

Patrocinado por



Sociedad Española  
de Geriatria y Gerontología

# Guía de buena práctica clínica en **GERIATRÍA**

DECISIONES TERAPÉUTICAS DIFÍCILES EN ALZHEIMER

AXU-1205281

GUÍA DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA EN GERIATRÍA

## DECISIONES TERAPÉUTICAS DIFÍCILES EN ALZHEIMER







Sociedad Española  
de Geriatria y Gerontología

# Guía de buena práctica clínica en **GERIATRÍA**

## DECISIONES TERAPÉUTICAS DIFÍCILES EN ALZHEIMER

### Coordinador

**Dr. Pedro Gil Gregorio**

*Presidente de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG).*

*Jefe de Servicio de Geriatria.*

*Hospital Clínico San Carlos. Madrid.*

### Autores

**Prof. Dámaso Crespo Santiago**

*Catedrático de Universidad. Unidad de Biogerontología.*

*Departamento de Anatomía y Biología Celular.*

*Universidad de Cantabria. Santander.*

**Dr. Carlos Fernández Viadero**

*Geriatra. Hospital Psiquiátrico Parayas. Profesor Colaborador.*

*Unidad de Biogerontología. Departamento de Anatomía y*

*Biología Celular. Universidad de Cantabria. Santander.*

**Dra. Paloma González García**

*Geriatra. Hospital San José de Teruel.*

**Dra. Belén González Glaría**

*Geriatra. Complejo Hospitalario de Navarra.*

**Dr. Javier Jaramillo Hidalgo**

*Geriatra. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.*

**Dra. Isabel Lozano Montoya**

*Geriatra. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.*

**Dra. Aurora Viloría Jiménez**

*Geriatra. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.*

© Sociedad Española de Geriátría y Gerontología  
Príncipe de Vergara, 57-59. 28006 Madrid  
[www.segg.es](http://www.segg.es)

Coordinación editorial:



Alberto Alcocer, 13, 1.º D. 28036 Madrid  
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73  
[www.imc-sa.es](http://www.imc-sa.es) • [imc@imc-sa.es](mailto:imc@imc-sa.es)

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-7867-090-1  
Depósito Legal: M-20718-2012

# INDICE

<b>■ Prólogo</b>	<b>7</b>
<b>■ Cuándo iniciar y cuándo retirar el tratamiento farmacológico</b>	<b>9</b>
• Tratamiento específico. Cuándo comenzar	10
• Tratamiento de los síntomas conductuales. Cuándo comenzar	14
• Tratamiento específico y de los síntomas conductuales. Cuándo retirarlo	17
<b>■ Tratamiento combinado en la enfermedad de Alzheimer, ¿cuándo utilizarlo</b>	<b>23</b>
• Inhibidores de la acetilcolinesterasa	24
• Memantina	24
• ¿Por qué la terapia combinada?	25
• Eficacia de la terapia combinada: antecedentes	25
• ¿Tratamiento combinado en pacientes con EA severa y en fases terminales de la enfermedad? ¿Hasta cuándo?	29
• ¿A quienes instaurar terapia combinada?	34

<b>Decisiones terapéuticas complejas en el anciano con Alzheimer</b>	<b>37</b>
• Introducción	37
• La estimación del pronóstico	39
• Las decisiones terapéuticas en los problemas nutricionales del anciano demenciado	42
• Posibles efectos de los nutrientes sobre la demencia	43
• Desnutrición, demencia, suplementación nutricional y sondas	45
• Infecciones respiratorias y neumonía, ¿tratamos?	50
• Conclusiones	52
<b>Manejo de los trastornos conductuales</b>	<b>59</b>
• Introducción	59
• Manejo de los trastornos conductuales	62

# Prólogo

**Dr. Pedro Gil Gregorio**

*Presidente de la SEGG.*

*Jefe de Servicio de Geriatría. Hospital Clínico San Carlos.  
Madrid*

La demencia es un síndrome que ha de entenderse como un declinar de las funciones superiores, entre ellas la memoria, en relación con el nivel previo de los pacientes. Adicionalmente, completando el cuadro sintomático, se suelen sumar alteraciones psicológicas y del comportamiento, produciendo en el sujeto una discapacidad progresiva.

El envejecimiento es el máximo factor de riesgo para sufrir formas esporádicas de enfermedades neurodegenerativas, y la humanidad se adentra en una era matusalénica sin precedentes.

Se ha avanzado mucho en los últimos años tanto en la caracterización del perfil cognitivo de la enfermedad de Alzheimer incipiente como en sus bases neuropatológicas. Pero hace falta más conocimiento e investigación para clarificar con mayor seguridad y precisión esa etapa de transición entre lo que se considera envejecimiento cerebral y las primeras manifestaciones de la demencia. Se comienzan a utilizar términos como enfermedad de Alzheimer preclínico, algo que hace solo pocos años

parecería más una profecía que una realidad.

Pues bien, aunque se están respondiendo algunas preguntas, sigue creciendo el número de dudas y, sobre todo, de aquellas situaciones en el manejo asistencial y clínico que generan grandes dificultades. Este es el principal motivo para realizar una guía que pretende dar respuesta, ojalá lo consigamos, a una serie de situaciones de especial dificultad. Ayudas en la toma de decisiones es uno de los objetivos que nos planteamos desde la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología.

El primer capítulo se acerca a la interrogante sobre cuándo comenzar y, sobre todo, cuándo retirar el tratamiento farmacológico específico. La tendencia más generalizada es mantener las terapias (inhibidores de acetilcolinesterasa y memantina) el mayor tiempo posible. Las fases más avanzadas, aquellas en estadio FAST 7, deberían ser el límite máximo terapéutico.

En el segundo capítulo se aborda la utilización de la terapia dual, es decir, memantina más inhibidor de acetil-co-



linesterasa. Esta práctica está sustentada en datos de evidencia científica.

En el tercer capítulo se plantea el gran caballo de batalla asistencial, nos estamos refiriendo a los trastornos de conducta. Esta situación suele ser el principal motivo de consulta tanto al médico de Atención Primaria como al de Especializada. En muchos casos la respuesta terapéutica no es la esperada. Surgen dudas, planteamientos, polifarmacia y efectos adversos. Todas estas circunstancias crean un escenario nublado y con grandes dudas.

En el último capítulo nos aproximamos a una norma más que a una excepción, nos estamos refiriendo a la comorbilidad. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer suelen tener una pléyade de situaciones clínicas asociadas que van a precisar manejo diagnóstico y terapéutico específico. Las infecciones, los trastornos de la nutrición, las caídas, la patología cardiovascular, la incontinencia urinaria, la depresión, las alteraciones del sueño, son algunos de los síntomas que van a preocupar tanto a los cuidadores como al personal sanitario.

# Cuándo iniciar y cuándo retirar el tratamiento farmacológico

**Dra. Paloma González García**

*Geriatra. Hospital San José de Teruel*

Atendiendo a los estudios epidemiológicos, la demencia afecta al 5-10% de la población europea mayor de 65 años. En España, la prevalencia varía entre el 5 y el 14,9%, y en los mayores de 70 años entre el 6,6 y el 17,2%: estas cifras representan un número absoluto de 526.000 a 689.000 casos de demencia en nuestra población anciana, 431.000 de ellos con enfermedad de Alzheimer (1). Siendo la edad el principal factor de riesgo para la aparición de una demencia, y teniendo en cuenta el índice de sobreenvjecimiento de la población española, debemos esperar un incremento exponencial de los casos de demencia en nuestra sociedad, con las repercusiones sanitarias, sociales y económicas que esto implica. La demencia, como otras enfermedades degenerativas que evolucionan hacia la incapacidad, afecta no solamente al paciente: en el abordaje diagnóstico y terapéutico de esta patología debemos tener en cuenta también a la familia y, ¿por qué no decirlo?, a la sociedad. La evidencia científica disponible es abrumadora, y mantener al día los conocimientos sobre

cualquier aspecto de la demencia implicaría probablemente abandonar el resto de patologías, algo que seguro muy pocos profesionales pueden o quieren hacer. Con el fin de facilitar la labor de los profesionales que atienden a pacientes con demencia, hemos revisado las guías de práctica clínica vigentes (2, 3), y la bibliografía más actual, elaborando recomendaciones en relación con su manejo: hablaremos de tratamiento sintomático específico de las demencias más prevalentes y, de acuerdo con nuestra realidad y con la nueva definición del síndrome de demencia (4), que incluye en el mismo nivel los síntomas cognitivos y los conductuales, hablaremos asimismo del tratamiento adecuado de la sintomatología neuropsiquiátrica. No podemos olvidarnos de la atención a la comorbilidad y a la patología incidente, de los aspectos relacionados con la información y acompañamiento a lo largo del proceso de la enfermedad, ni del cuidado del cuidador, pero son retos que quedan, por problemas de espacio, fuera de los objetivos del presente artículo (tabla 1).

**Tabla 1. Tratamiento integral de la demencia: aspectos a considerar.**

- Síntomas cognitivos (manejo farmacológico y no farmacológico).
- Síntomas conductuales (manejo farmacológico y no farmacológico).
- Comorbilidad asociada.
- Patologías agudas incidentes.
- Medidas paliativas.
- Valoración y formación del cuidador.
- Manejo de la información.
- Valoración de la competencia.
- Voluntades anticipadas.

**Tratamiento específico.  
Cuándo comenzar**

Los fármacos disponibles hasta el momento para el tratamiento específico de los síntomas cognitivos de la demencia son los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (IACE: donepezilo, rivastigmina y galantamina) y el antagonista no competitivo de los receptores de N-metil-D-aspartato, memantina. Tanto los IACE como la memantina han demostrado mejorar de forma significativa los síntomas cognitivos y funcionales en la enfermedad de Alzheimer; y también los conductuales, aunque en menor grado. En relación con la calidad de vida, solo ha sido valorada en estudios realizados con donepezilo, sin objetivarse beneficio.

Una vez que se ha iniciado el tratamiento farmacológico específico, debe escalarse la dosis de forma paulatina hasta alcanzar la máxima dosis terapéutica tolerada, vigilan-

do efectos secundarios y monitorizando la función cognitiva global, el mantenimiento de la autonomía funcional, la evolución de la clínica conductual y el grado de sobrecarga del cuidador. No hay un consenso establecido sobre qué variación en las escalas de valoración cognitiva supone respuesta o ineficacia del tratamiento específico. Alguna de las guías de práctica clínica establece que se debe considerar como efectivo el tratamiento si, una vez que el paciente lleva 2-4 meses con la dosis de mantenimiento, presenta mejoría o, al menos, no empeora su puntuación en el test de referencia (5). A más largo plazo, se considera que existe respuesta al tratamiento cuando el descenso en la puntuación del *Minimental State Examination* de Folstein es inferior a 2 puntos en 6 meses, o a 3 en 1 año (6). A partir de estadios moderados en la enfermedad de Alzheimer estaría incluso indicada la adición de me-

mantina a las dosis estables de un fármaco efectivo con el objetivo de mejorar la respuesta global (grado de recomendación B). En cualquier caso, la falta de respuesta o la intolerancia a uno de los fármacos no implica falta de respuesta o mala tolerancia al resto, ya que sus características farmacodinámicas y farmacocinéticas varían, de modo que la práctica indicada sería suspender el fármaco –de forma gradual en caso de ineficacia y bruscamente en caso de intolerancia– e iniciar tratamiento con otro de los disponibles, una vez resueltos los síntomas de intolerancia en el segundo caso.

Además de la falta de respuesta y la intolerancia al tratamiento específico, cabe considerar un tercer supuesto, que sería la pérdida de eficacia del fármaco específico cuando un medicamento ha sido efectivo y al cabo de unos meses deja de serlo, sin que podamos identificar una causa orgánica, iatrogénica o ambiental que justifique esta pérdida de respuesta. En este caso, lo recomendable sería sustituir el fármaco por otro de los disponibles en un plazo de 24 horas, con titulación rápida hasta alcanzar dosis terapéuticas. Si la pérdida de eficacia ocurre al cabo del año o año y medio, cabría considerarla como evolución natural de la enfermedad, no estando recomendada la rotación de fármacos en este caso (7).

## ■ Deterioro cognitivo leve

Necesariamente, la decisión sobre si iniciar o no el tratamiento de un paciente con demencia pasa por un diagnóstico y un estadiaje correcto. El intento de hacer un diagnóstico lo más precoz posible de la demencia tipo Alzheimer ha llevado a la identificación del deterioro cognitivo leve, que incluye diferentes síndromes de deterioro cognitivo que no son de suficiente intensidad para catalogarse como demencia, distinguiéndose una variante amnésica y otra no amnésica y, dentro de cada una de ellas, afectación de un solo dominio cognitivo o de múltiples dominios. La conversión del deterioro cognitivo leve amnésico en enfermedad de Alzheimer llegaría al 10-15% anual. Lógicamente, se han realizado ensayos clínicos con IACE con el objetivo de averiguar si el tratamiento específico mejoraba la sintomatología y/o reducía el riesgo de progresión a enfermedad de Alzheimer, sin éxito (8). Así pues, hasta el momento no se recomienda el uso de IACE u otro tipo de estrategia farmacológica para evitar o retrasar la progresión del deterioro cognitivo leve a demencia (grado de evidencia A). De la misma manera, tampoco existe evidencia suficiente para recomendar la estimulación cognitiva o el ejercicio físico en el mismo sentido (grado de evidencia C).

## ■ Enfermedad de Alzheimer

La mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan iniciar el tratamiento específico de la demencia a partir del estadio 3-4 y hasta el 6, según la escala de deterioro global (*Global Deterioration Scale*, GDS) y funcional (*Functional Assessment Stages*, FAST). Quiere decir esto que el diagnóstico de una demencia en estadio 7 no indicaría el inicio de tratamiento específico. Los IACE estarían recomendados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular de leve a moderada (grado de evidencia A), y han demostrado beneficio en la demencia con cuerpos de Lewy y en la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson (grado de evidencia B). Puede utilizarse un IACE en la enfermedad de Alzheimer grave, aunque la evidencia de su beneficio es menor (grado B). La memantina ha demostrado beneficio respecto a placebo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave, tanto en monoterapia como asociada a IACE (grado de evidencia A). Los pacientes tratados con IACE tienen una probabilidad de progresar más lentamente durante un periodo de al menos 2 años de 2,5 puntos por encima de los no tratados (9).

## ■ Demencia vascular

Tanto los IACE como la memantina han demostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas cognitivos en la demencia vascular (grado de evidencia A). Donepezilo y galantamina han demostrado

además mejorar la capacidad funcional (grado de evidencia A). El planteamiento de algunos autores es que quizás el beneficio observado con el tratamiento específico en este grupo de pacientes se deba al componente de enfermedad de Alzheimer que suele asociarse.

## ■ Demencia por cuerpos de Lewy

Dos ensayos clínicos randomizados que utilizaron rivastigmina en pacientes con demencia por cuerpos de Lewy demostraron mejoría en aspectos cognitivos, como la memoria de trabajo y episódica o la atención (nivel de evidencia B). Donepezilo y galantamina han sido valorados en estudios abiertos, mostrándose también efectivos (nivel de evidencia C). La memantina no ha demostrado efecto favorable en este tipo de demencia.

## ■ Demencia asociada a la enfermedad de Parkinson

Han demostrado eficacia para el control de los síntomas cognitivos y funcionales la rivastigmina y el donepezilo (grado de evidencia B), siendo mejor tolerada la primera.

## ■ Degeneración lobular frontotemporal

Los fármacos específicos disponibles hasta el momento no son eficaces para el tratamiento de los síntomas cognitivos (ni conductuales) en los pacientes afectados de este tipo de demencias (nivel de evidencia B).

En la tabla 2 aparece un resumen con las recomendaciones de inicio de tratamiento y el grado de evidencia correspondiente a cada una. En

la tabla 3 pueden consultarse los grados de recomendación adaptados de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN).

