiquiátricos en la demencia ⁽¹⁹⁻²³⁾:

- . Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD)
- . Neuropsychiatric Inventory (NPI)
- . Behavior Rating Scale for Dementia (CERAD-BRSD)
- . Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's Disease (CUSPAD)
- . Dementia Signs and Symptoms Scale (DSS)

Las herramientas más utilizadas en la actualidad son el NPI y la BEHAVE AD.



Diagnóstico diferencial

- . Esquizofrenia de comienzo tardío.
- . Delirium.
- . Trastorno Depresivo Mayor con Síntomas Psicóticos.
- . Demencia por Cuerpos de Lewy.

Esquizofrenia de comienzo tardío:

Si bien la edad de comienzo en la Esquizofrenia es frecuentemente antes de los 30 años, algunos pacientes pueden iniciar la sintomatología luego de los 40 años y unos pocos luego de los 60 años. La esquizofrenia de comienzo tardío ocurre predominantemente en mujeres, se caracteriza por síntomas paranoides, alucinaciones auditivas, con deterioro personal y social luego del comienzo de la enfermedad.

Tabla: comparación entre Psicosis en EA vs Esquizofrenia en pacientes adultos mayores.

	PSICOSIS EN EA	ESQUIZOFRENIA
Incidencia	30-50%	< al 1%
Delirios bizarros o complejos	Raro	Frecuente
Falsas identificaciones del cuidador	Frecuente	Raro
Tipo de alucinaciones más frecuentes	Visuales	Auditivas
Síntomas de primer rango de Schneider	Raro	Frecuente
Ideación suicida	Raro	Frecuente
Antecedentes personales de síntomas psicóticos	Raro	Muy frecuente

	PSICOSIS EN EA	ESQUIZOFRENIA
Remisión eventual de los síntomas psicóticos	Frecuente	Raro
Necesidad de varios años de tratamiento de mantenimiento con antipsicóticos	Raro	Muy frecuente
Dosis óptima promedio de antipsicóticos	Aproximadamente 15 a 25% de la dosis en adulto joven con esquizofrenia.	Aproximadamente 40 a 60% de la dosis en adulto joven con esquizofrenia.

Adaptado de Jeste and Finkel, Am J Geriatr Psychiatry, 2000 (18).

Delirium:

El delirium o síndrome confusional es una condición de comienzo agudo y cuya principal característica es la alteración en la atención ⁽²⁴⁾. El nivel de conciencia puede estar reducido o fluctuar, pero el paciente es incapaz de mantener la atención por un período de tiempo sustancial. Este déficit atencional contribuye a las alteraciones del lenguaje, memoria, percepciones y ánimo ⁽²⁵⁾.

Los delirios y alucinaciones son comunes en el delirium y en algunas ocasiones llegan a dominar el cuadro clínico. Los síntomas psicóticos se caracterizan por trastornos del pensamiento con temas que tienden a estar relacionados con el entorno y la situación actual, con pobreza en el razonamiento y presencia de alucinaciones (frecuentemente de tipo visual) ^(26,27).

Es importante destacar que existe una interrelación entre el delirium y la demencia, ya que los pacientes con demencia presentan un menor umbral para el desarrollo de delirium ⁽²⁸⁾.

Trastorno Depresivo Mayor con Síntomas Psicóticos:

La depresión mayor ha sido reportada como una causa frecuente de síntomas psicóticos en los adultos mayores. En general, los síntomas psicóticos se caracterizan por ser congruentes con el estado de ánimo y estar relacionados con quejas somáticas, ideación delirante con contenido paranoide, hipocondriaco, ideas de ruina y baja autoestima ⁽²⁹⁾.

Frecuentemente, los pacientes presentan antecedentes de episodios psicóticos previos ^(30,31).

También se ha hallado una prevalencia considerable de pacientes dentro del espectro bipolar que comienzan con un trastorno depresivo mayor con síntomas psicóticos en etapas tardías de la vida ⁽³²⁾.

Demencia por Cuerpos de Lewy:

Se caracteriza por un síndrome demencial acompañado por cognición fluctuante con variación pronunciada en la atención y el alerta, alucinaciones visuales recurrentes típicamente bien formadas y parkinsonismo ⁽³³⁾.

Las alucinaciones visuales ocurren en 60-70% de los pacientes, las auditivas en aproximadamente el 50% y los delirios también en la mitad de los pacientes. Las falsas interpretaciones delirantes como el Síndrome de Capgras son particularmente frecuentes ^(34,35).

Medicamentos que pueden inducir síntomas psicóticos

Drogas cardiovasculares	Digitálicos Procainamida Propanolol Clonidina Inhibidores de la enzima de angiotensina (IECA) Nifedipina
Drogas con actividad hormonal	Corticosteroides Tiroxina/triiodotironina
Descongestivos nasales	Efedrina Fenilefrina Fenilpropanolamina
Broncodilatadores	Agonistas beta adrenérgicos
Antitusígenos	Codeína
Drogas anticolinérgicas	Escopolamina
Analgésicos opiáceos	Morfina Propoxifeno Pentazocina
Analgésicos no esteroides (AINEs)	Indometacina Sulindac
Antibacterianos	Acido nalidíxico Nitrofurantóina Izoniacida Cefalosporinas Sulfonamidas Cloranfenicol Cicloserina Penicilina G procaína
Antivirales	Aciclovir Amantadina
Antimicóticos	Miconazol Anfotericina B
Antimaláricos	Cloroquina Mefloquina
Antiparasitarios	Tiabendazol
Anestésicos	Ketamina

✓ Evaluación

- ✓ Examen clínico, neurológico y psiquiátrico.
- ✓ Test de screening cognitivo y/o evaluación neuropsicológica.
- ✓ Descartar causas tóxico-medicamentosas de síntomas psicóticos.
- ✓ Test de screening para síntomas neuropsiquiátricos (ej.: NPI, BEHAVE-AD).
- ✓ Examen de laboratorio: Hemograma, Glucemia, Urea, Creatinina, Ionograma, Lipidograma, Hepatograma, Eritrosedimentación, TSH, Sedimento y cultivo urinario.
El objetivo es descartar delirium u otros cuadros clínicos que actúen como causa o agravante del cuadro psicótico.
- ✓ Tomografía Axial Computada o preferentemente Resonancia Magnética Nuclear de cerebro sin contraste con cortes coronales temporales y frontales.

Tratamiento

Farmacológico

Los antipsicóticos atípicos son los fármacos más ampliamente utilizados en el tratamiento de los síntomas psicóticos en la EA. Hay evidencia de eficacia modesta en estudios de aproximadamente 6 a 12 semanas de seguimiento fundamentalmente con risperidona y aripiprazol. La evidencia es menor para el caso de la olanzapina y la quetiapina ^(36, 37, 38, 39). Los beneficios potenciales deberán ser evaluados en relación a los efectos adversos que incluyen sedación, síntomas extrapiramidales, eventos adversos cerebrovasculares y aumento de la mortalidad, entre otros.

Existe cierta evidencia de la eficacia de la memantina para tratar los síntomas psicóticos en la EA (eficacia similar a los antipsicóticos atípicos a las 12 semanas, manteniéndose el beneficio a los 6 meses) pero se requieren más estudios para corroborar estos datos ⁽⁴⁰⁾.

En relación a los inhibidores de la acetilcolinesterasa, si bien la evidencia para el tratamiento de los síntomas psicóticos en la EA es limitado, serían una alternativa válida y adecuada (fundamentalmente en aquellos pacientes que no poseen este grupo de medicamentos en su plan de medicación) ⁽⁴¹⁾.

No farmacológico

Debido a la modesta eficacia de los antipsicóticos y su complejo perfil de efectos adversos, el tratamiento no farmacológico es una herramienta de suma importancia. La estimulación multisensorial ha demostrado disminuir los síntomas psicóticos en pacientes con demencia ⁽⁴²⁾. Los ambientes que proveen estimulación sensorial o “Snoezelen” fueron desarrollados en los años 70 utilizando como herramientas filtros lumínicos, espejos, difusores aromáticos, diferentes objetos táctiles y música, entre otros ⁽⁴³⁾. Con el uso de la estimulación multisensorial, diferentes estudios han observado disminución de los síntomas conductuales en la EA aunque es preciso el desarrollo de nuevos estudios randomizados ^(44,45).

Resumen

Los síntomas psicóticos representan un aspecto muy importante dentro de la EA. La demencia ha sido reportada como una de las causas diagnósticas más frecuentes de psicosis en los adultos mayores. Habitualmente, los delirios en los pacientes con EA son simples, probablemente porque el deterioro cognitivo dificulta la elaboración de ideas complejas. En general tienen una naturaleza paranoide con delirios de robo, de abandono o de infidelidad como temas más recurrentes. Las alucinaciones más frecuentes suelen ser visuales o auditivas. Siempre es importante descartar el delirium y los trastornos psiquiátricos como causas posibles de los síntomas psicóticos. El tratamiento más utilizado es con antipsicóticos atípicos pero, dada la modesta eficacia y los efectos adversos, otro tipo de intervenciones no farmacológicas puede tener utilidad aunque más estudios serían necesarios para corroborar la evidencia existente.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ropacki SA, Jeste DV. 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; 162:2022–2030.
2. Lopez OL, Wisniewski SR, Becker JT, et al. Psychiatric medication and abnormal behavior as predictors of progression in probable Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999; 56:1266–1272.
3. Magni E, Binetti G, Bianchetti A, et al. Risk of mortality and institutionalization in demented patients with delusions. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1996; 9:123–126.
4. Sweet RA, Pollock BG, Sukonick DL, et al. The 5-HTTPR polymorphism confers liability to a combined phenotype of psychotic and aggressive behavior in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2001; 13:401–409.
5. Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, et al. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:210–215.
6. Bassiony MM, Steinberg M, Rosenblatt A, Baker A, Lyketsos CG. Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease: prevalence and clinical correlates. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15, 99-107.
7. Wilson RS, Krueger KR, Kamenetsky JM, et al. Hallucinations and mortality in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13, 984- 990.
8. Sweet RA, Nimgaonkar VL, Devlin B, Jeste DV. Psychotic symptoms in Alzheimer disease: evidence for a distinct phenotype. *Mol Psychiatry* 2003;8, 383-392.
9. Sweet MA, Sweet RA. Genetics of psychosis in Alzheimer's disease: a review. *J Alzheimers Dis* 2010; 19(3):761-80.
10. Sweet RA, Devlin B, Pollock BG, et al. Catechol-O-methyltransferase haplotypes are associated with psychosis in Alzheimer disease. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 1026-1036.
11. Holmes C, Smith H, Ganderton R, et al. Psychosis and aggression in Alzheimer's disease: the effect of dopamine receptor gene variation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(6):777-9.
12. Holmes C, Arranz MJ, Powell JF, et al. 5-HT2A and 5-HT2C receptor polymorphisms and psychopathology in late-onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genetics* 1998; 7:1507–1509.
13. Sultzer DL, Brown CV, Mandelkern MA, et al. Delusional thoughts and regional frontal/temporal cortex metabolism in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2003; 160:341–349.
14. Tariot PN, Mack JL, Patterson MB. Behavioral Pathology Committee of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, et al: The Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1349–1357.
15. Rubin EH, Drevets WC, Burke WJ. Nature of psychotic symptoms in senile dementia

of the Alzheimer type. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1988; 1:17–20.

16. Ellis HD, Luauté JP, Retterstol N. Delusional misidentification syndromes.

Psychopathology 1994;27:117-20.

17. Cook SE, Miyahara S, Bacanu SA, et al. Psychotic symptoms in Alzheimer disease:

evidence for subtypes. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11:406–413.

18. Jeste D, Finkel S. Psychosis of Alzheimer's Disease and Related Dementias Diagnostic Criteria for a Distinct Syndrome. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000 Winter;8(1):29-34.

19. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44:2308-2314.

20. Reisberg B, Auer SR, Monteiro IM. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale. *Int Psychogeriatr* 1996; 8 Suppl 3: 301-8.

21. Tariot PN, Mack JL, Patterson MB, et al. The Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. The Behavioral Pathology Committee of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry*. 1995 Sep;152(9):1349-57.

22. Devanand DP, Miller L, Richards M, et al. The Columbia University Scale for Psychopathology in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*. 1992 Apr;49(4):371-6.

23. Loreck D, Bylsma F, Folstein M. The Dementia Signs and Symptoms Scale: A New Scale for Comprehensive Assessment of Psychopathology in Alzheimer's disease. *Am J of Geriatr Psychiatry* 1994; 2 (1): 60-74.