**Tabla 2. Tratamiento específico. Cuándo iniciarlo.**

Tipo de demencia	Indicación de tratamiento	Grado de evidencia
Deterioro cognitivo leve	No indicado	A
EA incipiente a leve (GDS 3-4)	IACE	A
EA moderada (GDS 5)	IACE Memantina IACE + memantina	A A B
EA moderadamente grave (GDS 6)	IACE Memantina IACE + memantina	B A B
EA grave (GDS 7)	No indicado iniciar tratamiento específico	D
DV de leve a moderada	IACE	A
DV moderada a grave	Memantina	A
DLB	IACE (rivastigmina) IACE (donepezilo/galantamina)	B C
Demencia-Parkinson	IACE (rivastigmina/donepezilo)	B
DLFT	No indicado IACE ni memantina	B

EA: enfermedad de Alzheimer; DV: demencia vascular; DLB: demencia por cuerpos de Lewy; DLFT: degeneración lobular frontotemporal.

**Tabla 3. Grados de recomendación y niveles de evidencia.**

Recomendación	Evidencia
<b>A</b>	Obtenida de al menos un MA, RS o ECA de alta calidad con poco riesgo de sesgo, o volumen importante de evidencia proveniente de ECA de calidad con poco riesgo de sesgo.
<b>B</b>	Obtenida de RS de alta calidad de EC o de ECC con bajo riesgo de sesgo y alta probabilidad de establecer una relación causal; evidencia extrapolada de MA, RS o ECA de alta calidad.
<b>C</b>	Obtenida de EC o de ECC bien realizados con bajo riesgo de sesgo y probabilidad moderada de establecer una relación causal; evidencia extrapolada de RS de alta calidad de EC o de ECC con bajo riesgo de sesgo y alta probabilidad de establecer una relación causal.
<b>D</b>	Obtenida de estudios no analíticos, como informes y series de casos; opinión de expertos; evidencia extrapolada de EC o de ECC bien realizados con bajo riesgo de sesgo y probabilidad moderada de establecer una relación causal.

MA: metaanálisis; RS: revisión sistemática; ECA: estudio controlado aleatorio; EC: estudio de cohortes; ECC: estudio de casos y controles.

Adaptado de la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN).

## ■ Tratamiento de los síntomas conductuales. Cuándo comenzar

Los síntomas conductuales, considerando como tales las alteraciones de la percepción, el contenido del pensamiento, el ánimo y/o la conducta, pueden estar presentes en cualquier etapa de la enfermedad, e incluso se investiga sobre su validez como marcador de evolución en fases preclínicas. Constituyen parte de los criterios diagnósticos en algunos tipos de demencia (alucinaciones en la demencia por cuerpos de Lewy, desinhibición en la degeneración lobular frontotemporal). La prevalencia de la sintomatología neuropsiquiátrica es variable según el tipo y estadio de la demencia, la personalidad previa del paciente, su ubicación y factores ambientales y relacionados con el cuidado, entre otros. En algunas series llegan a aparecer en el 100% de los pacientes ubicados en domicilio, siendo más frecuentes cuanto más avanzada está la enfermedad. El más frecuente es la apatía, que aparece en el 50-100% de los pacientes; la agitación, la irritabilidad y las conductas motoras aberrantes son también frecuentes, con prevalencia del 3-66%, según los estudios; ansiedad y depresión pueden llegar a estar presentes hasta en el 86% de los casos. Delirios y alucinaciones son síntomas discretamente menos prevalentes (11-73% y 3-67%, respectivamente), y la euforia es el menos frecuente de

todos (10). Dentro de esta sintomatología podemos incluir las alteraciones del ciclo vigilia/sueño, la desinhibición sexual y los trastornos de la conducta alimentaria.

En un mismo paciente pueden coexistir varios síntomas neuropsiquiátricos. Ante la presentación de nueva clínica conductual o psicológica siempre debe descartarse patología orgánica intercurrente, iatrogenia o un cambio en las circunstancias ambientales, que podrían ser su causa. Este tipo de manifestaciones clínicas conllevan un deterioro de la calidad de vida del paciente y sus cuidadores, son causa frecuente de ingreso hospitalario e institucionalización y suponen una carga socioeconómica importante, con incremento de los costes sanitarios y sociales del cuidado del paciente y desarrollo de patología física y psíquica en el cuidador, que se convierte a su vez en paciente.

El tratamiento de los síntomas neuropsicológicos y conductuales debe comenzar en la primera visita del paciente, con una búsqueda activa de los mismos, información a paciente y cuidador, y formación del cuidador para establecer medidas profiláctico-terapéuticas que retrasen la aparición de los mismos o minimicen su intensidad (11). Estas medidas no farmacológicas incluirían una serie de normas generales, que aparecen reflejadas en la tabla 4. Tienen evidencia de grado C: la formación del cuidador, que lo capacita

para la detección y el manejo de la clínica conductual de forma global; las actividades de distracción placenteras, como terapia eficaz para los síntomas depresivos, y los masajes para la agitación. En relación con la deambulación errática y el *shadowing* o persecución del cuidador, que son dos de los síntomas conductuales más estresantes para

las personas que proporcionan los cuidados, no hay estudios controlados sobre intervenciones no farmacológicas que permitan hacer ninguna recomendación al respecto. Si la situación funcional del paciente es buena y existe riesgo de fuga y pérdida, los expertos recomiendan utilizar medidas de detección electrónica.

**Tabla 4. Normas generales para el manejo de los síntomas neuropsicológicos y conductuales en la demencia.**

- Conseguir la implicación activa del cuidador.
- Identificar los síntomas y los factores desencadenantes, para evitarlos.
- Establecer una rutina diaria que incluya ejercicio, comida y aseo y actividades de distracción.
- Mantener un tono de voz adecuado.
- Mantener contacto visual.
- Facilitar la orientación temporal (sin insistir en comprobarla).
- Facilitar la orientación espacial con letreros/dibujos en las puertas.
- Buena iluminación.
- Música del agrado del paciente.
- Evitar espejos.
- Evitar alfombras y otros obstáculos.
- Evitar hiperestimulación.

## ■ Enfermedad de Alzheimer

Los enfermos de Alzheimer pueden presentar cualquiera de los síntomas conductuales referidos, siendo el más frecuente la apatía, seguido de irritabilidad, depresión y ansiedad. A medida que progresa la enfermedad aparecen delirios, ilusiones, alucinaciones, trastornos del sueño y conductas motoras aberrantes. Siempre

iniciaremos el tratamiento de la sintomatología neuropsiquiátrica y psicológica con una valoración integral del paciente y medidas no farmacológicas, utilizando los fármacos en función de la gravedad y/o refractariedad del síntoma.

Los IACE (donepezilo, especialmente) han demostrado efectividad en el manejo de la sintomatología con-



ductual de los pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada (grado de evidencia A), aunque el beneficio tiende a ser limitado. La memantina es efectiva con el mismo objetivo en los casos de moderados a graves, específicamente para la agitación (grado de evidencia A).

Empezaremos el tratamiento, pues, con fármacos específicos, utilizando los psicofármacos como segunda opción:

- Para el tratamiento de los síntomas depresivos utilizaremos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), principalmente citalopram o sertralina (evidencia grado B).
- La evidencia para el uso de psicoestimulantes como tratamiento de la apatía severa procede únicamente de series de casos.
- No existe evidencia a favor del uso de benzodiazepinas para la ansiedad, pero sí ha demostrado eficacia en este sentido la olanzapina en un ensayo clínico aleatorizado.
- Para la agresividad y la agitación son eficaces los antipsicóticos, siendo preferibles los atípicos por su mejor perfil de efectos secundarios (mayor eficacia de risperidona 1 mg/d –evidencia de grado A– y de olanzapina 5-10 mg/d que de quetiapina 100-200 mg/d); si los pacientes no toleran los antipsicóticos y/o la agitación es leve podría optarse por ISRS, trazodona o carbamazepina (evidencia de grado D).
- Para las conductas sexuales inapropiadas pueden utilizarse ISRS, antipsicóticos, estabilizadores del estado de ánimo, cimetidina, tratamiento hormonal o pindolol (grado de evidencia D).
- La única evidencia disponible para el tratamiento farmacológico de la deambulación errática procede de un estudio que comparaba risperidona 1 mg/d con placebo (evidencia de grado D).
- Para las alteraciones del sueño que no responden a medidas de higiene del sueño pueden utilizarse trazodona, hipnóticos no benzodiazepínicos, como el zolpidem, o benzodiazepinas de vida media corta, preferiblemente solamente a corto plazo.

### **Demencia por cuerpos de Lewy y demencia asociada a la enfermedad de Parkinson**

La sintomatología conductual en estos dos tipos de demencia, que comparten factores etiopatogénicos, se caracteriza por la aparición de delirios y auucinaciones.

En la demencia por cuerpos de Lewy, las guías clínicas recomiendan utilizar rivastigmina para el tratamiento de los síntomas conductuales (nivel de evidencia B), aunque también pueden utilizarse donepezilo o galantamina (nivel de evidencia C). En este grupo de pacientes, la opinión de los expertos

es que deben evitarse los fármacos agonistas dopaminérgicos y anticolinérgicos, por el riesgo de empeorar la sintomatología neuropsiquiátrica, de modo que los síntomas motores, si precisan tratamiento, deberían manejarse exclusivamente con levodopa en monoterapia (nivel de evidencia C), y en cualquier caso deben tratar de evitarse los neurolépticos. Si los IACE no fueran eficaces, cabría valorar ISRS, trazodona o carbamazepina.

### ■ **Degeneración lobular frontotemporal**

Este grupo de pacientes presenta sintomatología neuropsiquiátrica desde las primeras fases del cuadro, apareciendo apatía en el 100% de los casos, ansiedad, irritabilidad y actividad motora aberrante. La afectación del hemisferio derecho se asocia a la presentación de agresividad y conductas antisociales, y la del izquierdo a cambios en la personalidad.

En la degeneración lobular frontotemporal los IACE y la memantina no han demostrado eficacia para el control de la sintomatología conductual (nivel de evidencia B), de modo que habremos de optar por fármacos ISRS, preferiblemente citalopram, como primera opción, y como segunda, por trazodona o neurolépticos atípicos: los tres grupos de fármacos han demostrado eficacia para el tratamiento de la agitación, conductas inapropiadas, compulsiones y este-

reotipias en estos pacientes (nivel de evidencia B).

### ■ **Demencia vascular**

La sintomatología conductual característica de la demencia vascular sería la aparición de apatía, depresión y, en fases más avanzadas, delirios.

La galantamina ha demostrado eficacia para el manejo de la sintomatología neuropsicológica en pacientes con demencia mixta y en enfermos de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular asociada (nivel de evidencia A). Si se precisan antipsicóticos, son preferibles los atípicos (nivel de evidencia D).

### ■ **Tratamiento específico y de los síntomas conductuales. Cuándo retirarlo**

Los estudios controlados randomizados son de una duración máxima de 1-2 años, por lo que no existe evidencia científica de grado A para recomendar el mantenimiento del tratamiento más allá de este periodo. Sin embargo, los estudios observacionales han demostrado empeoramiento cognitivo y global asociado a la retirada del tratamiento mantenido a largo plazo en estadios graves de demencia (12). En el estudio controlado realizado por Doody y colaboradores, la retirada de donepezilo durante 6 semanas implicó empeoramiento cognitivo y funcional de los pacientes, y la reinstauración

del tratamiento no logró los niveles de puntuación previos a su retirada en las escalas de valoración (13). La opinión de los expertos, de acuerdo con experiencias similares de deterioro clínico global, cognitivo, funcional y conductual tras la retirada del tratamiento farmacológico específico, es de evaluar el mantenimiento de los fármacos de forma individualizada. Así pues, en el caso de que nuestro paciente haya llegado al estadio GDS 7 con tratamiento específico, la decisión de mantenerlo o no debe ser individualizada, atendiendo a la situación clínica global del paciente y a la presencia de comorbilidad y/o patología incidente asociadas. Sí existe consenso en cuanto a no iniciar tratamiento específico en los estadios graves de la enfermedad, priorizando en estos casos las medidas de confort.

La terminalidad en la demencia avanzada es tan difícil de identificar como en todas las enfermedades crónicas y degenerativas. Un instrumento que puede ayudar es el *Gold Standards Framework* (14). El paciente, en la etapa final de la enfermedad, presentará:

- Deterioro cognitivo grave, difícil de puntuar en los test cognitivos por la imposibilidad para realizarlos que existe muchas veces, aunque, en caso de poder hacerlo, el MMSE sería inferior a 6.
- Incapacidad severa para las actividades básicas de la vida diaria, con incontinencia de esfínteres y dependencia de terceras personas incluso para caminar.
- Incapacidad para comunicarse con coherencia.
- Comorbilidad importante, con predominio de las infecciones respiratorias (principalmente neumonía por broncoaspiración) y urinarias, y con ingresos hospitalarios repetidos.
- Deterioro severo de la movilidad, con síndrome de inmovilidad establecido, con la comorbilidad asociada correspondiente: anquilosis articular y dolor secundario, úlceras por presión, incontinencia...
- Malnutrición y dificultad para la ingesta de agua y alimentos, por disfagia y/o conductas de rechazo, con pérdida de peso y criterios bioquímicos de malnutrición proteica.
- Ausencia de reconocimiento de los familiares y cuidadores habituales.
- Gran impacto emocional en el paciente, la familia/cuidadores y el equipo asistencial, por la situación clínica del paciente, la percepción de sufrimiento y la proximidad de la muerte.

Generalmente, se tratará de pacientes en un estadio GDS-FAST 7c-7d, con un índice de Katz de al menos D: en estos casos, el objetivo principal de la atención debe ser conseguir el bienestar del paciente y su familia, logrando un buen control de síntomas para el primero y soporte emocional para la segunda. No hay,

pues, expectativas de beneficio con el tratamiento específico, pero sí con el establecimiento de cuidados paliativos, que deben instaurarse lo antes posible, sin esperar a fases tan avanzadas de la enfermedad. Debido a las dificultades para establecer una comunicación coherente con el paciente, siempre deberemos mantener la alerta para sospechar y detectar la presencia de dolor, fiebre, infecciones intercurrentes, úlceras por presión y síntomas neuropsicológicos, como la depresión, la ansiedad, o el delirium.

- El manejo del delirium comenzará intentando identificar el factor desencadenante y corregirlo (en ocasiones será el dolor, por ejemplo). Si se precisan fármacos, sería de elección el haloperidol, sin descartar el cambio o la adición de benzodiazepinas cuando aparezca agitación importante o no puedan utilizarse antipsicóticos (evidencias procedentes de estudios descriptivos y opiniones de expertos).
- El tratamiento de la depresión en estadios de terminalidad debe plantearse con ISRS de acción rápida, sin descartar la utilización de psicoestimulantes.
- Debe limitarse el número y la intensidad de curas de las úlceras por presión, atendiendo eminentemente a evitar el dolor y el olor, tratando de no interferir con el descanso ni el confort del paciente.

- La decisión sobre la actitud a seguir ante la disfagia, la desnutrición y la deshidratación se habrá de tomar de forma consensuada con la familia, respetando, si se conocen, las voluntades anticipadas del paciente, y explicando con claridad y tantas veces como sea necesario que las medidas extraordinarias de nutrición e hidratación no mejoran la situación nutricional, las úlceras por decúbito ni la supervivencia del paciente, y que generan molestias.

- Para tratar el dolor se utilizará la escalera analgésica de la OMS, adaptándose a las posibilidades reales de administración de los fármacos (ausencia de disponibilidad de vía oral, desaconsejable la canalización de acceso intravenoso en la mayoría de los casos).

- La fiebre se tratará de forma sintomática, con antipiréticos. La utilización de antibióticos no disminuye la mortalidad de la neumonía en los pacientes con demencia avanzada, y debe limitarse a aquellos casos en los que se pretenda mejorar el manejo de las secreciones.

La tabla 5, basada en recomendaciones de expertos, pretende proporcionar ayuda a la hora de decidir sobre la retirada del tratamiento específico antedemencia mantenido a largo plazo. Hasta el momento no existen recomendaciones de evidencia superior al respecto en las guías de práctica clínica.

### Tabla 5. Recomendaciones sobre la retirada del tratamiento específico.

#### Considerar la retirada ante:

1. Preferencia del paciente/cuidador, tras haber sido advertidos de los riesgos y beneficios tanto del mantenimiento del tratamiento como de su retirada.
2. Progresión del deterioro cognitivo, funcional y/o conductual mayor tras el tratamiento que de forma previa a su instauración.
3. GDS 7.
4. Problemas de disfagia.
5. Efectos secundarios gastrointestinales significativamente molestos (náuseas, vómitos, diarrea, anorexia y pérdida de peso).

#### No es preciso considerar la retirada ante:

1. Descenso de la puntuación en el MMSE.
2. Institucionalización del paciente.
3. Acontecimientos adversos que pudieran deberse a otras etiologías (por ejemplo, las caídas).

*Traducida y adaptada de: Hermann N, Black S, Li A, Lanctôt KL. Discontinuing cholinesterase inhibitors: results of a survey of Canadian dementia experts. Int Psychogeriatr 2011; 23(4):539-45.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. De Pedro Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol* 2009; 9:55. <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2377-9-55.pdf>.
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07. [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_484\\_Alzheimer\\_AIAQS\\_compl.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_484_Alzheimer_AIAQS_compl.pdf).
3. Rodríguez Vicente JM, González Rodríguez VM, Marín Ibáñez A, Mateos González, Marín Carmona JM, Martínez-Lage P, asesores. Guía de Buena Práctica Clínica en Alzheimer y otras demencias, 2.ª ed actualizada. Atención Primaria de Calidad. OMC. Ministerio de Sanidad y Política Social; 2011. <http://www.crealzheimer.es/InterPresent2/groups/imserso/documents/binario/quabuenapractica.pdf>.
4. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2011; 7:263-9.
5. Dementia. The NICE-SCIE guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. London (UK): National Collaborating Centre for Mental Health. Social Care Institute for Excellence. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE):

- National Clinical Practice Guideline 2007; 42. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG042-NICEGuideline.pdf>.
6. Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M, Becker H, Pere JJ, Bourdeix I. Rivastigmine monothe-  
rapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's  
disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. *Int J Clin Pract*  
2006; 60(1):110-8.
  7. Rodríguez D, Formiga F, Fort I, Robles MJ, Barrano E, Cubí D. Tratamiento farmacológico  
de la demencia: cuándo, cómo y hasta cuándo. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de  
Demencias de la Sociedad Catalana de Geriatria y Gerontologia (en prensa).
  8. Chertkow H, Massoud F, Nasreddine Z, Belleville S, Joanett Y, Bocti C, et al. Diagnosis and  
treatment of dementia: 3. Mild cognitive impairment and cognitive impairment without demen-  
cia. *CMAJ* 2008; 178(10):1273-85.
  9. Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, et al. Rivastigmine and done-  
pezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period.  
*Curr Med Res Opin* 2005; 21(8):1317-27.
  10. Garcia-Alberca JM, Lara Muñoz JP, Berthier Torres M. Neuropsychiatric and behavioral  
symptomatology in Alzheimer disease. *Actas Esp Psiquiatr* 2010; 38(4):212-22.
  11. Livingston G, Johnston K, Katona C, Paton J, Lyketsos CG. Systematic review of psychological  
approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry*  
2005; 162(11):1996-2021.
  12. Parsons C, Hughes C, McGuinness B, Passmore P. Withdrawal or continuation of cholineste-  
rase inhibitors and/or memantine in patients with dementia. *Cochrane Database of Systema-  
tic Reviews* 2011, Issue 4, Art. n.º: CD009081. DOI:10.1002/14651858. CD009081.
  13. Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B, Perdomo CA, Pratt RD. Open-label, multicenter, phase  
3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease.  
*Arch Neurol* 2001; 58(3):427-33.
  14. [http://www.goldstandardsframework.org.uk/Resources/Gold%20Standards%20Framework/  
PDF%20Documents/PrognosticIndicatorGuidancePaper.pdf](http://www.goldstandardsframework.org.uk/Resources/Gold%20Standards%20Framework/PDF%20Documents/PrognosticIndicatorGuidancePaper.pdf).



# Tratamiento combinado en la enfermedad de Alzheimer, ¿cuándo utilizarlo?

**Dra. Aurora Viloría Jiménez, Dra. Isabel Lozano Montoya  
y Dr. Javier Jaramillo Hidalgo**

*Unidad de Memoria. Servicio de Geriátría. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

La enfermedad de Alzheimer (EA) constituye la primera causa de demencia, una enfermedad devastadora para los pacientes y sus familias y, cada vez más, un gran reto a nivel socioeconómico. De hecho, se estima que la carga global secundaria a la EA es mayor que la generada por la enfermedad cerebrovascular, patología cardíaca, enfermedad musculoesquelética y el cáncer.

Es la principal causa de incapacidad, institucionalización y reducción de la supervivencia en los ancianos. En los últimos 30 años, las tasas de mortalidad por demencias se han multiplicado por 8; en el caso de la enfermedad de Alzheimer se ha multiplicado por más de 70. Según las diferentes estimaciones, podría duplicarse el número de personas con demencia cada 20 años, pasando de 42 millones de personas afectadas en el año 2020, y si la progresión continúa igual, en ausencia de medidas preventivas y en pleno auge de la investigación para el desarrollo de terapias modificadoras

de la enfermedad, a 100 millones de personas afectadas en el año 2050.

Ante el envejecimiento global de la población y el incremento del número de pacientes afectados de EA a medida que aumenta la edad, son cada vez más necesarias medidas que nos ayuden a retrasar su desarrollo y terapias modificadoras de la enfermedad, así como una posible prevención de la misma.

Actualmente contamos con una doble aproximación terapéutica con indicación aprobada para el tratamiento de la EA que puede, durante un tiempo, estabilizar y retrasar su progresión, constituyendo un tratamiento sintomático y sustitutivo: los inhibidores de la acetilcolinesterasa o IACE (donepezilo, rivastigmina y galantamina) y la memantina. Dado que dichos fármacos tienen dos mecanismos de acción diferentes, tendría sentido considerar la posibilidad de un tratamiento combinado entre ambos para así potenciar sus efectos y el beneficio terapéutico en estos pacientes.



En los últimos años se ha objetivado un mayor interés respecto a la opción de dicha combinación farmacológica, con el desarrollo de un número creciente de estudios al respecto y un incremento en su uso en la práctica diaria en el tratamiento de los pacientes con EA. Aun así, no constituye todavía la norma (como ocurre con la monoterapia), ni existen unas indicaciones aprobadas claras de cómo, cuándo y cuánto tiempo utilizarlo. Como siempre en la práctica médica, la experiencia clínica y la cada vez mayor evidencia científica nos orientan y van dando pautas de su empleo y posibles beneficios.

## ■ Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Los estudios realizados en individuos con EA muestran una degeneración de las neuronas colinérgicas de los núcleos de la base y una disminución en los niveles de acetilcolintransferasa que conduce a una reducción en la producción de acetilcolina y a una disfunción colinérgica cortical (“teoría colinérgica”) (Massoud F, 2010). Los IACE actúan bloqueando la enzima acetilcolinesterasa, reduciendo así la degradación de la acetilcolina, lo que conduce a un aumento en los niveles del neurotransmisor en la sinapsis, mejorando sus niveles cerebrales y compensando el déficit colinérgico característico de la enfermedad. Actualmente disponemos de tres fármacos con dicho mecanismo

de acción: donepezilo, rivastigmina y galantamina.

El donepezilo es un derivado piperidínico, inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa. La rivastigmina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa de tipo carbamato, que actúa también como inhibidor de la butilcolinesterasa, enzima que juega un menor papel en la degradación de la acetilcolina. Por último, la galantamina tiene además efectos moduladores sobre los receptores alostéricos nicotínicos, mejorando la acción de la acetilcolina sobre ellos (Berthier, 2008).

Los IACE tienen aprobada la indicación en el tratamiento de las fases leves y moderadas de la enfermedad de Alzheimer. Existe evidencia científica en ensayos clínicos y revisiones sistémicas de su perfil de seguridad y tolerabilidad, junto con mejoría en las funciones cognitivas, actividades de la vida diaria y de la impresión clínica global (Cummings JL, 2003).

## ■ Memantina

Los estudios han demostrado que el aumento neurotóxico de los efectos excitatorios del glutamato puede jugar un papel en la patogénesis de la EA (“teoría excitatoria”). La memantina es un antagonista no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), y bloquea la activación tónica patológica del mismo. Modula la neurotransmisión glutamatérgica, permitiendo la actividad fisiológica de los receptores

NMDA durante la formación de la potenciación a largo plazo, mientras bloquea su activación patológica en la EA. Dicho fármaco actualmente está aprobado en el tratamiento de la EA levemente moderada a grave.

Al igual que con los IACE, la memantina ha demostrado su eficacia en términos de cognición, funcionalidad e impresión clínica global, y algunos estudios han sugerido una reducción en la agitación y agresividad. Igualmente, los ensayos clínicos realizados confirman un perfil adecuado en términos de seguridad y tolerabilidad (Reisberg, 2003).

## ■ ¿Por qué la terapia combinada?

Como se puede deducir de lo explicado previamente, los mecanismos de acción de ambas opciones farmacológicas son totalmente diferentes y a la vez complementarios, dada la actuación sobre dos vías de neurotransmisión distintas, pero ambas implicadas en la patogénesis de la EA, por lo que la combinación de ambas opciones terapéuticas puede suponer un potencial beneficio para los pacientes con EA (Molinuevo, 2011). La capacidad de modular ambas vías (acetilcolina y glutamato) presenta y supone una opción y nueva estrategia terapéutica para el abordaje y manejo de la EA.

Además, en relación a las indicaciones aprobadas, es obvio que van a

superponerse durante un periodo amplio y es una cuestión a tener en cuenta a lo largo de la progresión de la enfermedad.

Un perfil complementario y una superposición en el tiempo de las indicaciones de ambas opciones terapéuticas constituyen dos motivos más que suficientes para valorar y plantear la posibilidad de la terapia combinada IACE + memantina durante un tiempo nada desdeñable en la evolución de la enfermedad, desde las fases leves a moderadamente graves al menos.

## ■ Eficacia de la terapia combinada: antecedentes

La mayoría de los estudios realizados hasta el momento incluyen pacientes en tratamiento con donepezilo, a los que posteriormente se añade memantina. Menor evidencia existe en tratamiento dual con rivastigmina o galantamina.

Un primer estudio realizado por Hartmann *et al.* (Hartmann, 2003) sugirió que la combinación de diferentes IACE y memantina era bien tolerada.

Posteriormente, en el 2004, se realizó un ensayo clínico doble ciego con un periodo de tratamiento de 24 semanas en pacientes con demencia severa (404 pacientes aleatorizados con MMSE 5-14) (Tariot, 2004). Su hipótesis consistía en que la administración de memantina a pacientes con demencia moderada-severa que recibían dosis

estables de donepezilo podría suponer un beneficio clínico y constituir una opción terapéutica segura y bien tolerada. Aquellos pacientes tratados con terapia combinada (memantina-donepezilo) mostraron una superioridad estadísticamente significativa tanto en términos de eficacia primaria: cognición (*Severe Impairment Battery*: SIB) y en actividades de la vida diaria (*Alzheimer's Disease Cooperative Scale-activities of Daily Living*: ADCS-ADL-sev), como de eficacia secundaria: mejoría global (*Clinician Interview Based Impression of Severity*: CIBIC-Plus) y síntomas neuropsiquiátricos, mediante el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI). La terapia combinada fue bien tolerada y con un perfil de seguridad similar a la monoterapia.

Esto fue confirmado posteriormente en un estudio *post hoc*. Cuando analizaron dominios cognitivos en dicho estudio, objetivaron que la terapia combinada generaba específicamente un efecto beneficioso sobre la memoria, el lenguaje y las praxias (Schmitt FA, 2006).

Posteriormente, Cummings realizó un análisis sobre el mismo ensayo clínico, dirigido a valorar los resultados de la terapia combinada donepezilo-memantina sobre los síntomas neuropsiquiátricos, empleando el NPI al inicio, a las 12 y 24 semanas del estudio. Objetivó que los pacientes en tratamiento combinado presentaban puntuaciones totales significativamente menores que los pacientes en mono-

terapia con donepezilo, con un efecto específico sobre la agresividad, agitación, irritabilidad y trastornos de la alimentación (Cummings JL, 2006).

Feldman realizó un estudio *post hoc* sobre el inicial de Tariot para determinar la acción de la terapia combinada donepezilo + memantina sobre las actividades de la vida diaria, observando que los pacientes con terapia combinada mostraban un beneficio respecto a la puntuación total en relación con el grupo en monoterapia (Feldman, 2006).

En relación con la rivastigmina, contamos inicialmente con un estudio multicéntrico, de 12 semanas de duración, donde se demostró que la escala de memoria de la *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-cog), el MMSE, la memoria de dígitos y fluencia semántica mejoraban significativamente con la terapia combinada (Riepe MW, 2007).

Otro estudio con rivastigmina pretendía valorar la seguridad del inicio simultáneo de ambos fármacos: rivastigmina oral + memantina. Según los resultados obtenidos, destacó la menor incidencia de efectos gastrointestinales cuando se iniciaba el tratamiento combinado simultáneamente, en comparación con ensayos previos donde se iniciaba rivastigmina en monoterapia. Aunque limitado, ante la ausencia de un grupo control, se confirmó un mantenimiento en la estabilidad cognitiva y en actividades de la vida diaria (Olin JT, 2010).

Actualmente, ante la nueva formulación de la rivastigmina en parche transdérmico, que ha reducido los efectos gastrointestinales adversos del fármaco, se han realizado estudios para valorar dicha combinación, objetivándose que el uso concomitante de ambos fármacos no aumenta la aparición de efectos secundarios.

Existen además en la literatura análisis sobre la utilidad de la memantina añadida en pacientes que no responden a un IACE. Dantoine *et al.* (Dantoine, 2006) analizaron de forma prospectiva a un grupo de pacientes no respondedores a donepezilo y galantamina, que fueron tratados con rivastigmina, y a los que se añadía a posteriori memantina si no respondían de forma adecuada al tratamiento en monoterapia. Se incluyeron 202 pacientes: el 46% respondió a rivastigmina. Al resto se añadió memantina durante 12 semanas, objetivándose respuesta positiva en el 80% de ellos, con buena tolerancia del tratamiento combinado.

Respecto a los estudios sobre terapia dual con galantamina, disponemos de una evidencia científica menor, al igual que ocurre con la rivastigmina. Según Grossberg, los análisis realizados orientan hacia un buen perfil de seguridad y tolerancia del tratamiento combinado galantamina-memantina (Grossberg, 2006).

Todos los trabajos de investigación expuestos hasta el momento orientan hacia un beneficio y superioridad de

la terapia combinada con memantina respecto al uso de monoterapia. Sin embargo, existen datos contradictorios, según otro estudio realizado por Porsteinsson *et al.* (Porsteinsson, 2008), donde evaluaban la eficacia y seguridad de añadir memantina a pacientes con EA leve a moderada que recibían ya IACE (donepezilo, galantamina o rivastigmina) a dosis estables (N: 433), los autores no encontraron diferencias significativas en términos de cognición, funcionalidad e impresión de cambio global, ni en cuanto a los síntomas neuropsiquiátricos. Eso sí, la combinación de ambos fármacos, al igual que queda demostrada en la literatura previamente, fue segura y bien tolerada.

En relación con la institucionalización, López *et al.* (2009) realizaron un estudio de cohortes observacional para examinar el efecto del tratamiento combinado sobre el momento de admisión en residencia y la esperanza de vida, ya que no existen referencias previas en relación con la terapia combinada y la institucionalización. Anteriormente, en pacientes en tratamiento con IACE en monoterapia, se había objetivado un retraso en la admisión en residencia frente al grupo placebo. En este estudio sobre terapia combinada e institucionalización se incluyeron 943 pacientes con seguimiento medio de 3 años; los pacientes en tratamiento con IACE presentaban un retraso significativo en el momento de la institucionalización frente a aquellos sin tratamiento, y dicho efecto se

acentuaba al añadir la memantina, por lo que concluyen que la suma de memantina al tratamiento con IACE modifica la evolución al retrasar el tiempo de ingreso en residencia.