24. Berrios GE. Delirium and confusion in the 19th century: a conceptual history. *Br J Psychiatry* 1981;139:439-449.

25. Rummans T, Evans JM, Krahn LE, et al. Delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993;5:154-160.

26. Cummings JL. Organic delusions: phenomenology, anatomic correlations and review. *Br J Psychiatry* 1985;46:184-197.

27. Meagher DJ, Moran M, Raju B, et al. Phenomenology of delirium: assessment of 100 adult cases using standardized measures. *Br J Psychiatry* 2007; 190:135–141.

28. Edlund A, Lundstrom M, Sandberg O, et al. Symptom profile of delirium in older people with and without dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007; 20:166–171.

29. Baldwin RC. Delusional depression in elderly patients. characteristics and relationship to age at onset. *Int J Geriatr Psychiatry* 1995; 10:981–985.

30. Glassman AH, Roose SP. Delusional depression: a distinct clinical entity? *Arch Gen Psychiatry* 1981;38: 424-427.

31. Gournellis R, Lykouras L, Fortos A, et al. Psychotic (delusional) major depression in late life: a clinical study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(11):1085-91.

32. Benazzi F. Psychotic late-life depression: a 376-case study. *Int Psychogeriatr* 1999;11(3):325-32.

33. Buracchio T, Arvanitakis Z, Gorbien M. Dementia with Lewy bodies: current concepts. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20:306–320.
34. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; 47:1113–1124.
35. Ballard C, Holmes C, McKeith I, et al. Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuro- pathologic comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1039–1045.
36. Ballard C, Howard R. Neuroleptic drugs in dementia: benefits and harm. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:492-500.
37. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, 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.
38. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:191-210.
39. Mintzer JE, Tune LE, Breder CD, et al. Aripiprazole for the treatment of psychoses in institutionalized patients with Alzheimer dementia: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled assessment of three fixed doses. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007;15:918-31.
40. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/ aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69:341-8.
41. Rodda J, Morgan S, Walker Z. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo-controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(5):813-24.
42. Ward-Smith P, Llanque S, Curran D. The effect of multisensory stimulation on persons residing in an extended care facility. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2009 Dec-2010 Jan;24(6):450-5.
43. Ball J, Haight BK. Creating a multisensory environment for dementia: the goals of a Snoezelen room. *J Gerontol Nurs* 2005;31(10):4-10.
44. Milev RV, Kellar T, McLean M, et al. Multisensory stimulation for elderly with dementia: a 24-week single blind randomized controlled pilot study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2008;23(4):372-376.
45. Chung JC, Lai CK. Snoezelen for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):CD003152.

Capítulo 4

Agitación / Agresividad en la enfermedad de Alzheimer

Dr. Pablo Abdulhamid
Dra. Mariangeles Pose



Definición

La agitación se define como la “actividad verbal y/o motora inapropiada que, a juicio de un observador externo, no es el resultado obvio de las necesidades insatisfechas o del estado confusional de una persona” ⁽¹⁾. La agitación se manifiesta en un amplio rango de conductas verbales y motoras que se desvían de las normas sociales, incluyendo vocalizaciones sin sentido, insultos, inquietud, vagabundeo, etc.



Epidemiología

La agitación y agresividad son síntomas neuropsiquiátricos frecuentes en los pacientes con EA. Se estima que las conductas agitadas y agresivas ocurren en aproximadamente el 20% de los pacientes con EA que viven en la comunidad y entre el 40 y 60% de los pacientes institucionalizados ^(2,4). Estos síntomas suelen ser persistentes ⁽⁵⁾ y la frecuencia de presentación se incrementa en los estadios más avanzados de la enfermedad ⁽⁶⁾.



Impacto

- . Disminución en la calidad de vida del paciente y sus familiares y/o cuidadores.
- . Mayor sobrecarga del cuidador.
- . Riesgo aumentado de daño para sí y/o para terceros.
- . Aumento de los costos sanitarios.
- . Mayor riesgo de institucionalización.

Factores de riesgo

Suelen ser numerosos los factores de riesgo y podrían diferir según el subtipo de conducta agitada que desarrolle el paciente:

- . La presencia de estrés (ej.: mudanza, viajes, etc.), síntomas psicóticos, depresión y ansiedad se asociaron a mayor frecuencia de desarrollo de conductas agitadas y agresivas ^(9,11).
 - . La agitación verbal podría incrementarse con el aislamiento social, presencia de dolor, deterioro funcional, estado clínico alterado ⁽¹²⁾.
 - . Las conductas agresivas ocurren más frecuentemente en el sexo masculino y en personas con mayor deterioro cognitivo y antecedentes de rasgos de personalidad agresivos ⁽¹³⁾.
-

Fisiopatología

Han sido investigadas múltiples causas de los síntomas de agitación y agresividad en personas con demencia y se piensa que muchas de estas conductas ocurren como respuesta a enfermedades médicas, falta de confort físico o factores psicosociales.

Las teorías psicosociales de la agresión en la demencia, incluyendo el modelo comportamental, sugieren que una de las causas a descartar es la manifestación de necesidades insatisfechas que no pueden ser comunicadas de otro modo ⁽¹⁴⁾. Por ejemplo, se ha propuesto que el dolor en pacientes con déficit en el lenguaje y pensamiento abstracto puede manifestarse mediante conductas agitadas ⁽¹⁵⁾.

Cuando la agitación es severa y persistente (en ausencia de otras causas claras), los factores biológicos propios de la demencia juegan un rol determinante. Altos niveles de agresividad se correlacionan con acumulación de ovillos neurofibrilares en la región orbitofrontal bilateral y cíngulo anterior izquierdo y con hipoperfusión frontotemporal izquierda y parietal derecha en SPECT (Tomografía computada por emisión de fotón único) ^(16,17).

Los sistemas de neurotransmisores también han sido implicados: una disfunción de la actividad de la acetilcolinesterasa en los lóbulos frontales y temporales ha sido asociada a la presencia de agitación ⁽¹⁸⁾, así como también ciertas alteraciones en la transmisión serotoninérgica ^(17,20).

Presentación clínica

Se han identificado diferentes tipos de conductas agitadas o “síndromes de agitación” ⁽²⁰⁾:

- . Agitación física no agresiva (conductas inapropiadas al vestirse o desvestirse, comer o beber, deambular incesante, acumulación excesiva de objetos, manierismos, etc.).
- . Agitación física agresiva (morder, arañar, pegar, patear, escupir, lanzar objetos, etc.).
- . Agitación verbal no agresiva (quejas, negativismo, repetición constante de frases o preguntas, etc.).
- . Agitación verbal agresiva (insultos, gritos, lenguaje procaz, etc.).

El *wandering* o “vagabundeo” es una conducta de deambulación frecuente y repetitiva que se relaciona con la desorientación espacial que habitualmente padece el individuo con EA.

Es uno de los comportamientos más peligrosos asociados a la EA, ya que los pacientes pueden perderse, fatigarse y caerse con riesgo de fracturas y otras lesiones ⁽²¹⁾.

Se estima que aproximadamente 37-60% de los pacientes diagnosticados con demencia pueden desarrollar “wandering” durante la evolución de la enfermedad ⁽²²⁾.

Algunas de las razones más frecuentes para la generación de este comportamiento son:

- . Ideas delirantes o falsos reconocimientos (por ejemplo: sentir que su casa no es su casa y que sus habitantes son impostores).
- . Inquietud psicomotriz. Acatisia.

El *sundowning* o “síndrome del atardecer” es un trastorno asociado al ritmo circadiano que se caracteriza por la aparición o incremento, al atardecer o durante la noche, de síntomas neuropsiquiátricos tales como agitación, confusión, ansiedad, suspicacia, alucinaciones, variaciones anímicas y agresividad.

Se observa con frecuencia en individuos ancianos con demencia y representa un cuadro de muy difícil manejo para los cuidadores y familiares. Del 2,4% al 25% de los pacientes diagnosticados con EA pueden presentar este cuadro.

Si bien la etiología exacta de este síndrome es desconocida, existen estudios que evaluaron la menor estimulación lumínica, alteraciones del ritmo circadiano y trastornos del sueño como causas posibles ^(23,24).

Criterios diagnósticos

A diferencia de lo que ocurre con los síntomas psicóticos o la depresión en la EA, no se han propuesto criterios consensuados para la realización del diagnóstico de agitación y agresividad en esta población.

Escalas

Generales

- . NPI (Neuropsychiatric Inventory)
- . BEHAVE-AD (Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease)
- . CERAD (The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) Clinical and Neuropsychological Tests

Específicos

- . CMAI (Cohen-Mansfield Agitation Inventory)
- . ABID (Agitated Behavior in Dementia scale)
- . BARS (Brief Agitation Rating Scale in dementia)

El Inventario de Agitación de Cohen-Mansfield (CMAI) es una escala empírica que mide los comportamientos observables sin considerar el estado de ánimo o pensamiento de los pacientes. El CMAI utiliza una escala de 7 puntos para evaluar 29 alteraciones comportamentales frecuentes. El BARS es una versión breve del CMAI. Los divide en cuatro grupos: verbalmente agresivos, no agresivos verbalmente, físicamente agresivos y no agresivos físicamente, pero la puntuación total es lo que más comúnmente se utiliza para cuantificar la alteración del comportamiento. La escala es completada por los cuidadores. El personal debe ser entrenado antes de usar el instrumento. La escala es de tipo observacional y se puede administrar utilizando

una forma corta o larga. El CMAI lleva un promedio de 20 minutos para ser completado. El instrumento ha demostrado ser fiable y válido y es particularmente útil para personal con poca formación, ya que mide sólo las conductas observables ^(27,28).



Diagnóstico diferencial

- . Síndrome confusional.
- . Trastorno afectivo.
- . Trastorno de ansiedad.
- . Trastorno psicótico.

✓ Evaluación

- ✓ Examen clínico, neurológico y psiquiátrico.
- ✓ Descartar causas tóxico-medicamentosas de agitación y agresividad.
- ✓ Test de screening para agitación.
- ✓ Examen de laboratorio: Hemograma, Glucemia, Urea, Creatinina, Ionograma, Lipidograma, Hepatograma, Eritrosedimentación, Homocisteína, TSH. Sedimento y cultivo de orina.
El objetivo es descartar cuadros clínicos reversibles que actúen como causa o agravante de la agitación.
- ✓ En el caso que sea requerido un estudio por imágenes se sugiere una Tomografía Axial Computada (debido a la menor duración del estudio).

Tratamiento

Antes de considerar un tratamiento específico para la agitación/agresividad en pacientes con EA es esencial realizar una evaluación clínica amplia y detallada. Problemas como infecciones, dolor o deshidratación son comunes en estos pacientes y pueden precipitar alteraciones conductuales. Es por ello que el tratamiento de las interurrencias clínicas, muchas veces resuelve dichas alteraciones sin la necesidad de instaurar otro tipo de medidas.

El deterioro en la función visual o auditiva también puede desencadenar conductas agitadas y su corrección (a veces con la simple incorporación o calibración de anteojos o audífonos) puede resolver el cuadro conductual.

El grado de estimulación ambiental suele ser un importante desencadenante de conductas agitadas. Tanto el exceso como la carencia de luz y sonidos pueden resultar nocivos y producir alteraciones conductuales en los pacientes con demencia. El aislamiento social y las sensaciones de soledad y aburrimiento son habituales en esta población y suelen asociarse al desarrollo de conductas agitadas y agresivas. Por ello es que la estimulación sensorial adecuada (mediante el uso de música, aromas, masoterapia, etc.), las actividades ocupacionales y el favorecimiento del contacto social son medidas que tienen un impacto positivo ⁽²⁹⁾.



Farmacológico

El tratamiento farmacológico debe ser instaurado siempre y cuando la relación riesgo/beneficio sea favorable, cuando la persona con agitación y/o los que la rodean estén en riesgo cierto e inminente y/o cuando las medidas terapéuticas no farmacológicas fueran inefectivas e insuficientes.

En caso de agitación severa o resistente al tto. no farmacológico:

Considerar el uso de antipsicóticos atípicos y otros psicofármacos.
Recordar “empezar con dosis bajas y aumentar lentamente”

Previo al inicio del tratamiento:

1. Documentar antecedentes médicos de relevancia.
2. Evaluar factores de riesgo cardiovasculares y cerebrovasculares, trastornos deglutorios e infecciones.
3. Discutir riesgos/beneficios con la familia y obtener consentimiento informado escrito.

Una vez iniciado el tratamiento:

Monitorear de cerca eventos adversos y cambios en condiciones médicas preexistentes.
Evaluar regularmente si es necesario continuar con el tratamiento farmacológico.

Sobre la base de la evidencia disponible, los inhibidores de la acetilcolinesterasa demostraron tener un efecto pequeño pero significativo en el tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia. Dada la escasez de alternativas seguras y eficaces, el uso de estos fármacos es de primera elección en los pacientes con EA con conductas agitadas que aún no los poseen en su plan de medicación ⁽³⁹⁾.

Por su parte, memantina demostró ser bien tolerada y más efectiva que el placebo para el control de la agitación/agresión en individuos con EA ⁽⁴⁰⁾, aunque la mayoría de los mismos provienen de estudios retrospectivos y se requieren más ensayos prospectivos para corroborar los mismos.

Los antipsicóticos han sido ampliamente prescritos para combatir los síntomas conductuales en los pacientes con EA, a pesar de la controvertida evidencia que existe para su uso en esta población ^(41,42). En el año 2005, la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos de América publicó un black box warning (la mayor advertencia posible en relación al uso de un fármaco) donde advierte sobre el aumento de la mortalidad en los pacientes con demencia que utilizan antipsicóticos atípicos por el aumento del riesgo de padecer eventos cerebrovasculares e infecciones. Esta advertencia fue extendida a los antipsicóticos típicos en el año 2008.

Dentro del grupo de los antipsicóticos típicos, el haloperidol no parece mejorar la agitación en los pacientes con demencia en comparación con placebo, mientras que los efectos adversos suelen ser frecuentes. Dosis mayores a 2 mg parecen ser más efectivas que dosis menores, pero también son más frecuentes los eventos adversos de tipo extrapiramidal ⁽⁴³⁾.

Los antipsicóticos atípicos (aripirazol, olanzapina, risperidona, quetiapina) se asocian con beneficios pequeños pero estadísticamente significativos para el tratamiento de los síntomas conductuales en la demencia (mejoría en la agitación, agresión física, agresión verbal, excitabilidad, conductas de oposición y exceso de actividad motora). Las dosis de los fármacos varían, pero en general son aproximadamente un 50% más bajas que las utilizadas en el tratamiento de los adultos más jóvenes con esquizofrenia o trastorno bipolar ⁽⁴⁴⁾. Si bien los antipsicóticos atípicos son más efectivos que el placebo, los efectos adversos limitan su efectividad general, restringiendo su uso a aquellos pacientes donde la relación riesgo/beneficio es favorable ⁽⁴¹⁾.

Con respecto al ácido valproico, una revisión de Cochrane lo encontró ineficaz y consideró que sus efectos adversos son inaceptables ⁽⁴⁵⁾.

Los antidepresivos también fueron estudiados en los pacientes con demencia y conductas agitadas. El citalopram demostró cierta eficacia para el manejo de estos síntomas, así como también el escitalopram ^(46,49). Si bien trazodona es un antidepresivo muy utilizado para el control de estos síntomas en la práctica, una revisión de Cochrane no encontró datos positivos contra placebo ⁽⁴⁶⁾.



No farmacológico ^(4,10)

Hay evidencia creciente que una gran variedad de intervenciones psicológicas o psicosociales serían beneficiosas en el tratamiento de la agitación y agresión en pacientes con EA. Estas intervenciones deberían ser consideradas antes de prescribir un tratamiento farmacológico ⁽³⁰⁾ e incluirían los siguientes tipos: terapia de validación, terapia de reminiscencia, snoezelen o terapia de estimulación multisensorial, actividad estructurada, musicoterapia y manipulación ambiental ⁽³¹⁾. La terapia de validación ha recibido gran interés en los últimos años y es una intervención pragmática que se basa en el objetivo de empatizar con el paciente, respetando la realidad individual del mismo.

Generalmente se realiza bajo la modalidad grupal e incorpora elementos de comunicación, reminiscencia y actividades con música y movimiento ^(30,32). También la musicoterapia resulta un abordaje con evidencia creciente para el tratamiento de conductas agitadas, aunque la mayoría de los estudios presentan limitaciones metodológicas. Las personas con demencia pueden conservar la capacidad de cantar canciones de su juventud y las habilidades musicales parecen estar conservadas en algunos individuos, a pesar del deterioro en funciones como la memoria y el lenguaje ⁽³³⁾.

Otras intervenciones no farmacológicas que han sido investigadas son la luminoterapia ⁽³⁴⁾ y la aromaterapia ^(35,36). En el caso de esta última hay trabajos con cremas de Lavanda y Melissa officinalis utilizados en cremas o aromatizadores de ambiente. Cabe destacar que, si bien los datos indican beneficio en el tratamiento de la agitación sin la producción de efectos adversos, la mayoría de los trabajos son por períodos breves y se requieren estudios más prolongados para corroborar los resultados obtenidos.

En relación a las intervenciones sobre los cuidadores, diversos programas de formación y psicoeducación para cuidadores/familiares de personas con demencia han reportado disminución de las conductas agitadas en personas con demencia que viven en su hogar y en la reducción de los sentimientos de sobrecarga en los cuidadores y familiares ^(37,38).

Se debe prestar especial atención a los pacientes con “wandering”, ya que esta conducta puede ponerlos en riesgo de sufrir accidentes. En estos casos es importante tomar las siguientes medidas de prevención:

- . Nunca dejar solo a un paciente con EA inquieto o con tendencia a deambular.
- . Proveer al paciente un lugar seguro y amplio (en lo posible libre de alfombras y obstáculos).
- . Asegurarse que las necesidades básicas del paciente estén cubiertas.
- . Proponer al paciente tareas para hacer.
- . Asegurar todas las puertas y/o ventanas que permitan la salida al exterior de la casa o instalar campanas o alarmas que suenen cuando las mismas sean abiertas.
- . Colocar una identificación al paciente donde diga su nombre y un teléfono de contacto.
- . Existe evidencia que recomienda el uso de dispositivos GPS para ubicar a las personas con “wandering”. Este dispositivo se encuentra bajo revisión debido a implicancias éticas. En todo caso, la decisión de cuándo y cómo utilizar el GPS para el seguimiento de las personas con demencia debe hacerse en el momento del diagnóstico en forma conjunta con la persona con demencia y su familia ⁽²²⁾.

Resumen

La agitación y la agresividad son alteraciones conductuales habituales en los pacientes con EA que provocan un gran impacto en la calidad de vida, tanto del paciente como de los familiares y cuidadores. La mayoría de las veces tienen un curso persistente y son más frecuentes en etapas avanzadas de la enfermedad. Su aparición puede estar relacionada con interurrencias clínicas (infecciones, dolor, etc.) que se manifiestan de este modo, es por ello que siempre es pertinente descartar estas causas primero, ya que resolviendo las mismas mejoraría el cuadro conductual. Debido a la escasa disponibilidad de tratamientos farmacológicos efectivos y seguros se propone tratar en primera instancia las conductas agitadas y agresivas con medidas no farmacológicas (terapia de validación, estimulación multisensorial, musicoterapia, etc.). El tratamiento farmacológico deberá instaurarse cuando la relación riesgo/beneficio resulte favorable. Los fármacos que más han sido estudiados para este uso y presentan alguna eficacia son los inhibidores de la acetilcolinesterasa, la memantina, los antipsicóticos atípicos y algunos antidepresivos.



BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen-Mansfield J, Billing N. Agitated behaviors in the elderly: A conceptual review. *J Am Geriatr Soc* 1986;34:711–21.
2. Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. IV. Disorders of behaviour. *Br J Psychiatry* 1990; 157:86–94.
3. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, et al. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on memory in aging. *Am J Psychiatry* 2000; 157:708–714.
4. Margallo-Lana M, Swann A, O'Brien J, et al. Prevalence and pharmacological management of behavioral and psychological symptoms amongst dementia sufferers living in care environments. *Int J Geriatric Psychiatry* 2001; 16:39 – 44
5. Wetzels RB, Zuidema SU, de Jonghe JF, Verhey FR, Koopmans RT. Course of Neuropsychiatric Symptoms in Residents with Dementia in Nursing Homes Over 2-Year Period. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010 Dec;18(12):1054-65.
6. Steinberg M, Shao H, Zandi P, et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23:170–177.
7. Cohen-Mansfield J. Agitated behavior in persons with dementia: The relationship between type of behavior, its frequency, and its disruptiveness. *J Psychiatr Res* 2008; 43(1): 64–69.
8. Forester BP, Oxman TE. Measures to Assess the Noncognitive Symptoms of Dementia in the Primary Care Setting. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2003; 5(4): 158–163.
9. Panza F, Seripa D, D'Onofrio G, et al. Neuropsychiatric Symptoms, Endophenotypes, and Syndromes in Late-Onset Alzheimer's Disease: Focus on APOE Gene. *Int J Alzheimers Dis* 2011; 2011: 721457.
10. Cohen-Mansfield J, Thein K, Mark MS, et al. The relationships of environment and personal characteristics to agitated behaviors in nursing home residents with dementia. *J Clin Psychiatry* 73:3 March 2012.
11. Stern TA, Celano CM, Gross AF, et al. The Assessment and Management of Agitation and Delirium in the General Hospital. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010; 12(1): PCC.09r00938.
12. McMinn B, Draper B. Vocally disruptive behavior in dementia: development of an evidence based practice guideline. *Aging Ment Health* 2005; 9:16-24.
13. Hamel M, Gold DP, Andres D, et al. Predictors and consequences of aggressive behavior by community-based dementia patients. *Gerontologist* 1990; 30:206-211.
14. Vickland V. Individualized guidelines for the management of aggression in dementia. Part 1: key concepts. *Int Psychogeriatrics* 2012; 24:7, 1112–1124.
15. Husebo BS, Ballard C, Sandvik R, et al. Efficacy of treating pain to reduce behavioral disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomized clinical trial. *BMJ* 2011;343:d4065.

16. Sultzer DL, Mahler ME, Mandelkern MA, et al. The relationship between psychiatric symptoms and regional cortical metabolism in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci.* 1995; 7:476-484.
17. Tekin S, Mega MS, Masterman DM, et al. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2001; 49:355-361.
18. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, et al. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA* 2003; 289:210-216.
19. Zarros A, Kalopita KS, Tsakiris ST. Serotonergic impairment and aggressive behavior in Alzheimer's disease. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2005; 65:277-286.
20. Rabinowitz J, Davidson M, De Deyn PP, et al. Factor analysis of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory in three large samples of nursing home patients with dementia and behavioral disturbance. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2005;13(11):991-8.
21. Moore DH, Algase DL, Powell-Cope G, et al. A framework for managing wandering and preventing elopement. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2009 Jun-Jul;24(3):208-219.
22. Landau R, Werner S. Ethical aspects of using GPS for tracking people with dementia: recommendations for practice. *Int Psychogeriatrics* 2012;24:3:358-366.
23. Khachiyants N, Trinkle D, Son SJ, Kim KY. Sundown syndrome in persons with dementia: an update. *Psychiatry Investig.* 2011 Dec;8(4):275-87.
24. Rindlisbacher P, Hopkins RW. An investigation of the sundowning syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry* 1992;7: 15-23.
25. Cummings JL, Mega M, Gray K et al: The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44:2308-2314.
26. Reisberg B, Auer SR, Monteiro IM. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale. *Int Psychogeriatr* 1996;8 Suppl 3:301-8.
27. Cohen-Mansfield J, Billig N. Agitated behaviors in the elderly: I. A conceptual review. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 711-21.
28. Cohen-Mansfield J. Agitated behaviors in the elderly: II. Preliminary results in the cognitively deteriorated. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 722-7.
29. Lyketsos CG, Colenda CC, Beck C, et al. Position statement of the American Association for Geriatric Psychiatry regarding principles of care for patients with dementia due to Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14: 561-572.
30. Ballard CG, Gauthier S, Cummings JL, et al. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2009 May;5(5):245-55.
31. Livingston G, Johnston K, Katona C, et al. Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1996-2021.
32. Neal M, Barton Wright P. Validation therapy for dementia. *Cochrane Database of systematic Reviews* 2003 Issue 3. Art. No.: CD001394. doi:10.1002/14651858.CD001394.
33. Svansdottir HB, Snaedal J. Music therapy in moderate and severe dementia of Alzheimer's type: a case-control study. *Int Psychogeriatr* 2006 Dec;18(4):613-21.
34. Dowling GA, Burr RL, Van Someren EJ, et al. Melatonin and bright light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56, 239-246.