Según un estudio preliminar realizado recientemente en la Unidad de Memoria de Geriátrica del Hospital Clínico de Madrid y presentado en el Congreso de la SEGG (Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología) y EUGMS (European Union Geriatric Medicine Society) 2011, con el objetivo de valorar la eficacia del tratamiento combinado en pacientes con demencia moderada (*Global Deterioration Scale*, GDS: 5), se objetivó que la asociación de IACE + memantina mejora la comunicación verbal y la atención en los pacientes con demencia y reduce la ratio de progresión del deterioro en denominación, fluencia verbal y memoria operativa. En el resto de las variables analizadas (tanto cognitivas como funcionales), los pacientes presentan una estabilidad en la progresión del deterioro.

Según la revisión publicada por Patel *et al.* (Patel, 2011), en relación con medidas de eficacia, seguridad y tolerancia del tratamiento combinado en EA, tras analizar los estudios más relevantes publicados en *Pub Med*, concluyen que la terapia combinada IACE + memantina parece ser segura, bien tolerada y puede representar el actual “*gold standard*” para el tratamiento de la EA moderada a se-

vera y posiblemente también en la EA leve a moderada.

La mayoría de los estudios referentes a los IACE se han focalizado en pacientes con demencia leve a moderada, y algunas guías clínicas recomiendan su suspensión en las fases avanzadas de la enfermedad. Existe poca evidencia científica respecto a la difícil decisión de continuar o discontinuar el tratamiento cuando progresa la enfermedad. Recientemente se han publicado los resultados del estudio DOMINO, un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, durante 52 semanas en pacientes con EA moderada-severa que residían en la comunidad, en los que se intentaba analizar si la continuación del tratamiento con donepezilo en dichas fases frente a la retirada del mismo, puede resultar en mejora en la cognición y la funcionalidad, si el tratamiento con memantina frente a placebo puede aportar beneficios en términos de cognición y funcionalidad, y en tercer lugar, analizar si el tratamiento combinado donepezilo + memantina podría añadir beneficios sinérgicos o adicionales. Dicho estudio concluye que la eficacia del donepezilo y la memantina no difieren significativamente en la presencia o ausencia del otro y no parecen encontrar beneficios estadísticamente significativos de la combinación entre ambos (Howard R, 2012). Debemos considerar que este estudio presenta entre otros, un importante problema en el reclutamiento, por lo que disminuyó considerablemente el

poder estadístico para detectar diferencias significativas entre grupos. El tamaño muestral calculado inicialmente debía ser 800 pacientes. Más tarde fue ajustado a 430, el número final fue sólo de 295. En la semana 52 (la visita final), menos del 30% de los 430 pacientes continuaba en tratamiento, entre 20 y 38 pacientes por grupo.

## ■ **¿Tratamiento combinado en pacientes con EA severa y en fases terminales de la enfermedad? ¿Hasta cuándo?**

A medida que la demencia progresa a su fase avanzada y terminal, se plantea la decisión de continuar o discontinuar este tipo de tratamientos y la inclusión en un programa de cuidados paliativos. La mayoría de las guías clínicas coinciden en recomendar que:

- Debemos separar las fases avanzadas de la enfermedad y las fases terminales.
- Los fármacos (IACE + memantina) no prolongan inútilmente la enfermedad sino que retrasan el deterioro cognitivo, mejoran la funcionalidad del enfermo, así como su calidad de vida y la de su cuidador, y no parecen tener cabida en esta fase al final de la vida.
- En la fase terminal: se plantean problemas éticos y se deben utili-

zar todas las armas disponibles de la medicina paliativa.

Por lo tanto, en las fases avanzadas y terminal de la demencia (FAST 7C y según criterios de la *National Hospice Organization* para demencia) sería más que cuestionable el mantenimiento de estos fármacos, dado lo avanzado de la enfermedad y la dificultad para valorar posibles cambios o beneficios.

Sin embargo, Shega *et al.* (Shega, 2009) llevaron a cabo un estudio en 2009, donde describieron las experiencias de los directores médicos de Unidades de Cuidados Paliativos (Hospice) respecto al mantenimiento o discontinuación de IACE + memantina en pacientes ingresados en dichas unidades que cumplían los *Medicare Hospice Criteria* para demencia. Se incluyeron 152 pacientes, de los cuales el 20% seguía tratamiento con IACE y/o memantina al ingreso en la unidad. La mayoría de los profesionales no consideraban efectivas dichas opciones terapéuticas en los pacientes, con demencia terminal. Sin embargo, un grupo consideraba que dichos fármacos podían mejorar los resultados en los pacientes, incluyendo estabilización cognitiva, control de trastornos de conducta y reducción de la sobrecarga de los cuidadores. El 80% de los profesionales recomendaba suspender dichas terapias al ingreso en la unidad y el 72% reseñó dificultades por parte de las familias para dicha retirada farmacológica.

lógica. Un grupo de los profesionales entrevistados refirió empeoramiento cognitivo (30%) y empeoramiento o nueva aparición de trastornos de conducta (32%) con la discontinuación del tratamiento. Los autores concluyen que los IACE + memantina

son prescritos en algunos grupos de pacientes con demencia avanzada y que algunos profesionales implicados en el tratamiento de pacientes con demencia avanzada y terminal describen beneficios en el mantenimiento de dichos fármacos, al igual que

**Tabla 1. Estudios publicados sobre el tratamiento combinado.**

Autor, fecha	Tipo de estudio	IACE	Duración	N.º pacientes
Tariot, 2004	Ensayo doble ciego aleatorizado.	Donepezilo.	24 semanas	404
Schmitt, 2006	Estudio <i>post hoc</i> .			
Cummings, 2006	Sobre el mismo estudio.			
Riepe, 2007	Estudio prospectivo multicéntrico.	Rivastigmina.	12 semanas	90
Olin, 2010	Estudio abierto, prospectivo, multicéntrico.	Rivastigmina.	26 semanas	117
Dantoine, 2006	Estudio prospectivo.	Donepezilo, galantamina y rivastigmina en los no respondedores a los previos.	12 semanas	202, 46% respondedor a rivastigmina.
Porteinsson, 2008		Donepezilo, rivastigmina y galantamina.	24 semanas	433
López, 2009	Estudio de cohortes observacional.	Donepezilo, galantamina y rivastigmina.	1 año (tiempo medio 3 años)	943
Patel, 2011	Revisión Pub Med.	Donepezilo, galantamina y rivastigmina.		
DOMINO-AD (Howard R, 2012)	Estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con EA moderada-severa que residían en la comunidad.	Donepezilo.	52 semanas	295

la dificultad que dicha suspensión supone en ocasiones para las familias de estos pacientes. Deben realizarse estudios prospectivos que analicen los efectos de la discontinuación de dichas opciones terapéuticas en los pacientes y cuidadores en estas fa-

ses avanzadas y terminal, dadas las implicaciones que tienen.

En la siguiente tabla se resume la bibliografía comentada en este capítulo sobre el tratamiento combinado en la EA (tabla 1).

Variables analizadas	Resultados
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Eficacia primaria: SIB, ADCS-ADLsev.</li> <li>– Eficacia secundaria: CIBIC-Plus, NPI.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Diferencias significativas en cognición, actividades de la vida diaria, impresión global y síntomas neuropsiquiátricos con el tratamiento combinado.</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Efecto sobre la memoria, el lenguaje y las praxias.</li> </ul>
NPI.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Puntuaciones totales significativamente menores con el tratamiento combinado.</li> <li>– Reducción significativa de agresividad, agitación, irritabilidad y trastornos de la alimentación.</li> </ul>
ADAS-cog.	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mejoría de la escala de memoria del (ADAS-cog), MMSE, memoria de dígitos y fluencia semántica.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Seguridad de inicio simultáneo de rivastigmina oral + memantina.</li> <li>– Variables cognitivas y AVD.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Menor incidencia de efectos adversos gástricos en inicio simultáneo.</li> <li>– Estabilidad cognitiva y actividades de la vida diaria.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Utilidad de añadir memantina no respondedores a IACE.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– La terapia combinada fue bien tolerada, y puede ser una opción en aquellos pacientes que no responden a IACE.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Eficacia primaria: ADAS-cog y CIBIC-Plus.</li> <li>– Eficacia secundaria: ADCS-ADL, NPI y MMSE.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– No encontraron diferencias significativas en términos de cognición, funcionalidad e impresión de cambio global, ni síntomas neuropsiquiátricos.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Tiempo hasta institucionalización.</li> <li>– Esperanza de vida.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– El uso de IACE retrasa la institucionalización.</li> <li>– El retraso en la institucionalización es significativamente mayor al añadir memantina al tratamiento.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Medidas de eficacia, seguridad y tolerabilidad del tratamiento combinado.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– La terapia combinada IACE + memantina parece ser segura, bien tolerada y puede representar el actual <i>gold standard</i> para el tratamiento de la EA moderada a severa y posiblemente también en la EA leve a moderada.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Eficacia primaria: MMSE y BADLS.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– La eficacia del donepezilo y la memantina no difieren significativamente en la presencia o ausencia del otro y no parecen encontrar beneficios estadísticamente significativos de la combinación entre ambos.</li> </ul>



## ■ Tratamiento combinado: recomendaciones en documentos de consenso

Aunque la fuerza y grado de las recomendaciones de las guías clínicas actuales respecto al tratamiento sintomático en la EA varían, ciertas guías de consenso hacen referencia e incluyen ya la terapia combinada como recomendación con diferentes niveles de evidencia (Marín Carmona JM, 2010).

- La European Federation of Neurological Societies (EFNS), en las fases moderadas a graves de la EA, recomienda el uso de memantina, sola o combinada con IACE (nivel de evidencia A) (Waldemar G, 2007).
- Igualmente, según la III Conferencia de Consenso Canadiense sobre el Diagnóstico y Tratamiento de Demencia, la terapia combinada constituye una opción recomendada en fases moderadamente graves de la enfermedad (grado B, nivel I) (Hogan D, 2008).

## ■ Terapia combinada, ¿cuándo empezar el tratamiento y a quiénes?

No existe un claro consenso sobre el momento de inicio de la terapia combinada. En la Unidad de Memoria de Geriátrica del Hospital Clínico de Madrid realizamos hace unos años, un estudio preliminar, presentado en el Congreso de la SEGG 2007 (Vilorio, 2007), para determi-

nar el perfil del paciente en que se iniciaba tratamiento combinado en aquel momento en la práctica clínica en nuestra unidad. Dicho estudio concluyó que el tiempo medio entre el diagnóstico de demencia y la decisión de añadir memantina al tratamiento fue de aproximadamente 2 años. El empeoramiento progresivo en la situación funcional y cognitiva de los pacientes fue el motivo principal para decidir tratamiento combinado, mostrando dicha opción terapéutica un buen perfil de seguridad y tolerancia en todos los pacientes de la muestra.

1. Según los resultados expuestos previamente, aunque existe algún estudio en que no se ha objetivado beneficio de la terapia combinada frente a monoterapia, en líneas generales, los ensayos clínicos y estudios observacionales realizados hasta el momento han demostrado que la terapia combinada puede aportar un efecto beneficioso global a nivel cognitivo y, específicamente, un mejor rendimiento en términos de memoria, lenguaje y praxias en fase moderada a grave, constatándose además un beneficio a nivel funcional y de impresión de cambio global.
2. Aunque disponemos de una evidencia menor en EA leve-moderada, los datos publicados hasta el momento apuntan hacia la utilidad de la terapia combinada en la estabilización o enlentecimiento de la progresión de

la EA y beneficio clínico al menos durante 2 años en términos de cognición y actividades de la vida diaria. Por supuesto, debemos insistir en la crucial importancia del diagnóstico precoz para poder poner en marcha dicha terapia cuanto antes y así maximizar los posibles resultados.

3. Además, parece retrasar de forma significativa el momento de ingreso en residencia de los pacientes con demencia, aunque no sugiere una modificación de la esperanza de vida, simplemente retrasa el deterioro, lo que redundaría en una demora en la necesidad de institucionalización.
4. Y por último, recordar que existe una clara evidencia del perfil de seguridad y tolerabilidad de la combinación IACE + memantina, constituyendo una opción segura, bien tolerada y, en líneas generales, sin un incremento de los efectos secundarios en relación con la monoterapia.

La terapia combinada debería ser una opción a tener en cuenta en los pacientes con EA que acuden a nuestra consulta, dado que:

- No existen datos científicos que desaconsejen su uso, ya que existe una clara evidencia en los estudios publicados actualmente de su perfil de seguridad y tolerabilidad.
- Aunque existen algunos estudios con resultados contradictorios (no se objetiva beneficio de la combi-

nación de IACE + memantina), la mayoría de los trabajos publicados hasta el momento orientan a un efecto beneficioso de dicha combinación a nivel cognitivo (global y, específicamente, en memoria, lenguaje y praxias), en actividades de la vida diaria y en impresión global de cambio, y al menos un estudio establece que ese beneficio es mayor a medida que avanza el tiempo de tratamiento.

- Existe una menor evidencia en cuanto a los síntomas neuropsiquiátricos, pero podría aportar un efecto beneficioso sobre dichos síntomas según lo expuesto.

Únicamente como ejemplo, exponer la que, a día de hoy, constituye la práctica clínica habitual en nuestra Unidad de Memoria. Valga este ejemplo como tal, no constituye ninguna recomendación establecida ni guía clínica, únicamente refleja la experiencia práctica y el día a día en la asistencia a los pacientes con deterioro cognitivo en una unidad especializada:

1. Como ya he referido previamente, es fundamental insistir en el diagnóstico precoz para una intervención lo antes posible.
2. En general, si no existe contraindicación, en EA leve-moderada se iniciará tratamiento con IACE lo más precozmente posible, una vez realizado el diagnóstico (según decisión individualizada en función de

las características del paciente) y con la pauta ascendente establecida para alcanzar la máxima dosis terapéutica.

3. Posteriormente y en líneas generales, si no existe contraindicación, en la visita a los 6 meses (o al año en casos determinados) se añade memantina al tratamiento, según la pauta ascendente establecida.
4. De forma programada se realizan reevaluaciones semestrales. En caso de incidencias, complicaciones importantes o trastornos psicológicos y conductuales que requieran intervención, se individualiza la visita en función de las necesidades, manteniéndose las reevaluaciones cognitivas semestrales.
5. Se mantiene terapia combinada el tiempo necesario en función de la situación de cada paciente y evolución, siempre de forma individualizada.
6. En demencias moderadas-severas habitualmente se instaura de inicio tratamiento con memantina.

Por lo tanto, y a la vista de lo expuesto en este capítulo, la decisión

de iniciar terapia combinada debería quedar a criterio clínico, de forma individualizada, según las necesidades y evolución de cada paciente y en función de su respuesta terapéutica. Esto constituye, a grandes rasgos, una posible respuesta a cómo y cuándo emplear la terapia combinada.

Finalmente plantear una cuestión crucial para finalizar este capítulo.

## ■ ¿A quién instaurar terapia combinada?

Según lo descrito, y salvo contraindicaciones importantes o fases muy avanzadas de la enfermedad, “deberíamos tener en cuenta siempre dicha posibilidad cuando nos planteemos las opciones de tratamiento ante un paciente con enfermedad de Alzheimer, es decir, partir de la base de que todo paciente podría ser un potencial candidato a la terapia combinada, y posteriormente, valorar o descartar dicha opción según las características individuales y tras una valoración integral, pero tener siempre en mente dicha opción entre las posibilidades de abordaje terapéutico”.

## ■ BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Berthier M. Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En OMC. Evidencia científica en la enfermedad de Alzheimer. Madrid: IMC, 2008; 37-51.

Cummings JL. Use of cholinesterase inhibitors in Clinical Practice. Evidence-based recommendations. Am J Geriatr Psychiatry 2003; 11:131-45.

Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. Neurology 2006; 67:57:63.

Dantoine T, Auriacombe S, Sarazain M, Becker H, Pere JJ, Bourdeixd I. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. *Int J Clin Pract* 2006; 60:100-8.

Feldman HH, Schmitt FA, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. Activities of daily living in moderate to-severe Alzheimer disease: an analysis of the treatment effects of memantine in patients receiving stable donepezilo treatment.

Grossberg GT, Edwards KR, Zhao Q. Rationale for combination therapy with galantamine and memantine in Alzheimer's disease. *J Clin Pharmacol* 2006.

Hartmann S, Mobius HJ. Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18:81-5.