35. Lin PW, Chan WC, Ng BF, Lam LC. Efficacy of aromatherapy (*Lavandula angustifolia*) as an intervention for agitated behaviours in Chinese older persons with dementia: a cross over randomized trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007 May;22(5):405-10.
36. Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K, Pery EK. Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double blind, placebo-controlled trial with *Melissa*. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:553-558.
37. Salzman C, Jeste D, Meyer RE, et al. Elderly Patients with Dementia-Related Symptoms of Severe Agitation and Aggression: Consensus Statement on Treatment Options, Clinical Trials Methodology, and Policy. *J Clin Psychiatry* 2008 June; 69(6): 889–898.
38. Hepburn KW, Lewis M, Sherman CW, et al. The Savvy Caregiver Program: Developing and testing a transportable dementia family caregiver training program. *Gerontologist* 2003;43:908–15.
39. Rodda J. Are cholinesterase inhibitors effective in the management of the behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease? A systematic review of randomized, placebo controlled trials of donepezil, rivastigmine and galantamine. *Int Psychogeriatrics* 2009; 21:5, 813–824.
40. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry*. 2008; Mar;69(3):341-8.
41. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. for the CATIE-AD Study Group. Effectiveness of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2006; 355:15.
42. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN 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.
43. Loneragan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD002852.
44. Ruelaz Maher A, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and Comparative Effectiveness of Atypical Antipsychotic Medications for Off-Label Uses in Adults. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2011; 306 (12): 1359-1369.
45. Loneragan E, Luxenberg J. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Jul 8;(3):CD003945.
46. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, et al. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; Feb 16;(2):CD008191
47. Arbus C, Gardette V, Bui E, Cantet C, et al. REAL.FR Group. Antidepressant use in Alzheimer's disease patients: results of the REAL.FR cohort. *Int Psychogeriatr* 2010 Feb;22(1):120-8.
48. Barak Y, Plopsi I, Tadger S, Paleacu D. Escitalopram versus risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with Alzheimer's disease: a randomized double-blind pilot study. *Int Psychogeriatr* 2011; Apr 15:1-5.
49. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, et al. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15:942–952.

Capítulo 5

Trastornos del sueño en la enfermedad de Alzheimer

Dra. Corina Christie
Dra. Noelia Pontello



Definición

El National Health Institute de Estados Unidos define a los trastornos del sueño como todos los problemas relacionados con el dormir. Estos incluyen dificultad para conciliar o mantener el sueño, tener demasiado sueño durante el día, quedarse dormido en momentos inapropiados, alteraciones del ritmo sueño-vigilia y presentar conductas anormales durante el mismo.



Epidemiología

Durante el envejecimiento suele modificarse el patrón de sueño primario y los problemas para dormir resultan una queja común en los adultos mayores de 65 años. Entre el 40-50% de la población general manifiestan diferentes dificultades relacionadas al sueño ⁽¹⁾.

Los trastornos observados en pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) son similares, pero en general de mayor intensidad que en aquellas personas mayores no dementes ⁽²⁾.

Con respecto a la prevalencia, los datos son variados, reportándose frecuencias que oscilan entre el 27% ⁽³⁾ y el 54% ⁽⁴⁾, aunque la mayoría reporta una frecuencia similar a la población general afectando hasta 44% de los pacientes con EA ^(5, 6, 7).

Clásicamente, los trastornos del sueño empeoran a medida que la enfermedad avanza, pero algunos datos sugieren una prevalencia con un perfil de “U invertida”; donde los pacientes con EA moderado mostrarían más dificultades que aquellos en los estadios iniciales y severos de la enfermedad ⁽⁸⁾.

Impacto

- . Aumentan la morbilidad y mortalidad de los pacientes con demencia ⁽²⁾.
- . Aumentan el estrés del cuidador.
- . Aceleran la institucionalización de los pacientes ^(1, 2).
- . Empeoran la cognición de los pacientes. Esto se produce por excesiva somnolencia diurna que reduce la atención ⁽⁹⁾. También por disminuir el sueño de ondas lentas y sueño REM, ya que ambos tienen tanto propiedades restaurativas como un rol importante en la consolidación de la memoria ⁽¹⁰⁾.

Factores de riesgo

- . Institucionalización.
- . Polimedicación.
- . Comorbilidades médicas ^(2,3).

Por otro lado, algunos trabajos sugieren cierta susceptibilidad genética que predispondría la aparición de trastornos del sueño ^(11, 12).

Fisiopatología

El dormir es un proceso fisiológico. El ciclo sueño-vigilia, como otras variables fisiológicas, tiene un ritmo circadiano de aproximadamente 24 hs. Los ritmos circadianos son endógenos y pueden persistir en ausencia de claves ambientales.

El núcleo supraquiasmático del hipotálamo es considerado el reloj endógeno de los seres humanos. A pesar de ser endógenos, los ritmos bajo condiciones normales son modulados por claves exógenas temporales (zeitgebers); la más importante es la luz que modula la secreción de melatonina ⁽¹⁰⁾. Por lo tanto, los cambios intrínsecos del ritmo circadiano que ocurren en la EA están también probablemente relacionados con factores ambientales ^(10, 13). Estudios de investigación mostraron que un adulto mayor sano está expuesto en promedio a 60 minutos de luz solar diarios ⁽¹⁴⁾. En los pacientes con EA, ésta exposición se reduce, siendo en promedio de 30 minutos en aquellos que viven en su domicilio y de 15 minutos en aquellos que se encuentran institucionalizados. En pacientes con demencia severa, la exposición media es menor a un minuto ⁽¹⁵⁾.

Hay cambios que ocurren naturalmente con la edad y que pueden conducir a una alteración en la arquitectura del sueño. Entre los más importantes figuran:

- . Disrupción del funcionamiento general de los ritmos circadianos, lo que produce alteración en varios ritmos incluyendo temperatura corporal y secreción de corticoides, entre otros.
- . Degeneración del núcleo supraquiasmático del hipotálamo.
- . Disminución de la fuerza de los sincronizadores ambientales externos o de su percepción ⁽¹⁶⁾.
- . Disminución de la exposición a la luz.
- . Aumento de la exposición a los ruidos ambientales.
- . Reducción o irregularidad de la secreción endógena de melatonina ⁽¹⁷⁾.
- . Disminución de los niveles de hipocretina en líquido cefalorraquídeo ⁽¹⁸⁾.
- . Disminución en la actividad mental o física.

Todos estos cambios modifican la arquitectura normal del sueño de los adultos mayores. A continuación se comparan los hipnogramas (gráficos de los ciclos y fases de sueño a través de una noche de registro) de una persona joven y un adulto mayor.



Adaptado de "Principles of Neuroscience", Kandel ⁽¹⁰⁾.

En el adulto mayor se observa mayor fragmentación del sueño, con períodos de vigilia intra-sueño, aumento del tiempo de sueño superficial (fases 1 y 2) y disminución del tiempo de sueño profundo (fases 3 y 4) y del sueño REM. Además, suele observarse avance de fase (tendencia a acostarse y levantarse más temprano).

Además de todos estos cambios que resultan esperables con la edad, en los pacientes con EA se agrega la degeneración de neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert. La disminución de acetilcolina observada en pacientes con EA favorecería una descarga rítmica de las conexiones tálamo-corticales. Esto podría explicar en parte el patrón de ondas lentas observado en el electroencefalograma de pacientes con EA ⁽¹⁾.

El deterioro en los ritmos circadianos y la afección del patrón de sueño en los pacientes con deterioro cognitivo puede ser visto como parte de un continuo, donde las personas con deterioro cognitivo leve duermen peor que los controles sanos de la misma edad, pero mejor que aquellos que ya tienen diagnóstico de demencia ⁽¹⁹⁾.

Presentación clínica

Hemos mencionado previamente que el sueño de los pacientes con EA se caracteriza por ser fragmentado, con varios despertares nocturnos, lo que genera excesiva somnolencia diurna con siestas a repetición. Todos estos cambios generan menor eficiencia del sueño y favorecen el desarrollo de alteraciones conductuales en las personas con EA. Por este motivo es que los trastornos del sueño en los pacientes con demencia se manifiestan principalmente con conductas anormales que se exacerban por la noche e interrumpen su normal desarrollo. Las principales son:

- . Insomnio.
- . Hipersomnias.
- . Disturbios en el ritmo circadiano, con avance de fase.
- . Aumento de la actividad motora como agitación o wandering.
- . Disturbios perceptuales y/o emocionales.

El “wandering” es uno de los comportamientos más perturbadores asociados a la EA; podría traducirse como “vagabundeo” aunque no existe una traducción literal para este término en español. Si bien no corresponde a un trastorno del sueño per se, es muy común que los pacientes con demencia presenten este comportamiento durante la noche, por lo que se incluye en este capítulo. Algunas de las razones más frecuentes para la generación de este comportamiento son:

- . Falsos reconocimientos (ejemplo: el paciente no reconoce que se encuentra en su casa y sale a “buscarla”).
- . Ideas delirantes (ejemplo: el paciente puede tratar de cumplir responsabilidades del pasado, como tener que ir al trabajo o ir a buscar un hijo).
- . Agitación psicomotriz.

Otro de los trastornos que frecuentemente se asocian a esta conducta, y que si bien tampoco es un trastorno del sueño específico pero se considera como parte de las alteraciones del ritmo circadiano, es el “sundowning” o “síndrome del atardecer”.

El “sundowning” se refiere a la exacerbación nocturna o al atardecer, sin una causa ni propósito determinado, de ciertos síntomas conductuales como agitación o wandering ⁽²⁰⁾. Se observa con frecuencia en individuos con demencia tipo Alzheimer e incluye la presencia de todos o algunos de los siguientes comportamientos disruptivos:

- . Confusión y/o desorientación.
- . Ansiedad, agitación, movimiento continuo sin sentido o wandering.
- . Vocalización prolongada incoherente (más de cinco minutos).
- . Alucinaciones ⁽²¹⁾.

Distintos reportes muestran una frecuencia de entre 2,4 a 25% en pacientes con EA.

Además de todas estas manifestaciones, siempre hay que tener en cuenta que los trastornos del sueño primarios pueden ser comórbidos con la EA. Entre los más relevantes se encuentran los relacionados con la respiración, como el síndrome de apneas-hipoapneas del sueño (SAHOS) o los trastornos del sueño relacionados con movimientos anormales como el síndrome de piernas inquietas (SPI) y los movimientos periódicos de piernas del sueño (MPP). Estos desórdenes deben ser detectados y tratados de acuerdo a las recomendaciones estándares existentes para su manejo, independientemente del deterioro cognitivo.

Criterios diagnósticos

Hasta el momento no existen criterios ampliamente aceptados para el diagnóstico de los trastornos del sueño en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. La Academia Americana y la Sociedad Europea de Investigación de Sueño, en asociación con las Sociedades Japonesa y Latinoamericana de Medicina del sueño han desarrollado los únicos criterios disponibles para el diagnóstico de los trastornos del sueño en pacientes con demencia ⁽³⁵⁾.

Los criterios diagnósticos para los trastornos del sueño asociados a demencia son:

1. El paciente se queja de insomnio, excesiva somnolencia o confusión nocturna, o el cuidador observa estos comportamientos.
2. El paciente experimenta frecuentes despertares, episodios de sueño diurno o confusión nocturna.
3. El trastorno del sueño está asociado con un diagnóstico de demencia.
4. Uno o más de los siguientes criterios puede estar presente:
 - a. Deambulación nocturna con actividad inapropiada.
 - b. Agitación, combatividad.
 - c. Confusión, desorientación o delirio franco.
5. El monitoreo con polisomnografía demuestra lo siguiente:
 - a. Pobre eficiencia del sueño, con incremento en el número y duración de los despertares.
 - b. Un test de latencia múltiple que demuestra aumento de somnolencia diurna.
6. Otros trastornos médicos pueden estar presentes pero no dan cuenta de los síntomas primarios.
7. Otros trastornos del sueño pueden estar presentes pero no dan cuenta de los síntomas primarios.



Escalas

Escalas de síntomas neuropsiquiátricos:

- . Neuropsychiatric inventory (NPI) ^(22,23).
- . The Behavioral Pathology in Alzheimer's disease scale (BEHAVE-AD) ^(24, 25).
- . Behaviour Rating Scale for Dementia (BRSD) ⁽²⁶⁾.

Escalas específicas:

- . Sleep disturbance symptom questionnaire (SDSQ) ⁽²⁷⁾.
- . Epworth Sleepiness Scale ⁽²⁸⁾.
- . Sleep scale from the Medical Outcome Study ⁽²⁹⁾.
- . Pittsburgh Sleep Quality Index ⁽³⁰⁾.
- . Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) ^(31, 32).
- . Athens Insomnia Scale ⁽³³⁾.



Diagnóstico diferencial

Es importante tener en cuenta que los trastornos del sueño en los pacientes con demencia suelen ser síntomas frecuentes de ciertos cuadros neuropsiquiátricos como:

- . Síndrome confusional o delirium.
- . Depresión.

Fármacos que pueden inducir trastornos del sueño

Benzodiacepinas	Disminución del sueño profundo y sueño REM. Somnolencia diurna residual. Empeoramiento de los movimientos periódicos de piernas y del SAHOS.
Antidepresivos tricíclicos	Empeoramiento de los movimientos periódicos de piernas y del trastorno del sueño REM.
Antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina)	Insomnio o somnolencia diurna residual. Empeoramiento de los movimientos periódicos de piernas y del trastorno del sueño REM.
Antipsicóticos	Disminución del sueño REM. Somnolencia diurna residual. Empeoramiento de los movimientos periódicos de piernas y del SAHOS (secundario a aumento de peso).
Antiepilépticos	Somnolencia diurna residual y disminución del sueño REM (fenitoína, carbamazepina).
Antiparkinsonianos	Somnolencia diurna residual. Ataques súbitos de sueño (ropirinol).
Opioides	Aumento de los despertares nocturnos. Disminución del sueño profundo y sueño REM. Somnolencia diurna residual. Apneas centrales (patrón de respiración atáxica o de Biot).
Antihistamínicos de 1º generación	Somnolencia diurna residual.
Agonista α 2 (clonidina)	Somnolencia diurna residual. Disminución del sueño REM. Menos frecuente pesadillas o despertares tempranos.

Antagonistas α 1 (prazosina y terazosina)	Aumento de las horas totales de sueño y del sueño REM. Somnolencia diurna residual.
Estimulantes (ej.:metilfenidato)	Disminución del sueño profundo y sueño REM. Aumento de la latencia del sueño.
Modafinilo y Armodafinilo	Insomnio.
Teofilina	Aumento de la latencia del sueño y de los despertares nocturnos. Disminución de las horas totales de sueño.
Betabloqueantes (agentes más lipofílicos: metoprolol, atenolol, propanolol)	Insomnio. Despertares nocturnos. Pesadillas.
Corticoides	Insomnio. Disminución del sueño profundo y sueño REM. Aumento de los despertares nocturnos.
Antiarrítmicos	Insomnio.
Fármacos para la cesación tabáquica	Insomnio. Pesadillas.
Diuréticos	Despertares nocturnos (por aumento de la frecuencia miccional y producción de calambres musculares).
Hormonas tiroideas (altas dosis)	Insomnio.
Fármacos que contienen cafeína	Insomnio. Aumento de la latencia del sueño.
Fármacos que contienen alcohol	Disminución del sueño REM. Empeoramiento del SAHOS.
Estatinas	Insomnio. Pesadillas.

✓ Evaluación

- ✓ *Examen neurológico y psiquiátrico: En la gran mayoría de los casos el diagnóstico es clínico y basado en el interrogatorio. Es muy difícil debido a la naturaleza de la enfermedad obtener en estos pacientes un “diario de sueño”. El mismo es un registro subjetivo realizado por el paciente sobre su forma de dormir y se requiere la colaboración de los familiares o cuidadores.*
- ✓ *Descartar causas tóxico-medicamentosas de agitación y agresividad.*
- ✓ *Escalas de screening para trastornos del sueño.*
- ✓ *Examen de laboratorio: se solicitan determinaciones de rutina con el fin de descartar delirium u otros cuadros clínicos que actúen como causa, o agravante del trastorno de sueño. Para el estudio particular del SPI y MPP se debe agregar dosaje de vitamina B1, B6, B12, ferremia y ferritina.*

Estudios complementarios específicos de sueño:

Solamente en situaciones particulares y principalmente cuando se sospecha un trastorno primario del sueño uno solicita estudios complementarios específicos ⁽³⁴⁾. Estos son:

Actigrafía: El actígrafo es un dispositivo, símil pulsera, que se coloca en la muñeca del paciente durante una semana o incluso más tiempo y percibe los movimientos que realiza durante la noche. Brinda información fidedigna sobre los ciclos de sueño-vigilia del paciente. Es muy útil para el estudio del insomnio, permitiendo corroborar objetivamente la queja del paciente o familiar. Al registrarse en el propio domicilio tiene las ventajas de brindar información más ecológica y ser mejor tolerada por el paciente.

Polisomnografía (PSG): Este estudio se lleva a cabo en un laboratorio de sueño, donde el paciente va a dormir una noche completa. Incluye registros de electroencefalograma, electrooculograma (medición de los movimientos oculares) y electromiograma de superficie para evaluar movimientos nocturnos de piernas. Además, por medio de la oximetría se miden los niveles sanguíneos de oxígeno, y a través de un micrófono y un sensor de aire nasal se detectan ronquidos y apneas. Es el método de elección para diagnosticar SAHOS y cuadros como SPI y MPP.

Test de Latencias Múltiples (TLM): Este estudio también se realiza en el laboratorio de sueño durante el día posterior a una PSG. De forma intermitente se lo invita al paciente a realizar breves siestas durante distintas horas del día y se mide el tiempo de latencia hasta la conciliación del sueño. Se utiliza para el estudio de los cuadros de hipersomnolencia diurna como la narcolepsia.

Tratamiento

La evidencia sobre tratamientos efectivos de los trastornos del sueño en esta población es escasa y poco alentadora ^(7, 9, 35). Esta falta de evidencia puede ser en parte explicada por dificultades en el diagnóstico y por la ausencia de criterios diagnósticos estandarizados y/o universalmente utilizados ⁽³⁵⁾.

Previo a la indicación de un tratamiento para los trastornos del sueño en un paciente con demencia es importante evaluar posibles causas subyacentes (médicas, farmacológicas, etc.) que puedan estar interviniendo, así como el contexto en el que estos problemas están ocurriendo para así dirigir y planificar un tratamiento acorde y personalizado para cada caso.

El tratamiento actual disponible para los trastornos del sueño en pacientes con EA puede dividirse en tres categorías:

1. Terapias de ritmo circadiano
2. Estrategias psico-educativas o terapia cognitivo-conductual.
3. Farmacológico.

Terapias de ritmo circadiano

Melatonina:

Ciertos datos sugieren que la eficacia de la melatonina disminuye a medida que la EA progresa ⁽³⁶⁾. De seis estudios que evalúan los efectos de la melatonina en el sueño en pacientes con EA, tres estudios randomizados mostraron falta de eficacia, mientras que otro estudio mostró mejoría en las escalas de calidad de sueño aunque sin diferencias significativas en las medidas derivadas de la actigrafía ⁽³⁷⁾.

Por último, dos estudios no randomizados mostraron mejoría en el sueño determinada por reportes subjetivos, registros de sueño u observación del cuidador ⁽³⁸⁾.

Generalmente es bien tolerada, aunque hay que tener precaución porque puede producir somnolencia diurna y/o excesivo cansancio y también se ha comunicado la aparición de prurito. Se aconseja administrar 3 mg., aproximadamente 2 horas antes del horario habitual de sueño.

Terapia de luz brillante (TLB)

Implica permanecer cerca de un dispositivo conocido como la “caja de terapia lumínica” que simula exposición a la luz natural exterior. Las exposiciones son de aproximadamente 2.500 a 10.000 Lux por un tiempo de 30 a 120 minutos durante el día ⁽³⁸⁾. Sin embargo es importante aclarar que esta terapia puede realizarse con la simple exposición ambiental por iguales períodos de tiempo.

La mayoría de los estudios que evalúan esta terapéutica son estudios no randomizados. De todas formas los resultados de estos estudios muestran en general una tendencia favorable en la regulación del sueño disminuyendo la fragmentación del mismo e incrementando las horas totales de sueño durante la noche. No hay evidencia que muestre disminución de la somnolencia diurna o aumento del nivel de alerta durante el día ⁽³⁹⁾.

Un reporte preliminar de un estudio sobre TLB y melatonina en 92 pacientes con EA severa monitoreados con actigrafía encontró que, aunque no hubo aumento en el tiempo total de sueño, la TLB produjo períodos más prolongados de sueño ininterrumpido. Si bien la “cantidad” de sueño no fue modificada, la “calidad” sí lo fue, pudiendo así garantizar en parte las propiedades restaurativas del sueño ⁽³⁸⁾.

La recomendación sería una exposición de 30 a 60 minutos por día.

Estrategias psico-educativas o terapia cognitivo-conductual

Implican un conjunto de medidas higiénico-dietéticas o conductuales, destinadas a mejorar el sueño de los pacientes con EA. Son preferibles a las intervenciones farmacológicas, ya que garantizan mejores resultados a largo plazo y disminuyen el riesgo de efectos adversos que podrían presentarse con la toma de distintos fármacos. Es por todo esto que muchos autores recomiendan estas medidas como tratamiento de primera línea en pacientes con demencia ^(40, 41).

Han mostrado marcado beneficio para los problemas de insomnio y en general son las mismas que demostraron resultados favorables en personas de la misma edad pero sin demencia. Las principales medidas son:

Hábitos recomendados	Hábitos para evitar
<ul style="list-style-type: none">. Desarrollar una rutina en relación al sueño.. Exposición a la luz solar.. Actividades durante el día.. Asegurarse que la habitación sea confortable y tranquila (no demasiado ruidosa, calurosa o con demasiada luz).. Sólo ir a la cama si se siente sueño.. Dormir únicamente en su habitación.. Si no se puede conciliar el sueño, dejar la habitación y volver solamente cuando se sienta sueño.	<ul style="list-style-type: none">. Siestas diurnas frecuentes (limitar las siestas a 30 minutos por día).. Pasar mucho tiempo en cama.. Realizar ejercicio intenso en las 2 horas previas a acostarse.. Consumir sustancias que producen fragmentación del sueño como alcohol, nicotina y cafeína.. Mirar televisión o trabajar en la cama.. Cenas copiosas.. Administrar fármacos como laxantes o diuréticos en horarios nocturnos.

Existe evidencia en la literatura sobre algunas de estas medidas, como por ejemplo: aumento en la actividad diurna, disminución del tiempo en cama durante el día, exposición a la luz solar, rutinas estructuradas en relación a los horarios de sueño y disminución nocturna del ruido y de la luz. De cuatro estudios randomizados y controlados, tres mostraron reducción en la fragmentación del sueño, disminución de la somnolencia diurna y mejoría en el ritmo de descanso/actividad con este tipo de intervenciones ^(42, 43, 44). Uno de estos estudios, también describe disminución en la agitación de hasta el 47% en los pacientes ⁽⁴⁵⁾. En el caso del wandering o sundowning, también se pueden tomar medidas para prevenirlo. Las recomendaciones a implementar son:

- . Colocar objetos familiares al lado de la cama.
- . Asegurarse que las necesidades básicas del paciente estén cubiertas.
- . Asegurarse que el paciente use sus anteojos o audífonos para mejorar su interacción con el medio ambiente.
- . Dar al paciente un lugar seguro y amplio para moverse (en lo posible libre de alfombras y obstáculos).
- . Dar al paciente tareas para hacer durante el día.

Dependiendo de la severidad puede además ser necesario asegurar todas las puertas y/o ventanas que permitan la salida al exterior de la casa o instalar campanas o alarmas que suenen cuando las mismas sean abiertas. Cuando este trastorno es muy severo conviene colocar una identificación al paciente donde diga su nombre y un teléfono de contacto ⁽⁴⁶⁾.

Sin embargo, siempre tener en cuenta que la medida más importante en este tipo de comportamiento es NUNCA dejar solo a un paciente con EA inquieto o con tendencia a deambular.

Hay que destacar que los pacientes institucionalizados son especialmente candidatos a este tipo de intervenciones, ya que suelen sufrir interrupciones del sueño causadas por el personal de enfermería para higiene personal o administración de medicación ⁽⁴⁷⁾. Sin embargo, la implementación de estas medidas en pacientes con EA es especialmente dificultosa y requiere de recomendaciones específicas y entrenamiento de los cuidadores para lograr que las mismas sean exitosas y se mantengan en el tiempo ⁽⁴⁸⁾.

Farmacológico

Los estudios que evalúan el uso de fármacos para los trastornos conductuales en pacientes con demencia, muy raramente se refieren a conductas nocturnas o trastornos del sueño. Por lo tanto hay una escasez notable en la literatura sobre drogas para el tratamiento de los trastornos del sueño en EA. A pesar del extendido uso de hipnóticos, no hay suficiente evidencia para avalar su uso.

Hipnóticos

Los agentes hipnóticos, benzodiazepínicos (BZD) y no-benzodiazepínicos, son los más ampliamente usados para los trastornos del sueño en los pacientes con EA ⁽⁴⁹⁾. Lamentablemente, las BZD están asociadas con aumento en la incidencia de sedación, confusión, amnesia anterógrada, somnolencia diurna e insomnio como efecto rebote, además de aumentar el riesgo de caídas, por lo cual no se aconseja su uso ⁽⁵⁰⁾.

Si bien no hay mucha información sobre su uso en pacientes con demencia, la nueva generación de hipnóticos no BZD (como zolpidem, zopiclona, zaleplon y eszopiclona) suelen elegirse por tener generalmente vidas medias más cortas y menos efectos adversos, aunque está descrito que suelen aumentar el riesgo de fracturas ^(51, 52). Hay que administrarlos entre 15 y 30 minutos antes de ir a dormir, salvo las presentaciones de liberación prolongada que deben recibirse aproximadamente 1 hora antes.