Hogan D, Bailey P, Black S, Caswell A, Chertkow H, Clarke B, Cohen C, Fisk J, Forbes D, Man-Son-Hing M, Lauctot K, Morgan D, Thorpe L. Diagnosis and treatment of dementia: Non pharmacological and pharmacological therapy for mild to moderate dementia. *CAMJ* 2008; 179 (10):1.019-26.

Howard R, McShane R, Lineday J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R ET AL. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease.

Jaramillo J, Masegú C, Yubero R, Viloria A, Gil P. Effectiveness study of combined treatment in dementia patients. 7th Congress of the EUGMS/European Geriatric Medicine 2S (2011) S145. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2011; 46 (Espec Cong):24-206.

López OL, Becker JT, Wahed AS, Saxton J, Sweet RA, Wolk DA. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:600-7.

Marín Carmona JM, Álvarez Fernández B. Demencia tipo Alzheimer. En: P Gil Gregorio. *Tratado de Neuropsicogeriatría*, Editor: Pedro Gil Gregorio. Madrid: SEGG, 2010; 214-38.

Massoud F, Gauthier S. Update on the Pharmacological Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology* 2010; 8:69-80.

Molinuevo JL. Memantina: el valor de la terapia combinada. *Rev Neurol* 2011; 52(2):95-100.

Olin JT, Bhatnagar V, Reyes P, Koumaras B, Meng X, Brannan S. Safety and tolerability of rivastigmina capsula with memantine in patients with probable Alzheimer's disease: a 26-week, open-label, prospective trial (Study ENA713BUS32). *Int J Geriatr Psychiatry* 2010; 25:419-26.

Patel L, Grossberg GT. Combination therapy for Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2011; 1, 28(7):539-46.

Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT; Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5(1):83-9.

Reisberg B, Doody R, Soffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348:1.333-41.

Riepe MW, Adler G, Ibach B, Weinkauff B, Tracik F, Gunay I. Domain-specific improvement of cognition on memantine in patients with Alzheimer's Disease treated with rivastigmine. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 23:301-6.

Schmitt FA, Van Dyck CH, Wichens CH, Olin JT, for the Memantine MEM-MD-02 Study Group. Cognitive response to memantine in moderate to severe Alzheimer disease patients already receiving donepezilo: an exploratory reanalysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20:255-62.

Shega JW, Ellner L, Denys TL, Maxwell TL. Cholinesterase Inhibitor and N-metil-D-aspartic Acid Receptor Antagonist Use in Older Adults with End-Stage Dementia: A Survey of Hospice Medical Directors. *Journal of Palliative Medicine* 2009; 12(9):779-83.

Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonalds S, Gergel I; Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezilo: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:317-24.

Viloria A, Besga A, Yubero R, Rodríguez A, Gil P, Ribera JM. Tratamiento combinado en la demencia. Experiencia en una Unidad de Memoria. 49.º Congreso de la Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2007; 42(Espec Congr):141.

Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, Scheltens P, Tariska P, Winblad B. Recommendations for diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007; 14:1-26.

# Decisiones terapéuticas

## complejas en el anciano con

## Alzheimer

**Dr. Carlos Fernández Viadero\* y Prof. Dámaso Crespo Santiago\*\***

*\* Geriatra. Hospital Psiquiátrico Parayas. Profesor Colaborador. Unidad de Biogerontología. Departamento de Anatomía y Biología Celular. Universidad de Cantabria. Santander*

*\*\* Catedrático de Universidad. Unidad de Biogerontología. Departamento de Anatomía y Biología Celular. Universidad de Cantabria. Santander*

### Introducción

Los profesionales que estamos involucrados en la atención de pacientes con demencia avanzada y expectativa de vida limitada, nos enfrentamos a menudo con el dilema de si debemos instaurar tratamiento o, por el contrario, este puede considerarse ineficaz o incluso indeseable. La toma de decisiones en estas situaciones, por otro lado muy frecuentes, es particularmente complicado si tenemos en cuenta que son pacientes incompetentes para decidir por sí mismos si desean, por ejemplo, reanimación cardiopulmonar u hospitalización.

Debido a la frecuente comorbilidad y situaciones peculiares de los ancianos en general y de los ancianos con demencia o enfermedad de Alzheimer (EA) en particular, no es sencillo definir cuáles son las pato-

logías concomitantes más importantes y más comunes en las que las intervenciones terapéuticas puedan ser complejas y problemáticas. Una forma de decidir cuáles son esas situaciones, es averiguar cuáles son las causas más frecuentes de hospitalización y de mortalidad en el anciano. Hay pocos estudios que aborden estos aspectos de la atención del anciano en general y todavía muchos menos los que se centren exclusivamente en los ancianos con demencia. Aunque con sesgos indudables, entre las patologías más importantes por su frecuencia y consecuencias en el anciano podemos destacar los problemas cardiovasculares de cualquier origen y los problemas respiratorios, siendo ambos la causa más frecuente de hospitalización y de muerte en el anciano (1). En general, la mayoría de los estudios necrópsicos en ancia-

nos señalan a estas dos patologías (cardiovasculares y respiratorias) como las causantes de hasta el 75% de todas las muertes de los ancianos. Lo mismo ocurre cuando el origen de los datos para averiguar la causa de muerte en los ancianos es mediante la historia clínica. Cuando analizamos estos datos con mayor detalle, tanto en los datos necróticos como en las historias clínicas, aparecen algunas diferencias en las causas de muerte entre los ancianos con demencia y los ancianos sin demencia, o bien entre los diferentes tipos de demencia. En la tabla 1 se presentan los datos de dos estudios

necróticos, uno sobre población anciana total y otro solamente de ancianos con demencia. También aparecen los datos de mortalidad de un centro residencial basados en las historias clínicas. Se confirma, con leves diferencias, que las causas respiratorias y cardiovasculares superan casi siempre el 75% de todas las causas de mortalidad. En la tabla 2 se recogen las causas de ingreso en el hospital de referencia generadas por un centro residencial durante 10 años (2). Además de las causas quirúrgicas traumatológicas, las dos más prevalentes son de nuevo las cardiovasculares y las respiratorias.

**Tabla 1. Causas de mortalidad más frecuentes en los ancianos.**

	A. Necropsia (n = 308)			B. Necropsia (n = 524)			C. H. <sup>a</sup> clínica (n = 522)		
	Total	D	NoD	Total	EA	DV	Total	D	NoD
<b>Resp</b>	38	45	28	38	55	33	38	44	28
<b>CV</b>	37	31	46	23	23	54	48	48	45

Porcentaje de causas de muerte en ancianos:

A: necropsia sobre población anciana total. B: necropsia solo sobre ancianos con demencia. C: H.<sup>a</sup> clínica sobre población anciana total. n: número total de ancianos en el estudio. Resp: muerte por infecciones respiratorias y neumonía (en C además otras infecciones). CV: muerte por cualquier tipo de patología cardiovascular. D: ancianos con demencia. NoD: ancianos sin demencia. EA: enfermedad de Alzheimer. DV: demencia vascular.

**Tabla 2. Causas globales de ingreso hospitalario de ancianos institucionalizados.**

	Número (%)	F N.º (%)	NF N.º (%)	D N.º (%)	ND N.º (%)
<b>Vascular</b>	177 (23,4)	32 (41,0)	145 (21,4)	88 (21,7)	89 (25,3)
<b>Trauma-Cirugía</b>	164 (21,7)	11 (15,4)	152 (22,4)	72 (17,8)	92 (26,1)
<b>Respiratoria</b>	130 (17,2)	8 (10,3)	122 (18,0)	87 (21,5)	43 (12,2)
<b>Neoplasia</b>	63 (8,3)	9 (11,5)	54 (8,0)	26 (6,4)	37 (10,5)
<b>Otras</b>	223 (29,5)	17 (21,8)	206 (30,3)	132 (32,6)	91 (25,9)

F: fallecidos. NF: no fallecidos. D: dependientes funcionalmente. ND: no dependientes funcionalmente (la causa de la dependencia funcional puede ser otra diferente a la demencia).

Por otro lado, en las revisiones sobre la evolución de los ancianos con demencia avanzada, además de los problemas relacionados con las infecciones respiratorias y neumonías, adquieren un papel importante los trastornos relacionados con la alimentación, siendo estos fenómenos, eventos que disminuyen de una manera clara las posibilidades de supervivencia durante el curso natural de la enfermedad (3). Esto nos conduce directamente a la primera de las situaciones en que la toma de decisiones en este tipo de pacientes es complicada, y que además va a influir en el resto de nuestras decisiones posteriores: la estimación del pronóstico.

## ■ La estimación del pronóstico

La demencia es una situación clínica progresiva y crónica en la que con frecuencia nos enfrentamos a decisiones complejas. La presencia de abundante comorbilidad, o de cualquier otro problema sobreañadido, puede tener importantes implicaciones tanto evolutivas como pronósticas. Este factor, el pronóstico, es un hecho crucial en la demencia. No obstante, también debemos ser cuidadosos en la descripción de la evolución de la enfermedad. En primer lugar, parece aconsejable no emplear frases categóricas que ocasionalmente encontramos en las revistas médicas (“*dementia is a terminal illness*”) (4). Aunque se pueda estar hablando de demencia avanzada, la

presencia de esa frase, como frase inicial, nos induce a pensar en un posicionamiento demasiado categórico, estigmatizante o incluso con cierto tono despectivo hacia las personas que padecen demencia evolucionada. En estas personas, el pronóstico en cuanto a supervivencia no es necesariamente certero. ¿Podemos imaginarnos que la primera frase de un artículo en una revista médica sea: “la insuficiencia cardíaca es una enfermedad terminal”, “el cáncer es una enfermedad terminal”, “la EPOC es una enfermedad terminal”?, es poco probable. El empleo de este tipo de afirmaciones puede tener similitudes con una conocida frase de carácter literario que aparece en *Alicia en el País de las Maravillas* cuando la reina exclama: “*sentence first, verdict afterwards*”.

Parece evidente que para poder abordar decisiones terapéuticas complejas en los ancianos con demencia, el concepto y la hipotética evolución del pronóstico vital de la patología de base va a ser muy importante. Los factores pronósticos se podrían definir como:

“Situaciones o parámetros biológicos y funcionales que aparecen en el anciano y, que de forma aislada o en combinación con otros, predicen de forma más exacta la expectativa de vida que la propia enfermedad de base”.

El pronóstico sombrío a los 6 meses (clásico en cuidados paliativos) dista mucho de la realidad cuando hablamos del paciente anciano no oncológico y del anciano con demencia.



¿Se puede considerar la afectación funcional completa un factor pronóstico? Una escala como la de Karnofsky (5), de amplia difusión en los cuidados oncológicos (6), puede fracasar en el pronóstico temporal del anciano en el final de la vida incluso en las diversas versiones según la ubicación del paciente (7). Además, no es frecuente encontrar el empleo de la escala de Karnofsky en el paciente anciano. Cuando se emplea, los estudios se centran en situaciones relacionadas con enfermedades cardíacas y renales y valoran las diferencias en calidad de vida entre jóvenes y ancianos (8-10). No obstante, también se ha empleado para evaluar ancianos con neumonía como predictor de mortalidad (11) y evaluar las diferencias en esta patología según la procedencia del paciente anciano: domicilio o institución (12).

En los intentos de evaluación y pronóstico en cuanto a la muerte con las escalas geriátricas habituales (Katz, Barthel, MiniMental, etc.) hay que ser cuidadoso debido al “efecto suelo”. Este fenómeno se encuentra habitualmente en los ancianos con demencia severa. No aporta la misma información pronóstica un índice de Barthel de 20 en un anciano con demencia avanzada, que el mismo índice de Barthel de 20 en un anciano que ha sufrido un accidente cerebrovascular. Por este motivo, otros índices como: comorbilidad, presencia de reagudizaciones y, posiblemente mejor aún, determinados parámetros analíticos

obtengan una mejor aproximación al pronóstico vital del paciente anciano.

Aunque la estimación del riesgo de muerte entre los pacientes con demencia varía de forma amplia, múltiples estudios en el medio comunitario o institucional que emparejan enfermos con controles sugieren que está relacionado con variables como: la edad y el género de los enfermos, la comorbilidad, la afectación funcional e incluso el nivel educativo (13). Actualmente se pueden localizar en la literatura múltiples estudios describiendo los factores pronósticos de supervivencia en la demencia. Sin embargo, todavía no somos totalmente capaces de identificar el perfil de riesgo, ni de estimar realmente el tiempo restante hasta el fallecimiento. Son diversos los factores que podrían influir en la mortalidad en esta patología (14), siendo la edad más avanzada y el género masculino hallazgos constantes. En el resto de posibles factores pronósticos, los datos no son totalmente concluyentes. Por esto, el pronóstico en los pacientes con demencia avanzada es siempre difícil de determinar, estando sometido a múltiples variables. En la geriatría en general y en los ancianos con demencia en particular, para estimaciones en el pronóstico se suelen emplear los parámetros que definen la capacidad funcional (fisiológico, clínico y cognitivo), muchas veces utilizando diversas escalas de evaluación global y cognitivas (GDS, FAST y MMSE). No obstante, este método de evaluar el pronóstico tiene poca exactitud. Esto

se debe a la amplia variación entre los grupos de pacientes y al, anteriormente comentado, efecto suelo (este puede alcanzar en algunos estudios más del 50% de los pacientes, por ejemplo, con un MMSE de 0) (15). No obstante, con la escala FAST (*Functional Assessment Staging* de Reisberg) (16), en un grupo de 175 ancianos con demencia institucionalizados, se puede comprobar una correlación entre la supervivencia y el estadio FAST, con una pendiente descendente desde el estadio 2 (95 meses) hasta el estadio 7d (10 meses), sin que exista correlación entre la edad y la supervivencia por estadios (17).

Pero es, sin duda, el grupo del Institute for Aging Research de Boston, encabezado por la Dra. Susan Mitchell, el que más se ha preocupado por establecer una serie de herramientas de carácter pronóstico para la demencia avanzada. Han establecido tablas de riesgo (18) y desarrollado diversos métodos para determinar el pronóstico (ADEPT, basados en MDS, etc.) en las poblaciones de ancianos con demencia avanzada, que son más eficaces que los indicadores aislados, aunque tampoco están exentos de críticas (19).

También han comparado los datos entre población europea y estadounidense y, aunque sigue demostrando su eficacia, es posible que la mortalidad sea inferior a la esperada (20). Como se ha comentado previamente, la Dra. Mitchell confirma en una revisión del *New England Journal of Medicine* (3) que la neumonía y los trastornos nutricionales son los factores que más empeoran el pronóstico cuando se evalúa con curvas de Kaplan Meier para la supervivencia. No obstante, esta autora realiza autocritica (21), y en otra revisión (22) de este año confirma y afirma que los métodos y modelos para evaluar y predecir el pronóstico en la demencia avanzada son poco certeros y esquivos. Aunque es difícil definir la enfermedad o patología con peor pronóstico para el anciano con demencia, posiblemente los trastornos nutricionales, la hipoalbuminemia y la neumonía sean los preponderantes, como aparece recogido en algunos de sus trabajos, así como en los realizados por otros grupos, uno de ellos desarrollado en España (23). En la tabla 3 se presentan una serie de marcadores o predictores de mortalidad para el anciano con demencia.

**Tabla 3. Indicadores de mortalidad en el anciano.**

- Edad.
- Género masculino.
- Estado funcional.
- Fragilidad.
- Comorbilidad (neumonía).
- Desnutrición e hipoalbuminemia.
- Elevación de marcadores inflamatorios (PCR e IL).

## Las decisiones terapéuticas en los problemas nutricionales del anciano demenciado

La nutrición es una cuestión relevante dentro de la geriatría, y más en las áreas relacionadas con los ancianos que padecen EA. Se puede definir la desnutrición en el anciano como aquella situación clínica de tipo insidioso, poco sintomática y de evolución crónica que repercute negativamente en múltiples aspectos de la vida del anciano (tabla 4), disminuyendo la funcionalidad e incrementando la morbi-mortalidad; siendo uno de los principales factores pronósticos, como se ha comentado previamente (24). Las causas de las alteraciones nutricionales en el paciente anciano son múltiples: factores ambientales, culturales y socioeconómicos, factores relacionados con el envejecimiento fisiológico y/o patológico (pluripatología crónica), el propio proceso de

absorción de nutrientes, las interacciones entre los mismos, así como las interacciones con los fármacos, pérdida del reservorio vitamínico, ingesta deficiente tanto de macronutrientes como de micronutrientes, etc. Por otro lado, el estado nutricional puede ser evaluado mediante una serie de parámetros de carácter objetivo y de ejecución relativamente sencilla, aunque es poco frecuente encontrar tablas con percentiles de los parámetros antropométricos (25) en la población muy anciana que nos orienten y nos indiquen si nuestro paciente está dentro de la “normalidad”, tal y como se hace con la población pediátrica. La toma de decisiones en el ámbito nutricional se puede centrar en dos aspectos: el primero, la posibilidad de mejorar el curso de la demencia o incluso prevenirla, mediante una serie de suplementos de oligoelementos y vitaminas; el segundo, muy problemático, la posibilidad de suplementar la alimentación en los estadios severos de la enfermedad.