Ramelteon es un hipnótico que actúa sobre los receptores melatonérgicos, por lo que generalmente no se asocia a los efectos adversos producidos por otros hipnóticos ^(53, 54). No está disponible actualmente en nuestro país.

Antidepresivos

La mirtzapina y la trazodona son especialmente utilizados en este grupo de pacientes por sus efectos sedativos, aunque hay pocos datos que soporten estas recomendaciones. En dos estudios no randomizados que evalúan el efecto de ambos sobre el sueño en EA, la mirtzapina mostró un efecto positivo, mientras que la trazodona no mostró resultados estadísticamente significativos ^(55, 56). Otros estudios mostraron que la trazodona tiene efectos residuales negativos, incluido sedación al día siguiente o malestar al despertar ⁽⁵⁷⁾. Los otros antidepresivos utilizados en los pacientes con EA (sertralina, escitalopram, etc.) podrían mejorar el patrón de sueño secundariamente a la mejoría del ánimo en un paciente con EA y depresión.

Para el manejo de los trastornos del sueño, la mirtzapina se utiliza en dosis menores a las que se utiliza como antidepresivo. Las mejores respuestas se obtienen con 15 mg por la noche ⁽⁵⁸⁾. Con respecto a la trazodona, la indicación es de 50 mg también por la noche.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE)

Dos estudios que evalúan la intervención con donepecilo mostraron una mejoría en la arquitectura y en la eficiencia del sueño ^(59, 60).

En estudios comparativos entre distintos inhibidores de AChE, un trabajo mostró mejoría en la arquitectura del sueño sólo con donepecilo (no con rivastigmina o galantamina) ⁽⁶¹⁾. Si bien existe evidencia a favor de su uso, hay que tener precaución con su indicación, ya que ciertos trabajos demostraron que pueden producir insomnio o sueños vívidos, principalmente durante el sueño REM ^(40, 62).

Cuando se sospeche que ciertos síntomas (ej.: insomnio) pudieran estar exacerbados por su indicación se sugiere adelantar la hora de administración, evitando horarios vespertinos o nocturnos.

Antipsicóticos

Hay pocos estudios que evalúen la efectividad de estas drogas para el manejo de los problemas del sueño. Sin embargo, como la somnolencia es un efecto adverso importante de estos agentes, son utilizados con frecuencia.

Tres trabajos publicados que evaluaron risperidona, olanzapina y quetiapina mostraron cierto beneficio en las medidas de sueño ⁽⁶³⁾.

La quetiapina suele ser preferida por su menor perfil de efectos adversos extrapiramidales. Dosis de 25 mg por la noche resultan efectivas. Para la olanzapina se indican dosis entre 2,5 y 5 mg y para la risperidona entre 0.25 y 1 mg. Se sugieren titulaciones lentas para evitar la somnolencia diurna residual, que es una de las limitaciones frecuentes de su uso ^(64, 65). Por otro lado, también es importante recordar que desde abril de 2005, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE.UU. señala que se debe resaltar en un recuadro en el prospecto de estos medicamentos una advertencia sobre los riesgos de los antipsicóticos atípicos (incremento en la mortalidad y eventos adversos cerebrovasculares) y su falta de aprobación para el tratamiento de los síntomas conductuales y psiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer.

Otras drogas

Los antihistamínicos, particularmente la difenhidramina, tienen una alta tasa de efectos adversos, incluidos deterioro cognitivo, aumento de somnolencia diurna, y efecto anticolinérgico, por lo cual deberían evitarse como tratamiento en pacientes con demencia ⁽⁶⁶⁾.



Resumen

Los trastornos del sueño son sumamente frecuentes en la EA, aun desde los estadios iniciales de la enfermedad afectando hasta al 50% de los pacientes. Tienen un gran impacto, ya que aumentan los déficits cognitivos e incrementan de forma considerable el stress del cuidador, siendo una de las principales causas de institucionalización de los pacientes con EA. Por todo lo mencionado es esencial su identificación. Se caracterizan principalmente por trastornos conductuales que se exacerbaban durante la noche y alteran el normal dormir, tanto de los pacientes como de sus acompañantes.

El diagnóstico es primordialmente clínico basado en un interrogatorio dirigido a identificar causas secundarias que puedan estar favoreciendo su desarrollo. Dentro de las opciones terapéuticas, lo que ha mostrado mayores beneficios a largo plazo son las medidas higiénico-dietéticas y tratamientos conductuales. Si bien las opciones farmacológicas son ampliamente utilizadas, no existen estudios randomizados y controlados que demuestren claramente su eficacia, aunque sí una alta tasa de efectos adversos en esta población.



BIBLIOGRAFÍA

1. Crowley K, et al. Sleep and Sleep Disorders in Older Adults. *Neuropsychol Rev* (2011) 21:41–53.
2. Rochelle E, et al. Characterizing sleep problems in persons with Alzheimer's disease and normal elderly. *J. Sleep Res.* (2006) 15, 97–103.
3. Lyketsos CG, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment. *JAMA.* (2002) Sep 25; 288(12):1475-83.
4. Hart DJ, et al. A retrospective study of the behavioural and psychological symptoms of mid and late phase Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* (2003) Nov;18(11):1037-42.
5. Ritchie K. Behavioral disturbances of dementia in ambulatory care settings. *Int Psychogeriatr.* (1996) 8 Suppl 3:439-42.
6. McCurry SM, et al. Characteristics of sleep disturbance in community-dwelling Alzheimer's disease patients. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* (1999) Summer; 12(2):53-9.
7. Vitiello MV, et al. Sleep disturbances in patients with Alzheimer's disease: Epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs,* (2001) Vol 15(10), 777-796.
8. McCurry SM, et al. Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's disease. *Sleep Med Rev* (2000); 4:603-628.
9. Oludamilola Salami, et al. Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's dementia. *Int. J Geriatr Psychiatry* (2011); 26:771-782.
10. Kandel E, et al. *Principles of Neuroscience.* 4th Edition. McGraw-Hill 2000.
11. Dawson A, et al. Genotyping Sleep Disorders Patients. *Psychiatry Investig* (2010);7:36-42.
12. Craig D, et al. Genetically Increased Risk of Sleep Disruption in Alzheimer's Disease. *Sleep*(2006) Vol. 29, No. 8.
13. Wever RA, et al. Bright light affects human circadian rhythms. *Pflugers Arch* (1983); 396:85-8.
14. Campbell SS, et al. Exposure to light in healthy elderly subjects and Alzheimer's patients. *Physiol Behav* (1988); 42:141-144.
15. Ancoli-Israel S, et al. Variations in circadian rhythms of activity, sleep, and light exposure related to dementia in nursing-home patients. *Sleep* (1997); 20:18-23.
16. Cardinali DP, et al. The use of chronobiotics in the resynchronization of the sleep/wake cycle. Therapeutic application in the early phases of Alzheimer's disease. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* (2011) May;5(2):80-90.
17. Zhou QP, et al. The management of sleep and circadian disturbance in patients with dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* (2012) Apr;12(2):193-204.
18. Fronczek R, et al. Hypocretin (orexin) loss in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* (2011) May 3.
19. Beaulieu-Bonneau S, et al. Sleep disturbances in older adults with mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr.* (2009) Aug;21(4):654-66.

20. Rindlisbacher P, et al. An investigation of the sundowning syndrome. *International Journal of Geriatric Psychiatry* (1992)7, 15-23.
21. Gallagher-Thompson et al. The relations among caregiver stress, "sundowning" symptoms, and cognitive decline in Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, (1992) Vol 40(8), 807-810.
22. J.L Cummings, MD, et al. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* (December 1994) 44:2308.
23. Vilalta-Franch J, Lozano-Gallego M, Hernández-Ferrándiz M, Llinás-Regla J, López-Pousa S, López OL. [The Neuropsychiatric Inventory. Psychometric properties of its adaptation into Spanish]. *Rev Neurol* 1999; 29 (1): 15-19.
24. Reisberg B, Stefanie R. Auer and Isabel M. Monteiro (1997). Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (BEHAVE-AD) Rating Scale. *International Psychogeriatrics*, 8 , pp 301-308.
25. Sclan SG, Saillon A, Franssen E, Hugonot-Diener L, Saillon A, Reisberg B. The Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale (BEHAVE-AD): reliability and analysis of symptom category scores. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 11: 819-830.
26. Tariot PN, Mack JL, Patterson MB, Edland SD, Weiner MF, Fillenbaum G et al. The Behavior Rating Scale for Dementia of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. The Behavioral Pathology Committee of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease. *Am J Psychiatry* 1995; 152 (9): 1349-1357.
27. Kaye A, et al. Symptoms of sleep disturbance in persons with Alzheimer's disease and normal elderly J. *Sleep Res.* (2005) 14, 177-185.
28. Johns MW, et al. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* (1991) Dec;14(6):540-5.
29. Hays, RD et al. Measuring functioning and well-being: The Medical Outcomes Study approach. (1992). (pp. 235-259), Durham, NC: Duke University Press.
30. Buysse DJ, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* (1989) May;28(2):193-213.
31. Weaver TE, et al. An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep* (1997);20:835-43.
32. Chasens ER, et al. Development of the FOSQ-10: A Short Version of the Functional Outcomes of Sleep Questionnaire. *SLEEP* (2009), Vol. 32, No. 7.
33. Soldatos CR,. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res.* (2000) Jun; 48(6):555-60.
34. Ancoli-Israel S, et al. Effects of galantamine versus donepezil on sleep in patients with mild to moderate Alzheimer disease and their caregivers: a double-blind, head-to-head, randomized pilot study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* (2005) Oct-Dec; 19(4):240-5.
35. Yesavage J, et al. Development of Diagnostic Criteria for Defining Sleep Disturbance in Alzheimer's Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* (2003) 16: 131.

36. Salami O, et al. Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. (2011) Aug;26(8):771-82.
37. Singer C, et al. A Multicenter, Placebo-controlled Trial of Melatonin for Sleep Disturbance in Alzheimer's Disease. *Sleep*, (2003) Nov 1;26(7):893-901.
38. Mishima K, et al. Supplementary administration of artificial bright light and melatonin as potent treatment for disorganized circadian rest-activity and dysfunctional autonomic and neuroendocrine systems in institutionalized demented elderly persons. *Chronobiol Int* (2000); 17:419-432.
39. The use of chronobiotics in the resynchronization of the sleep/wake cycle. Therapeutical application in the early phases of Alzheimer's disease. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov*. (2011) May;5 (2):80-90.
40. Bliwise DL, et al. Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Cornerstone*. (2004); 6 Suppl 1A:S16-28.
41. Dauvilliers Y. Insomnia in patients with neurodegenerative conditions. *Sleep Med*. (2007) Dec; 8 Suppl 4:S27-34.
42. McCurry SM, et al. Nighttime insomnia treatment and education for Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* (2005) May;53(5):793-802.
43. Ouslander JG, et al. A nonpharmacological intervention to improve sleep in nursing home patients: results of a controlled clinical trial. *J Am Geriatr Soc* (2006). 54(1): 38-47.
44. Alessi CA, et al. A multidimensional non-drug intervention reduced daytime sleep in nursing home residents with sleep problems. *Evid Based Med* (2005);10:178.
45. Alessi CA, et al. A randomized trial of a combined physical activity and environmental intervention in nursing home residents: do sleep and agitation improve? *J Am Geriatr Soc* (1999) 47(7): 784-791.
46. Alzheimer's Disease Research- A program of the American Health Assistance Foundation 2012. http://www.ahaf.org/docs/pdf-publications/wandering_sp_final.pdf.
47. Schnelle JF, et al. The nursing home at night: effects of an intervention on noise, light, and sleep. *J Am Geriatr Soc* (1999); 47:430-438.
48. McCurry S, et al. Training Caregivers to Change the Sleep Hygiene Practices of Patients with Dementia: The NITE-AD Project. *JAGS* (2003) 51:1455-1460.
49. Walsh JK, et al. Ten-year trends in the pharmacological treatment of insomnia. *Sleep* (1999); 22:371-375.
50. Profenno LA, et al. Pharmacologic management of agitation in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. (2004); 17(1-2):65-77.
51. Kang DY, et al. Zolpidem use and risk of fracture in elderly insomnia patients. *J Prev Med Public Health*. 2012 Jul;45(4):219-26.
52. Shelton PS, et al. Zolpidem for dementia-related insomnia and nighttime wandering. *Ann Pharmacother*. 1997 Mar;31(3):319-22.

53. Conn DK, et al. Use of sleep-promoting medications in nursing home residents: risks versus benefits. *Drugs Aging*. (2006); 23(4):271-87.
54. Dolder C, et al. Use of non-benzodiazepine hypnotics in the elderly: are all agents the same? *CNS Drugs*. (2007); 21(5):389-405.
55. Raji MA, et al. Mirtazapine for treatment of depression and comorbidities in Alzheimer disease. *Ann Pharmacother* (2001) 35(9): 1024–1027.
56. Lopez-Pousa S, et al. Trazodone for Alzheimer's disease: a naturalistic follow-up study. *Arch Gerontol Geriatr* (2008) 47(2): 207–215.
57. McCall, et al. Sleep in the Elderly: Burden, Diagnosis, and Treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* (2004); 6:9–20.
58. Wiegand MH et al. Antidepressants for the treatment of insomnia: a suitable approach? *Drugs*. 2008;68(17):2411-7.
59. Cooke JR, et al. Acetylcholinesterase inhibitors and sleep architecture in patients with Alzheimer's disease. *Drugs Aging* (2006); 23(6): 503–511.
60. Moraes W, et al. Donepezil improves obstructive sleep apnea in Alzheimer disease: a double-blind, placebo controlled study. (2008) *Chest* 133(3): 677–683.
61. Ancoli-Israel S, et al. Effects of galantamine versus donepezil on sleep in patients with mild to moderate Alzheimer disease and their caregivers: a double-blind, head-to-head, randomized pilot study *Alzheimer Dis Assoc Disord*. (2005) 19(4): 240–245.
62. Shih-Bin, et al. Rivastigmine-Induced REM Sleep Behavior Disorder (RBD) in a 88-Year-Old Man with Alzheimer's Disease *Journal of Clinical Sleep Medicine* (2010), Vol.6, No. 2: 192-195.
63. Rocca P, et al. Risperidone, olanzapine and quetiapine in the treatment of behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease: preliminary findings from a naturalistic, retrospective study. *Psychiatry Clin Neurosci* (2007) 61(6): 622–629.
64. Street JS, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* (2000); 57:968-976.
65. Street JS, et al. Long-term efficacy of olanzapine in the control of psychotic and behavioral symptoms in nursing home patients with Alzheimer's dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* (2001); 16:S62-S70.
66. Nakra Br et al. Insomnia in the elderly. *Am Fam Physician*. (1991) Feb;43(2):477-83.

Capítulo 6

Síndrome confusional o delirium: El principal diagnóstico diferencial

Dr. Daniel Martínez



Definición

El delirium es la expresión clínica de una noxa aguda o subaguda que afecta al sistema nervioso central y se caracteriza por un curso fluctuante, alteraciones del estado de conciencia, la atención, la percepción, el afecto, la actividad motora, la conducta y el pensamiento.



Epidemiología

El delirium es un síndrome sumamente frecuente y subdiagnosticado que ocurre principalmente en pacientes adultos mayores ⁽¹⁾. En pacientes hospitalizados, la incidencia tiene un rango del 3 al 42% y una prevalencia del 5 al 44% ⁽²⁾. La prevalencia en adultos mayores institucionalizados puede llegar incluso hasta el 60% ⁽³⁾. En general se considera que un 20% de los gerontes hospitalizados presentarán delirium durante su internación llegando a una cifra del 90% en aquellos pacientes que requirieron una internación en la unidad de terapia intensiva ⁽⁴⁾. En estudios comunitarios, un 13% de los individuos mayores de 65 años con demencia seguidos durante un período de 3 años desarrollaron un cuadro de delirium ⁽⁵⁾. Diferentes estudios demuestran que hasta un 65% de los casos de delirium no son reconocidos por los profesionales de la salud ^(6,7).



Impacto ^(5,8)

- . Mayor mortalidad.
- . Mayor morbilidad.
- . Más días de internación.
- . Progresión más rápida de la Enfermedad de Alzheimer.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para el delirium son conceptualizados como factores predisponentes que implican una vulnerabilidad y factores precipitantes que actúan como desencadenantes del cuadro ⁽⁹⁾.

Factores predisponentes	Factores precipitantes
Edad (La probabilidad de delirium aumenta 2% por cada año, después de los 65 años)	Cirugía (ej.: prótesis de cadera)
Deterioro cognitivo (40% de los pacientes con demencia desarrollan delirium y el 25% de los pacientes con delirium tienen demencia)	Incorporación de psicofármacos (particularmente con efecto anticolinérgico)
Alteración sensorial (Aumenta el riesgo 3 a 5 veces)	Enfermedad médica aguda (ej.: infección urinaria)
Comorbilidades médicas crónicas	Deshidratación
Polifarmacia	Deprivación de sueño

Adaptado de Rudolph J. Diagnosis and Prevention of Delirium. Geriatrics and Aging Nov 2003.

Fisiopatología

El síndrome confusional es causado por la alteración transitoria de la actividad neuronal normal secundaria a una perturbación sistémica ⁽⁹⁾. La hipótesis preponderante es que hay un mecanismo final común en el cual se produce un estado de hiperactividad dopaminérgica e hipoactividad colinérgica. Es decir que el síndrome confusional representa una manifestación clínica común a diferentes enfermedades médicas o noxas subyacentes que mejora solamente si los factores contribuyentes son rápidamente reconocidos y tratados adecuadamente (por ej.: corrección de las alteraciones de fluidos y/o electrolitos, etc.) ⁽¹⁰⁾.

Presentación clínica

Existen tres subtipos de delirium:

. Hiperactivo (25%) . Hipoactivo (50%) . Mixto (25%)

La naturaleza de las alteraciones conductuales del paciente con delirium hiperactivo (agitación/agresividad, síntomas psicóticos, trastornos del sueño) son reconocidas más frecuentemente que los que se presentan como delirium hipoactivo. Este último se presenta con una respuesta motora lenta y un discurso espontáneo disminuido, por lo cual puede ser erróneamente interpretado como depresión o apatía ^(11,12).

A continuación se describen las características propias del cuadro presentes en cualquiera de los subtipos:

Instalación Aguda y Curso Fluctuante

En el delirium, el cambio en el estado mental aparece en horas o días, comparado con el curso de días o semanas de la depresión y meses o años de la demencia tipo Alzheimer.

Los pacientes con delirium presentan fluctuaciones de su estado cognitivo alternando períodos de relativa lucidez con períodos de confusión. El curso fluctuante representa otro desafío diagnóstico, ya que los profesionales médicos habitualmente no están presentes constantemente con los pacientes y pueden no detectar este patrón. Es muy importante la información obtenida de los familiares, cuidadores o personal de enfermería ^(12,13).

Inatención

El trastorno de la atención es el síntoma cardinal del síndrome confusional. La atención se puede evaluar de distintas maneras en forma práctica. (Ver tabla 1)

Tabla 1: Tests breves para evaluar la atención.

- . Días de la semana hacia atrás.
- . Meses del año hacia atrás.
- . Repetición de dígitos (orden directo e inverso).
- . Deletrear la palabra MUNDO de atrás hacia adelante.
- . Trailmaking test A.

Más allá de estos test de atención, la observación clínica permite detectar alteraciones atencionales, tales como distractibilidad o error en mantener el hilo de la conversación durante la entrevista ^(9, 12,13).

Pensamiento Desorganizado

El paciente con flujo inapropiado de ideas o conversación incoherente cubre los criterios de pensamiento desorganizado. El pensamiento desorganizado puede ser verborrágico e ilógico o con poco diálogo y perseverativo. Es importante no desestimar este último aspecto, ya que muchos pacientes se pueden presentar de esta forma (ej.: delirium hipoactivo) ^(12,13).

Nivel alterado de conciencia

El nivel de conciencia puede determinarse manteniendo una breve conversación con el paciente y evaluar, a la vez, si el paciente está vigil, somnoliento o estuporoso. Cualquier otro nivel de conciencia que no sea alerta es considerado anormal. Aun considerando la privación de sueño o la administración de medicamentos, no es normal que un paciente se quede dormido durante la evaluación clínica ^(11,12,14).

Criterios diagnósticos

Diferentes criterios diagnósticos han sido propuestos para el síndrome confusional (ej.: DSM-IV, ICD-10, etc.). Los criterios DSM-IV fueron diseñados para ser simples y sensibles para detectar la presencia de delirium en diferentes condiciones. Los pacientes identificados utilizando estos criterios tuvieron un pronóstico similar a aquellos en los que se utilizaron criterios mucho más restrictivos ^(1,6).

Los aspectos fundamentales para el síndrome confusional según el DSM-IV son:

A. Alteración de la conciencia (p. ej.: Disminución de la capacidad de atención al entorno), con disminución de la capacidad para enfocar, mantener o dirigir la atención.

B. Cambio en la cognición (déficit de memoria, desorientación, alteración del lenguaje) o el desarrollo de una alteración en la percepción que no es explicada por un cuadro de demencia ya preexistente.

C. La alteración se desarrolla en un corto período de tiempo (usualmente horas o días) y tiende a fluctuar a lo largo del día.

D. Demostración a través de la historia, exploración física y pruebas de laboratorio de que la alteración es efecto fisiológico directo de una enfermedad o sustancia, o un síndrome de abstinencia o tiene más de una etiología (p. ej.: más de una enfermedad médica, una enfermedad más una intoxicación por sustancias o por efectos secundarios de los medicamentos) ⁽¹⁵⁾.



Escalas

Confusion Assessment Method (CAM): Basado en los criterios del DSM III-R se diseñó este test de screening que se ha transformado en el más utilizado en la práctica diaria.



Adaptado de: Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al. Clarifying confusion: the Confusion Assessment Method; a new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990;113:941-8.



Diagnóstico diferencial

Varias condiciones clínicas pueden tener aspectos similares al síndrome confusional. La demencia y la depresión son quizás las dos patologías donde más se dificulta el diagnóstico diferencial (Ver tabla 1)

Tabla 1

Criterio clínico	Síndrome confusional	Demencia tipo Alzheimer	Depresión
Instalación aguda y fluctuación	Horas a días; dentro del día	Meses a años; deterioro sin fluctuación	Semanas a meses; fluctuación de día a día es posible
Inatención	Presente	Presente en estadios avanzados	Posiblemente presente
Pensamiento desorganizado	Presente	Deterioro de la memoria	Presente en casos muy severos
Nivel alterado de conciencia	Presente	No Presente	No Presente

Adaptado de National Guidelines for Seniors' Mental Health of Canada. The Assessment and Treatment of Delirium. May 2006.

Es importante destacar que estas patologías no sólo pueden coexistir, sino que la demencia es uno de los factores de riesgo más importantes para el síndrome confusional. Otro diagnóstico diferencial relevante es la Demencia por Cuerpos de Lewy que también presenta fluctuaciones cognitivas como uno de sus síntomas característicos. El interrogatorio a la familia y cuidadores es fundamental para realizar el diagnóstico diferencial ⁽¹⁴⁾.

Medicamentos que pueden inducir delirium	
Fármacos de alto riesgo	Fármacos de bajo riesgo
<p>Analgésicos AINES, opioides</p>	<p>Cardiovasculares Antiarrítmicos, beta-bloqueantes, clonidina, digoxina, diuréticos</p>
<p>Anticolinérgicos Atropina, benzotropina, difenhidramina, escopolamina</p>	<p>Antimicrobianos Aciclovir, aminoglucósidos, amfotericina B, cefalosporinas, fluoroquinolonas, linezolid, macrólidos, penicilina, sulfonamidas</p>
<p>Antidepresivos Mirtazapina, ISRS, ATC</p>	<p>Anticonvulsivantes Carbamazepina, fenitoina, valproato</p>
<p>Sedantes y/o hipnóticos Benzodiazepinas, propofol</p>	<p>Gastrointestinales Antieméticos, antagonistas receptor H₂</p>
<p>Corticoesteroides Hidrocortisona, prednisona, metilprednisona, dexametasona</p>	<p>Relajante de músculo esquelético Baclofeno</p>
<p>Agonistas dopaminérgicos Amantadina, bromocriptina, levodopa, pergolide, pramipexol</p>	
<p>AINE: antiinflamatorios no esteroides; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina; ATCs: antidepresivos tricíclicos; H₂: histamina-2.</p>	

✓ Evaluación



El diagnóstico de síndrome confusional es fundamentalmente clínico pero el de las causas subyacentes requiere con frecuencia de exámenes complementarios y se deben solicitar en base a la principal sospecha etiológica:

✓ *Examen físico inicial en el paciente con síndrome confusional:*

- . Examen neurológico, incluyendo nivel de conciencia y funcionamiento neurocognitivo.
- . Estado de hidratación y nutrición.
- . Evidencia de posibles focos infecciosos.
- . Evidencia de abuso de alcohol (estigmas de abuso crónico) y evidencia de suspensión brusca (temblor).