**Tabla 4. Consecuencias de la pérdida de peso significativa.**

- Anergia y falta de apetito.
- Anemización.
- Déficit de vitaminas y oligoelementos.
- Afectación funcional (pérdida de fuerza y masa muscular).
- Afectación de la movilidad.
- Caídas, fracturas ¿úlceras por presión?
- Disminución de la respuesta hormonal e inmune.
- Aumento de las interacciones farmacológicas.
- Afectación cognitiva.
- Cascada metabólica inflamatoria-consuntiva.
- Incremento de la morbi-mortalidad.

## ■ Posibles efectos de los nutrientes sobre la demencia

Las relaciones entre nutrición y EA han adquirido interés en los últimos 20 años debido a las posibles influencias que algunos componentes nutricionales podrían ejercer sobre la propia enfermedad. Posiblemente dos sean los artículos clave para abordar este tema. El primero, centrado en posibles efectos terapéuticos sobre la “bondad” de la administración de la vitamina E en el tratamiento de la demencia que sola, o junto con un inhibidor de la monoaminoxidasa tipo B (selegilina), parece que originaba un enlentecimiento en la progresión de la enfermedad (26). El origen fundamental de este intento terapéutico se basa en que el tocoferol es cuantitativamente el mayor antioxidante lipofílico del cerebro, y en el cerebro, los lípidos son un componente fundamental (membrana celular, sistema de endomembranas citoplasmáticas y mielina). Los mayores inconvenientes pueden estar relacionados con la necesidad aparente de suministrar altas dosis para lograr el efecto. También, y dado que la vitamina E es liposoluble, se podría acumular y no estaría exenta de efectos secundarios. El segundo inconveniente es la necesidad de actuar conjuntamente con la vitamina C para conseguir sus máximos efectos antioxidantes. En una revisión reciente (27) para evaluar la eficacia de la vitamina E en la

EA y el deterioro cognitivo leve (DCL), solamente dos estudios cumplieron los criterios de inclusión basados en resultados finales sobre tiempo hasta la muerte, la institucionalización, la pérdida de capacidad funcional y tiempo hasta alcanzar el estadio de demencia severa. Concluyen que la vitamina E parece no tener efectos sobre el curso de la EA, siendo necesarios más estudios para clarificar su papel en el DCL. Por último, en este apartado, es posible que en los próximos estudios sea necesario diferenciar entre los diferentes subtipos de vitamina E, puesto que alguno de ellos sí es posible que ejerza efectos beneficiosos sobre el curso de la demencia (28).

El otro artículo fundamental (29) se centra en 1.092 personas sin demencia del estudio Framingham seguidas durante 8 años. Tras realizar una determinación inicial de la homocisteína, las personas que incrementaban una desviación estándar sobre la media de la determinación basal tenían un riesgo relativo de 1,8 para desarrollar EA. Tras él han aparecido múltiples estudios que relacionan aspectos de la vitamina B<sub>12</sub> (B<sub>12</sub>), el ácido fólico y la homocisteína con la demencia. En general, los resultados son favorables en los estudios epidemiológicos de carácter observacional. Sin embargo, son poco o nada concluyentes cuando se intenta comprobar los efectos beneficiosos de controlar la elevación de la homocisteína mediante ensayos clínicos aleatorizados. Aunque la su-

plementación vitamínica ( $B_{12}$  y fólico) consigue disminuir la homocisteína de forma importante, no aparecen los hipotéticos efectos beneficio sobre el curso de la demencia. En una primera revisión (30) sobre ocho estudios aleatorizados, doble ciego, frente a placebo en ancianos normales y con demencia, no hay evidencias de los beneficios de la suplementación con ácido fólico con o sin vitamina  $B_{12}$  como factor preventivo sobre la demencia en ancianos sanos. En los estudios que incluyen ancianos con demencia, aunque la suplementación con fólico y  $B_{12}$  reduce los niveles de homocisteína, solamente en uno de ellos aparecen efectos favorables sobre el curso de la enfermedad, aunque la conclusión final de los autores precisa la necesidad de un mayor número de estudios con un mayor número de pacientes para terminar de definir los efectos de estas vitaminas sobre la EA. No obstante, el metaanálisis más reciente sobre 8.669 personas (31) parece confirmar los efectos beneficiosos de la  $B_{12}$  y el fólico, encontrando asociación muy clara entre la hiperhomocisteinemia y la demencia, con un riesgo del 1,35 por cada 5  $\mu\text{mol/l}$  de aumento de la homocisteína. Del mismo modo, la reducción media de la misma de 3  $\mu\text{mol/l}$ , que se obtiene con la suplementación de fólico y la  $B_{12}$ , conlleva una disminución del riesgo de demencia del 0,78.

Por último, con respecto al posible papel de los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) tipo  $\omega$ -3, el docosa-

hexaenoico (DHA), presente en los aceites de pescado, es el más estudiado en su relación con el cerebro, donde constituye el 3% del peso seco cerebral, localizándose fundamentalmente a nivel de sustancia gris. Gran parte de la importancia que están adquiriendo en los últimos años se debe a los efectos in vitro y a los resultados obtenidos en los modelos de experimentación animal, tanto sobre daño neuronal como desde el punto de vista cognitivo, así como a su capacidad de disminuir la carga amiloide en los ratones transgénicos (32). De nuevo, los estudios de carácter epidemiológico parecen apoyar los posibles beneficios de ingestas o niveles elevados de estos PUFA, y sobre todo de DHA, en los procesos y desarrollo del deterioro cognitivo. El principal estudio positivo se centra de nuevo en el *Framingham Heart Study*, mediante seguimiento durante 9 años de casi 1.000 personas. En él, aquellos que presentan unos niveles plasmáticos de DHA en el cuartil más elevado, tiene un riesgo relativo del 0,53 para desarrollar cualquier tipo de demencia (33). Por otro lado, los escasos ensayos clínicos aleatorizados mediante toma de PUFA frente a placebo son negativos, aunque sí es cierto que incluyen menos pacientes y periodos de seguimiento muy cortos. En el último de ellos, en el que participaron pacientes con EA leve-moderada (MMSE entre 14-26), se administró a las 171 personas suplementadas 2 g de DHA frente a

124 pacientes con placebo. El seguimiento durante 18 meses no ofrece diferencias entre los grupos tanto en aspectos cognitivos (ADAS-cog) como de clasificación mediante CDR. Tampoco aparecen diferencias en el avance de la atrofia cerebral (34).

## ■ **Desnutrición, demencia, suplementación nutricional y sondas**

Los ancianos presentan con frecuencia pérdidas de peso significativas (disminución del peso entre un 5 y un 10%, pérdida superior a 6 kg en un periodo corto de tiempo o presentar un peso inferior al 90% del peso ideal). Este fenómeno ya fue descrito hace cinco décadas por Pittman y Cohen en una de las principales patologías asociadas al envejecimiento: la vascular (35). Inicialmente se atribuyó la patogenia de esta pérdida de peso tanto a variables relacionadas con la dieta como a factores metabólicos. Posteriormente, otros factores y moléculas orgánicas han sido implicados en la etiopatogenia y en la progresión de la caquexia, considerándose una afectación sistémica de carácter proinflamatorio, acompañada de trastornos humorales y hormonales (36, 37). Este proceso activo de consumo tisular, catabólico proinflamatorio, tiene mayor importancia cuantitativa y cualitativa entre los ancianos que padecen enfermedades crónicas, pudiendo estar presente hasta en el 50% de los que padecen enfermeda-

des cardiovasculares, respiratorias y, sobre todo, demencia (38). Esta pérdida de peso se ha asociado a importantes consecuencias para el estado de salud de estos ancianos: incrementa la fragilidad y empeora su deterioro funcional (tabla 4). Por otro lado, hay indicios que sugieren que el riesgo nutricional o la desnutrición en la población anciana puede ser elevada (39), aunque pocos de estos datos se refieren a ancianos con demencia. En una revisión, empleando como evaluación el *Mini Nutritional Assessment*, sobre un total de 2.051 pacientes con demencia, se detecta malnutrición en el 15% de los mismos y presentan riesgo nutricional el 44% (40). Aunque los resultados son conflictivos, las evidencias epidemiológicas parecen asegurar la idea de que los pacientes con deterioro cognitivo y EA pueden beneficiarse de la intervención nutricional. Sobre una población de ancianos con demencia en la que un 16% tenía un IMC menor de 21, así como alteraciones en la albúmina, la suplementación logró obtener mejoras en estos índices nutricionales deficientes (41). Esta mejoría nutricional puede afectar a la mortalidad, disminuyéndola, y, por tanto, el estado nutricional aparece de nuevo como un dato más para considerarlo como un indicador pronóstico de supervivencia a medio plazo.

Se puede afirmar que existe una elevada prevalencia de las alteraciones nutricionales en estos grupos, con implicación pronóstica, y con posibilidad

de mejorar con la suplementación. Por lo tanto, la conveniencia o no de realizar acciones terapéuticas destinadas a la suplementación nutricional de los ancianos con demencia aparece como una cuestión importante. En la misma, la toma de decisiones puede ser muy compleja. En la respuesta a esta toma de decisiones compleja están implicados factores no biológicos, de gran incertidumbre y difícil manejo, e influenciados por múltiples aspectos no médicos (éticos, ambientales, familiares, culturales, económicos, etc.). Durante las etapas finales del proceso mórbido demencial se suscitan cuestiones muy controvertidas entre los diversos profesionales sobre las acciones a llevar o no llevar a cabo en estos pacientes. La administración de nutrición por sonda es posiblemente uno de los aspectos más problemáticos.

Tiene que quedar muy claro, en primer lugar, que la alimentación por vía oral es sin duda la mejor forma de nutrir al anciano con demencia y ha de ser siempre la vía de elección inicial. No obstante, de forma ocasional, estos pacientes son alimentados por sonda. Durante las 2 últimas décadas, la tendencia, fundamentalmente en el ámbito anglosajón, es a rechazar de forma categórica la nutrición por sonda (42, 43), apareciendo otros términos, como ingesta de confort (44). Este rechazo puede estar justificado inicialmente por los malos resultados tanto en supervivencia, así como por la propia iatrogenia del procedimiento, las complicaciones y las necesidades

de contención física de los pacientes. Sin embargo, cuando se observa desde otros puntos de vista, aspectos económicos, estructurales, ambientales y culturales pueden ser muy determinantes en relación a su uso o rechazo. Además, en contra de lo que indica el sentido común, las ratios de personal elevadas no solo no impiden sino que a veces favorecen la implantación de las sondas de alimentación. Por último, a pesar de que el mayor cuerpo de doctrina médica para rechazar su uso está en Estados Unidos, es el país que proporcionalmente más las emplea. Recientemente apareció en la revista médica de mayor seguimiento mundial un caso de un paciente anciano con gran comorbilidad y neumonía recurrente por aspiración: se indica como solución para la misma la gastrostomía percutánea (45).

No podemos olvidar tampoco la bioética, que en estas circunstancias se aúna con las nuevas ideas en prevención. La no maleficencia y el concepto de prevención cuaternaria (46) se entremezclan. Este último se define como la intervención que evita o atenúa las consecuencias de la actividad innecesaria o excesiva del sistema sanitario. Pretende evitar el sobrediagnóstico y el sobretratamiento, así como disminuir la incidencia de iatrogenia en los pacientes, un grave problema de salud pública (47). Desde hace 30 años sabemos que hasta un tercio de las patologías que precisan ingreso hospitalario son en su mayoría debidas a la iatrogenia y a la exposición a fárma-

cos (3). A pesar de que las técnicas y los fármacos están correctamente indicados, esta situación a finales del siglo xx originó más de 200.000 muertes al año en Estados Unidos (48-50). Puesto que el fundamento de la medicina es el *primum non nocere*, la prevención cuaternaria debería primar sobre cualquier otra opción preventiva o curativa, y bien entendida, forma parte de lo que se llama “seguridad del paciente” y, por tanto, de nuestro quehacer clínico cotidiano (51).

Sin embargo, durante el estadio avanzado del deterioro cognitivo se observa con frecuencia rechazo a los alimentos por parte del paciente, acompañado habitualmente de episodios de agitación durante la comida. La disfagia, con el riesgo de atragantamientos, y las apraxias en la deglución también suponen un gran problema de manejo para el cuidador. Además, aparecen de una forma explícita los problemas de salud añadidos a la desnutrición: deshidratación, sarcopenia y pérdida de peso marcada, que, junto con los trastornos motores, van a llevar a una situación de inmovilidad y gran dependencia, con el riesgo añadido de múltiples complicaciones, como: estreñimiento, infecciones, úlceras por presión, trastornos vasculares, etc.

A nivel estructural hay que ser realistas y aceptar que las ratios de personal en los centros residenciales son muy ajustadas y con frecuencia claramente insuficientes durante los periodos de las comidas. Es habitual

que dos o tres auxiliares deban de dar de comer a 20-25 enfermos con demencia severa en 20-30 minutos. ¿Realmente alguien piensa que con menos de 5 minutos se puede dar de comer a un anciano con demencia de forma adecuada? Llegados a este punto, hay que llevar a cabo una reflexión, pues la toma de decisiones es muy compleja y puede llevar a serios conflictos. Por lo tanto, es necesario valorar de forma individualizada cada paciente a la hora de iniciar la nutrición artificial, mantenerla o retirarla, así como valorar adecuadamente el contexto en el que se desarrolla la vida de nuestro paciente.

Las principales razones para la colocación de una sonda nasogástrica son: evitar las broncoaspiraciones, mantener la integridad cutánea y prolongar la vida. Ante ello hay que aclarar que estas son ineficaces para prolongar la vida, para prevenir las broncoaspiraciones e incluso para mantener una nutrición correcta, y además conlleva muchas veces tener que sujetar al paciente (52), aunque esta última medida no siempre aparece en los ancianos dementes con gastrostomía (53). No obstante, las razones reales, al menos en algunos países, son perversas. Aunque es cierto que el coste inicial de la colocación de una gastrostomía es elevado, los pacientes con gastrostomía en los centros residenciales consumen menos tiempo de personal y además se puede solicitar por los mismos unas remuneraciones mucho más elevadas (unos 2.000 dólares)



que por aquellos ancianos que son alimentados por vía oral (54, 55). Todavía más perversas resultan otras situaciones que influyen poderosamente en la colocación de la nutrición por sonda, como la presencia de ancianos más viejos y con peor función, que la residencia sea de servicios sociales, que tenga ánimo de lucro, que exista mayor prevalencia de úlceras, que existan pocos ancianos con directivas, y lo que es todavía peor, que esté directamente influido por la presencia de mejores ratios de personal cualificado como enfermeras y logopedas (56).