✓ *Investigaciones usualmente solicitadas en pacientes con síndrome confusional:*

- . Hemograma completo.
- . Bioquímica: electrolitos, urea, creatinina, hepatograma, calcio, fósforo, albúmina, magnesio, glucosa.
- . Gasometría arterial.
- . Función tiroidea.
- . Hemocultivo.
- . Urocultivo.
- . Radiografía de torax.
- . Tóxicos en orina y sangre.
- . Electrocardiograma (ECG).
- . Electroencefalograma (EEG).
- . Punción lumbar cuando se sospecha cuadro infeccioso central.

Las imágenes de cerebro se indican cuando se detectan signos de hipertensión endocraneana, historia de trauma reciente, hallazgo de foco motor o sensitivo, o al no encontrarse una causa evidente en el resto de los estudios complementarios. El examen físico y el examen de las funciones mentales son indispensables en la evaluación inicial del paciente.

Tratamiento

El tratamiento del síndrome confusional está basado en la identificación de la noxa y el tratamiento de la enfermedad de base e intervenciones no farmacológicas. Los psicofármacos son utilizados solamente como tratamiento sintomático en los casos de agitación secundaria al síndrome confusional moderado a severo ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

Farmacológico

El tratamiento farmacológico con antipsicóticos es la primera elección para la agitación secundaria al síndrome confusional. Los antipsicóticos mejoran el pronóstico del síndrome confusional, disminuyen la severidad y los días de hospitalización, y reducen la mortalidad ⁽¹⁸⁾.

Sin embargo, conllevan posibles efectos adversos como: arritmias cardíacas, extrapiramidismo, accidente cerebrovascular, alteraciones metabólicas, sedación y el síndrome neuroléptico maligno. Por lo tanto, siempre se debe utilizar la menor dosis efectiva.

El haloperidol es el medicamento de primera línea para tratar el síndrome confusional. Se inicia con dosis bajas (0.25-0.5 mg vía oral una vez al día). La dosis puede ir aumentando de acuerdo a la respuesta y necesidad de control de los síntomas.

En casos de agitación extrema se recomienda utilizar la vía IM. Si se administra en forma IV tiene pocos efectos extrapiramidales, pero aumenta el riesgo de desarrollar arritmias (torsade de pointes).

También se puede utilizar la risperidona, que es el antipsicótico atípico con mayor evidencia en el síndrome confusional. Se inicia en dosis que van de 0.25 a 0.5 mg una o dos veces por día. Además han habido algunos ensayos clínicos con olanzapina (1.25 a 2.5 mg/ día) y con quetiapina (12,5 a 50 mg/día) con una buena respuesta ^(17,21,22).

En pacientes adultos mayores con delirium, que además presentan síntomas extrapiramidales, los antipsicóticos atípicos son preferibles sobre los típicos. La quetiapina es el antipsicótico atípico utilizado en el síndrome confusional que ocasiona menos síntomas extrapiramidales ^(19,20).

El uso de las benzodiazepinas se reserva para el tratamiento del síndrome confusional causado por abstinencia al alcohol o hipnóticos ⁽²¹⁻²²⁾.

No farmacológico

Los diferentes tratamientos no farmacológicos permiten reducir los síntomas conductuales y psicológicos asociados al síndrome confusional, tanto de modo preventivo como terapéutico⁽¹⁸⁾. Una descripción de los mismos se puede observar en la tabla 2.

Tabla 2: Intervenciones no farmacológicas en el síndrome confusional.

Intervención	Acción	Objetivo
Reorientación	Reloj, calendarios. Pizarra con datos.	Mejorar la orientación
Higiene del sueño	Apagar luces durante la noche. Leche tibia, té de hiervas. Música suave y relajante. Masajes suaves.	Dormir sin sedantes
Inmovilidad	Ejercicios de movilización activos y pasivos, al menos tres veces por día. Limitar los elementos que no le permiten al paciente deambular (sondas, vías).	Aumentar la deambulación
Visión	Utilizar los anteojos. Utilizar equipos adaptativos (libros con letras grandes, lupas).	Mejorar la visión
Audición	Desimpactar tapón de cera. Elementos amplificadores portátiles.	Mejorar la audición
Deshidratación	Detección prematura de la deshidratación. Rehidratación vía oral. Rehidratación IV si la vía oral no funcionó.	BUN/Cr < 18

Adaptado de Rudolph J. Diagnosis and Prevention of Delirium. Geriatrics and Aging Nov 2003.

Resumen

El delirium es la expresión clínica de una noxa aguda o subaguda que afecta al sistema nervioso central por la alteración transitoria de la actividad neuronal normal y se caracteriza por un curso fluctuante, alteraciones del estado de conciencia, la atención, la percepción, el afecto, la actividad motora, la conducta y el pensamiento. Es un síndrome sumamente frecuente y subdiagnosticado que ocurre principalmente en pacientes adultos mayores. Los factores de riesgo para el delirium son conceptualizados como factores predisponentes que implican una vulnerabilidad y factores precipitantes que actúan como desencadenantes del cuadro.

El tratamiento está basado en la identificación y tratamiento de la enfermedad de base e intervenciones no farmacológicas. Los psicofármacos son utilizados solamente como tratamiento sintomático en los casos de agitación secundaria al síndrome confusional moderado a severo.



BIBLIOGRAFÍA

1. Laurila JV, Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Impact of different diagnostic criteria on prognosis of delirium: a prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18:240-4.
2. Fann JR, The epidemiology of delirium; a review of studies and methodological issues. *Semin Clin Neuropsychiatry* 5:86-92, 2000.
3. Demeure MJ, Fain MJ. The elderly surgical patient and postoperative delirium. *J Am Coll Surg.* 2006;203:752-757.
4. Ely EW et al, The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 27:1892-1900, 2001.
5. Fick DM, Kolanowski AM, Waller JL, Inouye SK. Delirium superimposed on dementia in a community-dwelling managed care population: a 3-year retrospective study of occurrence, costs, and utilization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60:748-53.
6. Michaud L, Bula C, Berney A, et al. Delirium: guidelines for general hospitals. *J Psychosom Res.* 2007;62:371-383.
7. Cole MG. Delirium in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12(1):7-21.
8. Saczynski JS et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med.* 2012 Jul 5;367(1):30-9.
9. Tisdale J, Miller D, eds. *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection and Management.* Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2005.
10. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, et al. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2010;304:443-51.
11. Rudolph J, Marcantonio E. Diagnosis and prevention of delirium. *Geriatrics and aging* 2003; vol 6 num 10.
12. Murray AM, Levkoff SE, Wetle TT, et al. Acute delirium and functional decline in the hospitalized elderly patient. *J Gerontol* 1993;48: M181-186.
13. Short MR, Winstead PS. Delirium dilemma. *Orthopedics.* 2007;30:273-276.
14. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, et al. Clarifying confusion: the Confusion Assessment Method; a new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990;113:941-8.
15. American Psychiatric Association. *Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales.* 4ª ed. Revisión de textos. Barcelona: Editorial Masson; 2003.
16. Inouye SK, Foreman MD, Mion LC, et al. Nurses' recognition of delirium and its symptoms: comparison of nurse and researcher ratings. *Arch Int Med.* 2001;161:2467-73.
17. National Guidelines for Seniors' Mental Health of Canada. *The Assessment and Treatment of Delirium.* May 2006.
18. Siddiqi N et al. Interventions for preventing delirium in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD005563.
19. Martinez JA et al. Derivation and validation of a clinical prediction rule for delirium in patients admitted to a medical ward: an observational study. *BMJ* 2012 Sep 14;2(5).
20. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med.* 2006;354: 1157-1165 .
21. Vella-Brincat J, Macleod AD. Haloperidol in palliative care. *Palliat Med* 2004;18:195-201.
22. Boettger S, Breitbart W. Atypical antipsychotics in the management of delirium: a review of the empirical literature. *Palliat Support Care.*2005;3:227-237.

Apéndice 1

Psicofármacos utilizados en los síntomas conductuales y psiquiátricos de la enfermedad de Alzheimer

En el presente apéndice se detallan, clasificados según su grupo, los psicofármacos más frecuentemente utilizados para tratar síntomas conductuales y psiquiátricos que se encuentran actualmente disponibles en la Argentina. Los rangos de dosis descriptos pueden variar según la edad del paciente, fármacos concomitantes, comorbilidades médicas y respuesta clínica. En los adultos mayores es necesario recordar que se debe “comenzar despacio y aumentar despacio” en relación a las dosis de los fármacos. También se describen los efectos adversos (EA) más frecuentes observados en la práctica cotidiana.

Ansiofíticos e hipnóticos:

Benzodiacepinas (de uso más frecuente)

	Dosis equivalentes en mg
Alprazolam	0,5
Bromazepam	3
Clonazepam	0,25
Diazepam	5
Lorazepam	1

EA: sedación, caídas, trastornos cognitivos, reacción paradójal.

Antiepilépticos:

- . Pregabalina (25-300mg/d)

EA: sedación, angioedema, aumento de peso.

Hipnóticos no benzodiazepínicos

- . Zopiclona (3,75-15mg/d)
- . Eszopiclona (1-3mg/d)
- . Zolpidem (5-10mg/d)

EA: sabor desagradable, sedación, trastornos cognitivos.

Antidemenciales:

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

- . Donepecilo (5-23mg/d)
- . Galantamina (8-24mg/d)
- . Rivastigmina (3-12mg/d VO o 4,6-13.3mg/d parche transdérmico)

EA: trastornos digestivos, arritmias, calambres, trastornos dermatológicos (rivastigmina parches).

Antagonista del receptor NMDA

- . Memantina (5-20mg/d)

EA: sedación, cefalea, constipación.

Antidepresivos:

Tricíclicos

- . Amitriptilina (75-300mg/d)
- . Clomipramina (100-250mg/d)
- . Imipramina (150-300mg/d)
- . Nortriptilina (80-160mg/d)

EA: sedación, trastornos cognitivos, retención urinaria, constipación, hipotensión ortostática, hiponatemia.

Tricíclicos nuevos

- . Trazodona (150-600mg/d)

EA: sedación, hipotensión ortostática, sabor desagradable.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

- . Citalopram (20-40mg/d)
- . Escitalopram (10-20mg/d)
- . Fluoxetina (10-80mg/d)
- . Paroxetina (20-50mg/d)
- . Sertralina (50-200mg/d)

EA: trastornos digestivos, trastornos sexuales, hiponatremia, apatía, extrapiramidalismo.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina

- . Desvenlafaxina (50-100mg/d)
- . Duloxetina (30-60mg/d)
- . Venlafaxina (75-225mg/d)

EA: trastornos digestivos, trastornos sexuales, aumento de presión arterial, hiponatremia.

Inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina y noradrenalina

- . Bupropión (150-300mg/d)

EA: insomnio, convulsiones, aumento de presión arterial.

Bloqueantes de receptores de serotonina y alfa2

- . Mirtazapina (15-45mg/d)

EA: sedación, aumento de peso, sequedad bucal, constipación, alteraciones hematológicas.

Agonistas melatoninérgico y bloqueante 5HT2C

- . Agomelatina (25-50mg/d)

EA: alteraciones hepáticas.

Antipsicóticos:

Típicos (Neurolépticos)

Droga	Dosis equivalentes en mg	Rango de dosis
Trifluoperazina	5	5-25mg/d
Haloperidol	2	1-15mg/d
Bromperidol	2	1-15mg/d
Pimozida	2	1-15mg/d

EA: extrapiramidalismo, acatisia, hiperprolactinemia, sedación.

No se describen los neurolépticos de baja potencia, ya que se desaconseja su uso en la enfermedad de Alzheimer.

Atípicos

- . Risperidona (0.25 mg-4mg/d)
- . Olanzapina (2.5-20mg/d)
- . Quetiapina (12.5-300mg/d)
- . Aripiprazol (10-30mg/d)
- . Clozapina (25-300mg/d)

EA: sedación, trastornos metabólicos, hipotensión ortostática, aumento de peso, extrapiramidalismo, acatisia, agranulocitosis (clozapina)

Existen antipsicóticos nuevos que no se describen por la escasez de estudios en la enfermedad de Alzheimer.

Estabilizadores del ánimo:

Litio (la dosis se regula con la litemia que debe mantenerse entre 0,5-1 meq/ litro)

EA: trastornos digestivos, temblor, arritmias, trastornos cognitivos, hipotiroidismo, aumento de peso, diabetes insípida.

Antiepilépticos

- . Divalproato de Sodio (500-2000mg/d)
- . Lamotrigina (50-250mg/d)
- . Carbamazepina (600-1200mg/d)

EA: sedación, trastornos dermatológicos, hiponatremia, trastornos digestivos, trastornos cognitivos, aumento de peso, trastornos hematológicos, alteraciones hepáticas.

Otros:

Psicoestimulantes

- . Metilfenidato (10-60mg/d)
- . Modafinilo (50-200mg/d)

EA: aumento de presión arterial, insomnio, hiporexia.