Otro aspecto crucial está relacionado con los cuidados al final de la vida; se encuentra íntimamente relacionado con el logro de una mejor calidad de vida y confort, como tendencia ideal a la que debemos de intentar llevar a todo paciente en situación terminal (57). No obstante, se debe ser cauto en centrar los cuidados del anciano al final de la vida solamente en los aspectos relacionados con la calidad de vida. A este respecto, la autonomía personal (independencia para las actividades básicas de la vida diaria) y sobre todo la autonomía en la toma de decisiones, se asume casi siempre como la base de la calidad de vida y de la dignidad humana (58). Sin embargo, se nos olvida que la calidad de vida es un concepto subjetivo, y no nuestro, sino del otro. Hemos de tener en cuenta que, al contrario de lo que ocurre en los pacientes oncológicos adultos con dependencia secundaria a su propia patología y con un

pronóstico vital sombrío en pocos meses, en los ancianos con demencia la pérdida más o menos completa de la autonomía personal puede preceder en muchos años a la muerte. Además, el componente subjetivo de la “calidad de vida” se asocia intuitivamente a las limitaciones físicas y sociales severas, lo que origina una mala calidad de vida percibida. En nuestro entorno, como personal de atención directa, aparece en los pacientes con niveles severos de dependencia (59). Sin embargo, esta idea se está poniendo en duda (60), incluso en el medio institucional (61). Recientemente se ha comprobado en adultos que, a pesar de la presencia de limitaciones físicas extremas y comorbilidad frecuente, determinados pacientes refieren tener una calidad de vida aceptable (62). Desafortunadamente, la calidad de vida percibida por el anciano con demencia no es mensurable y se le aplica el criterio de calidad de vida de los profesionales sanitarios o de sus familiares y allegados. Acordémonos de que la calidad de vida es un concepto subjetivo. Es posible que en nuestra moderna sociedad con un claro componente utilitarista, e incluso hedonista, quepa perfectamente el comentario “consérvate joven y guapo si quieres ser querido”. Aparece vertido por un epidemiólogo británico, hace unos años, al plantear la discriminación que supone apartar a los ancianos de los cuidados que necesitan, y que son proporcionados por el sistema sanitario, y recolocar-

los directamente en los sistemas de atención social (63).

En un intento de mejorar la toma de decisiones ante situaciones complejas como esta y con indudables repercusiones éticas, se han propuesto diversos modelos. Algunos recientes se basan en seguir una serie de pasos bien definidos, mediante los que las tomas de decisión se realizan en reuniones formales del equipo terapéutico (64). En las mismas se garantiza la participación de todos los profesionales involucrados en la situación y se identifica al responsable de la reunión que debe estimular al resto de participantes (se procura que esta persona no sea el profesional de mayor rango). Este responsable se debe encargar de mantener a lo largo del proceso de deliberación un ambiente relajado en el que cada participante pueda ex-

presar sus puntos de vista y sentirse cómodo. El debate se debe organizar de acuerdo a una herramienta de reflexión ética (tabla 5). Se obtiene el punto de vista de cada profesional (fomentando la aparición de tantos puntos de vista diferentes como sea posible) y al final se identifica una decisión consensuada sobre las opciones éticas posibles, designando a la persona encargada de la aplicación de la opción elegida en base a la ética. No obstante, aunque el planteamiento es correcto, si hay órdenes clínicas aparece un nuevo conflicto relacionado con la firma de las mismas y la responsabilidad correspondiente. Debemos tener en cuenta que tal y como está planteado este árbol de toma de decisiones puede ser cualquier miembro del equipo, y no es necesariamente el médico el responsable final.

### **Tabla 5. Guía para las reflexiones éticas en la toma de decisiones de los ancianos con demencia.**

#### **Historia, contexto y planteamiento de la cuestión ética:**

- Identificar los hechos clínicamente relevantes y aclarar las cuestiones éticas.
- Identificar el contexto sociofamiliar del paciente y todas las partes interesadas e involucradas en la situación.

#### **Responsabilidades de la atención y los valores de cada parte involucrada:**

- Identificar las responsabilidades en la atención a esa persona de cada participante.
- Identificar los valores considerados por cada participante como esenciales para abordar las cuestiones éticas. Este paso incluye la identificación de valores culturales y religiosos.

#### **Análisis ético de la situación clínica:**

- Analizar los conflictos éticos en juego ante la situación clínica.

#### **Opciones médicas:**

- Identificar todas las opciones posibles para resolver los conflictos éticos.
- Identificar la opción consensuada que mejor integra los valores de los profesionales de la salud, del paciente y del resto de partes interesadas.

#### **Justificación moral:**

- Discutir la justificación moral para la elección.

## ■ Infecciones respiratorias y neumonía, ¿tratamos?

Al igual que los problemas nutricionales, las infecciones respiratorias representan una comorbilidad en el anciano con demencia que ensombrece el pronóstico y la supervivencia a medio y largo plazo. Ambas se encuentran entre los criterios para seleccionar ancianos a los que se debe suministrar cuidados paliativos (tabla 6). Este tipo de problemas clínicos también representan un dilema de suma importancia en geriatría. ¿Debemos considerar la administración de antibióticos a pacientes ancianos con neumonía y que presentan la demencia como enfermedad de base? En esta situación el tratamiento es claramente curativo, y el objetivo es vencer la neumonía. Sin embargo, no necesariamente va a originar como resultado una mejora en la salud física o del estado mental. Por otro lado, no

proporcionar un tratamiento curativo y proporcionar solamente tratamiento paliativo, destinado a aliviar los síntomas para mejorar el bienestar del paciente, puede terminar en la muerte prematura del mismo. También aquí, además de las consideraciones exclusivamente técnico-médicas mencionadas anteriormente, están involucradas diversas cuestiones éticas y legales, que complican todavía más cuál es la decisión correcta en este tipo de procesos. Se puede tener solamente en cuenta aspectos del propio anciano con demencia que consideramos importantes para decidir si debemos o no tratar una neumonía. En la tabla 7 se proporcionan una serie de variables relacionadas con el paciente que los profesionales (20 médicos de residencia en Holanda) consideran de muy poco importantes a muy importantes para la toma de decisiones relacionadas con los ancianos con demencia y neumonía (65).

**Tabla 6. Algunos criterios de elegibilidad para cuidados paliativos de Medicare.**

### Enfermedad de Alzheimer

- FAST 7 y uno de los siguientes en los 12 meses anteriores:
  - Infecciones urinarias de repetición.
  - Sepsis.
  - Neumonía.
  - Úlceras por presión grados III o IV.
- Deterioro nutricional (uno de los siguientes):
  - Pérdida de peso del 10% en los 6 meses previos.
  - Albúmina menor de 2,5 g/dl.

### Debilidad (sin un diagnóstico terminal definido)

- Infecciones recurrentes o intratables (urinarias, neumonía, sepsis).
- Pérdida de peso del 10% en los 6 meses previos.
- Disfagia que origina desnutrición o broncoaspiraciones de repetición.
- Úlceras por presión progresivas.

**Tabla 7. Variables de interés para los médicos en la toma de decisiones frente a la neumonía.**

Variables	Grado de importancia de las variables				
	Muy poco importante	Poco importante	Algo importante	Importante	Muy importante
Estado de salud	0	0	5	65	30
Pronóstico	0	0	25	45	30
Habilidades comunicación	0	15	20	35	25
Severidad EA	0	10	30	40	20
Úlceras	0	20	35	35	10
Movilidad	20	45	25	10	0
ABVD	10	50	35	5	0
Incontinencia	50	40	10	0	0

Grado de importancia (en porcentaje) de las variables relacionadas con el paciente, otorgado por un grupo de médicos de residencias en Holanda (74), para tomar decisiones en el tratamiento de la neumonía.  
 ABVD: actividades básicas de la vida diaria.

De nuevo esta situación clínica de decisión compleja cambia de perspectiva según el enfoque que la demos. Por ejemplo, cuando se pregunta a los ancianos sin demencia que ya están institucionalizados en residencias sobre sus preferencias respecto a posibles tratamientos de infección respiratoria y/o neumonía si tuviesen demencia avanzada, más del 60% prefiere ser derivado al hospital, y por encima del 70% elegiría tratamiento antibiótico (66).

Si se decide tratamiento antibiótico, ¿cuál sería el antibiótico a elegir y cuál su vía de administración? En un estudio retrospectivo con ancianos fallecidos por demencia avanzada, se encontraron múltiples episodios de neumonía en los 6 últimos meses de vida. De estos, el 9% no recibió

tratamiento antibiótico, mientras que el resto sí. El 37% fue por vía oral y el 54% por vía parenteral, bien intramuscular o intravenosa. El factor que más se relacionó con terapia parenteral fue la ausencia de directivas anticipadas, la aspiración y el no ser angloparlante (67). La misma autora, sobre un grupo de ancianos con demencia avanzada de residencias, comprueba cómo en las 2 semanas previas al *exitus* el 42% recibe tratamiento antibiótico, en su mayoría (46%) por procesos de infecciones respiratorias. Observa también que los antibióticos prescritos más frecuentemente son quinolonas y cefalosporinas de tercera generación (68).

En otro estudio, también sobre ancianos con demencia avanzada, se com-

prueba que tras sufrir un episodio de infección respiratoria, la mortalidad a corto y medio plazo es elevada (del 48% a los 10 días y del 74% a los 6 meses). Sin embargo, si se utiliza antibioticoterapia, en el 77% de los casos es posible que se modifique el pronóstico vital de ese anciano, con una reducción de la mortalidad general (riesgo de 0,70) y de la mortalidad precoz en los 10 días (riesgo de 0,51). Estos beneficios del tratamiento antibiótico no son tan evidentes cuando hay déficit de fluidos o es el primer episodio neumónico. Además, los autores argumentan que la reducción de la mortalidad solo consigue dilatar el periodo de deterioro progresivo (69). Este fenómeno, capacidad o no del tratamiento de incrementar la supervivencia, así como la posibilidad de alcanzar un mejor estado de confort, es un aspecto importante en la decisión de tratar o no tratar la neumonía en la demencia avanzada. Por último, sobre un grupo numeroso de ancianos con demencia avanzada y que sufren episodios de neumonía durante sus últimos 18 meses de vida, el 9% no recibe tratamiento, el 55% recibe antibioticoterapia vía oral y el resto, 36%, tratamiento vía parenteral. Cualquier tipo de tratamiento mejora sustancialmente la expectativa de vida frente a los que no lo reciben (riesgo entre el 0,20 y el 0,26), aunque no mejora el confort frente a los no tratados (70). Respecto a la vía de la administración, parece razonable que la vía oral podría ser la

más adecuada. No obstante, en este grupo de pacientes con demencia otras opciones de tratamiento relacionadas con la hidratación y posible administración de fármacos, como la vía subcutánea, pueden ser adecuadas en algunas circunstancias (71).

## ■ Conclusiones

Hemos analizado algunas de las situaciones clínicas en las que la toma de decisiones en el anciano puede ser compleja. ¿Cuánto le queda de vida al paciente? ¿Podemos modificar el curso de la enfermedad con suplementos, y hasta cuándo los debemos de dar? Cuando aparecen los trastornos deglutorios, ¿se debe suplementar para evitar la desnutrición? ¿Es útil emplear las sondas para ello? Es posible que los tratamientos antibióticos de estos pacientes, cuando padecen infección respiratoria o neumonía, prolonguen la supervivencia. ¿Se deben emplear en estos ancianos?, ¿por qué vía y qué tipo de antibiótico? Ha quedado demostrado que en múltiples ocasiones la decisión no es de carácter técnico, y está influida por múltiples variables, personales, ambientales, culturales, morales, etc. A esto se añaden dos factores: la escasa frecuencia con la que los ancianos en nuestro país deciden llevar a cabo directivas anticipadas, y el que la mayoría de respuestas que damos desde el ámbito técnico, en la época de la medicina basada en pruebas, sigue sin estar avalada por ensayos

clínicos aleatorizados controlados frente a placebo y doble ciego. Por lo tanto, no es posible dar respuestas categóricas a nuestras incertidumbres (72) y nos queda concluir como lo hacen muchos artículos científicos: que son necesarios más estudios sobre las situaciones clínicas difíci-

les o problemáticas en los ancianos con demencia que nos orienten hacia cuál es la mejor decisión en cada momento. Aquí y ahora, posiblemente la respuesta sea simplemente evaluación pormenorizada e individualizada de cada caso en colaboración con la familia y el equipo terapéutico.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Polidori MC, Mariani E, Mecocci P, Nelles G. Congestive heart failure and Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2006; 28:588-94.
2. Fernández Viadero C, Peña N. Causas de traslado e ingreso hospitalario de los ancianos de un centro residencial. Libro de Resúmenes. Reunión de la SOCALMI. Santander, 2005.
3. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, Shaffer ML, Jones RN, Prigerson HG, Volicer L, Givens JL, Hamel MB. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med* 2009; 361:1529-38.
4. Congedo M, Causarano RI, Alberti F, Bonito V, Borghi L, Colombi L, Defanti CA, Marcello N, Porteri C, Pucci E, Tarquini D, Tettamanti M, Tiezzi A, Tiraboschi P, Gasparini M. Ethical issues in end of life treatments for patients with dementia. *Eur J Neurol* 2010; 17:774-9.
5. Karnofsky DA, Burchenal JH. Clinical evaluation of chemotherapeutic agents and cancer. En McLeod CM: Evaluation of chemotherapeutic agents. New York: Columbia University Press, 1949.
6. Hwang SS, Scott CB, Chang VT, Cogswell J, Srinivas S, Kasimis B. Prediction of survival for advanced cancer patients by recursive partitioning analysis: role of Karnofsky performance status, quality of life, and symptom distress. *Cancer Invest* 2004; 22:678-87.
7. Abernethy AP, Shelby-James T, Fazekas BS, Woods D, Currow DC. The Australia-modified Karnofsky Performance Status AKPS scale: a revised scale for contemporary palliative care clinical practice. *BMC Palliat Care* 2005; 12:4-7.
8. Rebollo P, Ortega F, Baltar JM, Álvarez-Ude F, Álvarez Navascues R, Álvarez-Grande J. Is the loss of health-related quality of life during renal replacement therapy lower in elderly patients than in younger patients? *Nephrol Dial Transplant* 16:1:675-80.
9. Gil Cunqueiro JM, García Cortés MJ, Foronda J, Borrego JF, Sánchez Perales MC, Pérez del Barrio P, Borrego J, Viedma G, Liebana A, Ortega S, Pérez Banasco V. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes ancianos en hemodiálisis. *Nefrología* 2003; 23:528-37.
10. García-Mendoza M, Valdés C, Ortega T, Rebollo P, Ortega F. Differences in health-related quality of life between elderly and younger patients on hemodialysis. *Nephrol* 2006; 19:808-18.
11. Mendoza Ruiz de Zuazu H, Tiberio López G, Aizpuru Barandiaran F, Vinez Irujo O, Anderiz López M. Neumonía en el anciano. Factores relacionados con la mortalidad durante el episodio y después del alta. *Med Clin* 2004; 123:332-6.
12. Martínez-Moragón E, García Ferrer L, Serra Sanchis B, Fernández Fabrellas E, Gómez Belda A, Julve Pardo R. Neumonía adquirida en la comunidad en el anciano. Diferencias entre pacientes que viven en el domicilio y en residencias. *Arch Bronconeumol* 2004; 40:547-52.

13. Agüero-Torres H, Fratiglioni L, Guo Z, Viitanen M, Winblad B. Prognostic factors in very old demented adults: a seven-year follow-up from a population-based survey in Stockholm. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:444-52.
14. Gambassi G, Landi F, Laplane KL, Sgadari A, Mor V, Bernabei R, representando a SAGE Study Group. Predictors of mortality I patients with alzheimer's disease living in nursing homes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67:59-65.
15. Reisberg B, Ferris SH, Franssen EH, Shulman E, Monteiro I, Sclan SG, Steinberg G, Kluger A, Torossian C, De León MJ, Laska E. Mortality and temporal course of probable Alzheimer's disease: a 5-year prospective study. *Int Psychogeriatr* 1996; 8:291-311.
16. Reisberg B. Functional assessment stagingFAST. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24:653-9.
17. Fernández-Viadero C, Verduga R, Crespo D. Biomarcadores del envejecimiento. En: Biogerontología. Ed: Dámaso Crespo. Textos universitarios de la Universidad de Cantabria. Santander 2006; 223-65.
18. Mitchell SL, Kiely DK, Hamel MB, Park PS, Morris JN, Fries BE. Estimating prognosis for nursing home residents with advanced dementia. *JAMA* 2004; 291:2734-40.
19. Álvarez-Fernández B. Estimating prognosis for nursing home residents with Advanced dementia. *JAMA* 2004; 292:1.553.
20. Van der Steen JT, Mitchell SL, Frijters DH, Kruse RL, Ribbe MW. Prediction of 6-month mortality in nursing home residents with advanced dementia: validity of a risk score. *J Am Med Dir Assoc* 2007; 8:464-8.
21. Mitchell SL, Miller SC, Teno JM, Kiely DK, Davis RB, Shaffer ML. Prediction of 6-month survival of nursing home residents with advanced dementia using ADEPT vs. hospice eligibility guidelines. *JAMA* 2010; 304:1.929-35.
22. Mitchell SL, Black BS, Ersek M, Hanson LC, Miller SC, Sachs GA, Teno JM, Morrison RS. Advanced dementia: state of the art and priorities for the next decade. *Ann Intern Med* 2012; 156:45-51.
23. Álvarez-Fernández B, García-Ordóñez MA, Martínez-Manzanares C, Gómez-Huelgas R. Survival of a cohort of elderly patients with advanced dementia: nasogastric tube-feeding as a risk factor for mortality. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20:363-70.
24. Asensio A, Ramos A, Núñez S. Factores pronósticos de mortalidad relacionados con el estado nutricional en ancianos hospitalizados. *Med Clin* 2004 Sep; 123:370-3.
25. Jiménez Sanz M, Fernández Viadero C, Verduga Vélez R, Crespo Santiago D. Valores antropométricos en población institucionalizada muy anciana. *Nutr Hosp* 2002; 17:244-50.
26. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, Woodbury P, Growdon J, Cotman CW, Pfeiffer E, Schneider LS, Thal LJ. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997; 336:1.216-22.
27. Isaac MG, Quinn R, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3:CD002854.
28. Mangialasche F, Kivipelto M, Mecocci P, Rizzuto D, Palmer K, Winblad B, Fratiglioni L. High plasma levels of vitamin E forms and reduced Alzheimer's disease risk in advanced age. *J Alzheimers Dis* 2010; 20:1.029-37.

29. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346:476-83.
30. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B<sub>12</sub> for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4:CD004514.
31. Wald DS, Kasturiratne A, Simmonds M. Serum homocysteine and dementia: meta-analysis of eight cohort studies including 8,669 participants. *Alzheimers Dement* 2011; 7:412-7.
32. Zhao Y, Calon F, Julien C, Winkler JW, Petasis NA, Lukiw WJ, Bazan NG. Docosahexaenoic acid –derived neuroprotectin D1 induces neuronal survival via secretase– and PPAR $\gamma$ -mediated mechanisms in Alzheimer's disease models. *PLoS One* 2011; 6:e15.816.
33. Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R, Tucker KL, Kyle DJ, Wilson PW, Wolf PA. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol* 2006; 63:1545-50.
34. Quinn JF, Raman R, Thomas RG, Yurko-Mauro K, Nelson EB, Van Dyck C, Galvin JE, Emond J, Jack CR Jr, Weiner M, Shinto L, Aisen PS. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304:1903-11.
35. Pittman JG, Cohen P. The pathogenesis of cardiac cachexia. *N Engl J Med* 1964; 271:403-9.
36. Farber MO, Mannix ET. Tissue wasting in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Neurol Clin* 2000; 18:245-62.
37. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000; 133:622-34.
38. Wallace JI, Schwartz RS. Involuntary weight loss in elderly outpatients: recognition, etiologies, and treatment. *Clin Geriatr Med* 1997; 13:717-35.
39. Unanue-Urquijo S, Badia-Capdevila H, Rodríguez-Requejo S, Sánchez-Pérez I, Coderch-Lassaletta J. Factores asociados al estado nutricional de pacientes geriátricos institucionalizados y atendidos en su domicilio. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2009; 44:38-41.
40. Guigoz Y. The Mini Nutritional Assessment MNA review of the literature-What does it tell us? *J Nutr Health Aging* 2006; 10:466-85.
41. Gil Gregorio P, Ramírez Díaz SP, Ribera Casado JM. DEMENU group. Dementia and Nutrition. Intervention study in institutionalized patients with Alzheimer disease. *J Nutr Health Aging* 2003; 7:304-8.
42. Gillick MR. Rethinking the role of tube feeding in patients with advanced dementia. *N Engl J Med* 2000; 342:206-10.
43. Gillick MR. Artificial nutrition and hydration therapy in advanced dementia. *Lancet Neurol* 2003; 2:76.
44. Palecek EJ, Teno JM, Casarett DJ, Hanson LC, Rhodes RL, Mitchell SL. Comfort feeding only: a proposal to bring clarity to decision-making regarding difficulty with eating for persons with advanced dementia. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:580-4.
45. Tawk MM, Elya MK. Images in clinical medicine. Recurrent aspiration pneumonia. *N Engl J Med* 2008; 359:e27.
46. Jamoulle M. Information et informatisation en médecine générale. Dans: Les informagiciens. Brussels: Presses Universitaires de Namur, 1986; 193-209.



47. Kuehle T, Sghedoni D, Visentin G, Gervas J, Jamoule M. Quaternary prevention: a task of the general practitioner. *Primary Care* 2010; 10:3.504.
48. Steel K, Gertman PM, Crescenzi C, Anderson J. Iatrogenic illness on a general medical service at a university hospital. *N Engl J Med* 1981; 304:638-42.
49. Phillips DP, Christenfeld N, Glynn LM. Increase in US medication error deaths between 1983 and 1993. *Lancet* 1998; 351:643-4.
50. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients. *JAMA* 1998; 279(15):1.200-5.
51. Landrigan CP, et al. Temporal trends in rates of patient harm resulting from medical care. *N Engl J Med* 2010; 363:212-434.
52. Sampson EL, Candy B, Jones L. Enteral tube feeding for older people with advanced dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2:CD007209
53. Fernández-Viadero C, Peña Sarabia N, Jiménez Sainz M, Verduga Vélez R, Crespo Santiago D. Percutaneous endoscopic gastrostomy: better than nasoenteric tube? *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:199-200.
54. Mitchell SL. Financial incentives for placing feeding tubes in nursing home residents with advanced dementia. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:129-31.
55. Mitchell SL, Buchanan JL, Littlehale S, Hamel MB. Tube-feeding versus hand-feeding nursing home residents with advanced dementia: a cost comparison. *J Am Med Dir Assoc* 2003; 4:27-33.
56. Mitchell SL, Kiely DK, Gillick MR. Nursing home characteristics associated with tube feeding in advanced cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:75-9.
57. Jerant AF, Azari RS, Nesbitt TS, Meyers FJ. The TLC model of palliative care in the elderly: preliminary application in the assisted living setting. *Ann Fam Med* 2004; 2:54-60.
58. Callahan D. A commentary putting autonomy in its place: developing effective guidelines. *Gerontologist* 2002; 42:122-31.
59. Gerhart KA, Koziol-McLain J, Lowenstein SR, Whiteneck GG. Quality of life following spinal cord injury: knowledge and attitudes of emergency care providers. *Ann Emerg Med* 1994; 23:807-12.
60. Hicken BL, Putzke JD, Novack T, Sherer M, Richards JS. Life satisfaction following spinal cord and traumatic brain injury: a comparative study. *J Rehabil Res Dev* 2002; 39:359-65.
61. Putzke JD, Richards JS. Nursing home residence: quality of life among individuals with spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil* 2001; 80:404-9.
62. Abrantes-Pais Fde N, Friedman JK, Lovallo WR, Ross ED. Psychological or physiological: why are tetraplegic patients content? *Neurology* 2007; 69:261-7.
63. Ebrahim S. The medicalisation of old age. *BMJ* 2002; 324:861-3.
64. Monod S, Chioloro R, Büla C, Benaroyo L. Ethical issues in nutrition support of severely disabled elderly persons: a guide for health professionals. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35:295-302.
65. Van der Steen JT, Muller MT, Ooms ME, Van der Wal G, Ribbe MW. Decisions to treat or not to treat pneumonia in demented psychogeriatric nursing home patients: development of a guideline. *J Med Ethics* 2000; 26:114-20.

66. Low JA, Chan DK, Hung WT, Chye R. Treatment of recurrent aspiration pneumonia in end-stage dementia: preferences and choices of a group of elderly nursing home residents. *Intern Med J* 2003; 33:345-9.
67. Chen JH, Lamberg JL, Chen YC, Kiely DK, Page JH, Person CJ, Mitchell SL. Occurrence and treatment of suspected pneumonia in long-term care residents dying with advanced dementia. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:290-5.
68. D'Agata E, Mitchell SL. Patterns of antimicrobial use among nursing home residents with advanced dementia. *Arch Intern Med* 2008; 168:357-62.
69. Van der Steen JT, Lane P, Kowall NW, Knol DL, Volicer L. Antibiotics and mortality in patients with lower respiratory infection and advanced dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13:156-61.
70. Givens JL, Jones RN, Shaffer ML, Kiely DK, Mitchell SL. Survival and comfort after treatment of pneumonia in advanced dementia. *Arch Intern Med* 2010; 170:1102-7.
71. Hernández Palacios R. Utilidad de la vía subcutánea en el cuidado de los pacientes con demencia avanzada. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2009; 44(suppl. 2):37-42.
72. Jansen LA, Sulmasy DP. Sedation, alimentation, hydration, and equivocation: careful conversation about care at the end of life. *Ann Intern Med* 2002; 136:845-9.
73. Van der Steen JT, Muller MT, Ooms ME, Van der Wal G, Ribbe MW. Decisions to treat or not to treat pneumonia in demented psychogeriatric nursing home patients: development of a guideline. *J Med Ethics* 2000 Apr; 262:114-20.



# Manejo de los trastornos

## conductuales

**Dra. Belén González Glaría**

*Geriatra. Complejo Hospitalario de Navarra*

### Introducción

Los síntomas psicológicos y conductuales constituyen un amplio espectro de problemas que forman parte esencial de las demencias, pues, junto con el déficit cognitivo y funcional, la caracterizan. Los tres, la alteración cognitiva, la funcional y los trastornos psicológicos-conductuales, están interrelacionados entre sí y se modulan.

Ya a principios del siglo XIX, Esquirol, en la diferenciación de la idiocia de la demencia distinguió no solo el componente cognitivo sino que apuntó a alteraciones de la percepción, del pensamiento y la apatía, definiendo la demencia como “afección crónica que ordinariamente cursa sin fiebre, caracterizada por el debilitamiento de la sensibilidad, la inteligencia y moral...”, ha perdido la facultad de percibir correctamente los objetos, captar sus relaciones, comparar, preservar el recuerdo por completo de lo que resulta una imposibilidad de razonar con éxito..., carecen de deseos, aversiones, odio, ternura, sienten la mayor indiferencia respecto a los objetos que eran más queridos, ven a sus parientes y amigos sin gus-

to y se separan de ellos sin temor...”. Igualmente, Alois Alzheimer en 1906, en su descripción de la demencia incluía los síntomas conductuales. En 1996, la Asociación Internacional de Psicogeriatría, en una conferencia de consenso, concluyó que el término de alteraciones conductuales debía de ser sustituido por el término BPSD (*behavioural and psychological symptoms for dementia*), definidas como alteraciones psicóticas, del afecto y la conducta que ocurren en pacientes con demencia.

Son comunes en las enfermedades con demencia y afectan a la mayoría de los pacientes. El 80% de las personas con demencia presenta este tipo de síntomas en algún momento de su evolución, dándose frecuentemente la presencia simultánea de síntomas y aumentando conforme avanza la enfermedad (1, 2). El 90% de las personas con enfermedad de Alzheimer (EA), el 60% con demencia con cuerpos de Lewy y todos los pacientes con demencia frontotemporal presentan trastornos de conducta relevantes (3-5). Un tercio de los pacientes con EA tiene problemas severos. Además de ser

inherentes al proceso de demencia, la identificación de ciertos elementos neuropsiquiátricos es, en muchas ocasiones, definitoria del tipo de demencia (tabla 1), y muchas veces forman parte de los criterios clínicos diagnósticos.

Son parte fundamental a la hora de abordar la demencia por su elevada prevalencia e intensidad, por la dificultad de su manejo clínico, por la repercusión sobre el pronóstico cognitivo-funcional y sobre la calidad de vida del paciente y su cuidador, pues son un elemento importante en la génesis del síndrome de sobrecarga del cuidador. Además, representan un considerable coste sociosanitario (mayor hospitalización, institucionalización y consumo de fármacos), siendo una de las causas de institucionalización (6).

Los datos epidemiológicos (7) de los síntomas conductuales y psicológicos en las demencias varían según estudios. De manera conjunta, los trastornos de conducta más frecuentes

y relevantes son los indicados en la tabla 2.

De varios estudios se deduce que es mejor hablar de subsíndromes psicoconductuales que de síntomas aislados, pues el abordaje sintomático ignora las relaciones y agrupamiento de los diferentes síntomas. Existen relaciones entre ellos; por ejemplo, la aparición de síntomas psicóticos es factor de riesgo para desarrollar conductas agresivas o agitación y se asocian con peor pronóstico funcional. El abordaje sindrómico quizá mejorase nuestra capacidad terapéutica, pero aún no es posible aplicarlo porque varios de los síntomas conductuales no están adecuadamente definidos y dentro de un síndrome se incluyen síntomas de distinta etiopatogenia. Desde la clasificación propuesta por Luxenberg (8), varias han sido las propuestas (7, 9-12) que intentan agrupar los distintos síntomas para formar síndromes que nos ayuden a aplicar un abordaje terapéutico más racional (tabla 3).

**Tabla 1. Perfil conductual de las principales demencias.**

<b>Enfermedad de Alzheimer</b>	Apatía, agitación, depresión, ansiedad, irritabilidad. Poco frecuentes las alucinaciones.
<b>Demencia con cuerpos de Lewy</b>	Alucinaciones visuales, delirios (celotipia), depresión, trastorno conducta sueño REM.
<b>Demencia frontotemporal</b>	Apatía, desinhibición, euforia, conductas repetitivas, trastornos de conducta alimentaria.
<b>Parálisis supranuclear progresiva</b>	Apatía y desinhibición.
<b>Degeneración corticobasal</b>	Depresión y apatía.
<b>Demencia asociada a Parkinson</b>	Alucinaciones visuales, delirios, depresión, trastorno de conducta sueño REM.

**Tabla 2. Trastornos de conducta más frecuentes y relevantes.**

Apatía	60%
Depresión	40%
Irritabilidad	40%
Agitación psicomotriz y agresividad	40%
Ansiedad	40%
Conducta motora aberrante	40%
Trastornos de conducta alimentaria	40%
Desinhibición	40%
Euforia	20%
Delirios	20%
Alucinaciones	10%

**Tabla 3. Clasificación de los síntomas conductuales y psicológicos en demencia.**

<b>Luxenberg, et al. (11)</b>	<p>Conductuales:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Agresividad verbal/física.</li> <li>– Conductas motoras aberrantes:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agitación.</li> <li>• Hiperactividad.</li> <li>• Vagabundeo.</li> </ul> </li> <li>– Comportamiento social inapropiado:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos del apetito.</li> <li>• Trastornos del sueño.</li> <li>• Conducta sexual inadecuada.</li> </ul> </li> </ul>	<p>Psicológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ansiedad.</li> <li>– Depresión.</li> <li>– Labilidad emocional.</li> <li>– Desinhibición.</li> <li>– Apatía.</li> <li>– Alucinaciones.</li> <li>– Delirios.</li> <li>– Síndrome de identificación errónea.</li> </ul>		
<b>Estudio europeo multicéntrico (12)</b>	Hiperactividad.	Psicosis.	Síntomas afectivos.	Apatía.
<b>García Alberca, et al. (13)</b>	<p>Psicótico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Alucinaciones.</li> <li>– Agresividad.</li> <li>– Irritabilidad.</li> <li>– Ansiedad.</li> </ul>	<p>Psicomotor:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ideas delirantes.</li> <li>– Comportamiento motor anormal.</li> </ul>	<p>Estado de ánimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Depresión.</li> <li>– Euforia.</li> <li>– Desinhibición.</li> </ul>	<p>Factor instintivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Trastornos del apetito y del sueño</li> </ul>
<b>Hollingworth, et al. (14)</b>	<p>Descontrol del comportamiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Euforia.</li> <li>– Desinhibición.</li> <li>– Comportamiento motor anormal.</li> <li>– Trastornos del sueño y del apetito.</li> </ul>	<p>Psicosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Alucinaciones.</li> <li>– Ideas delirantes.</li> </ul>	<p>Alteración del ánimo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Depresión.</li> <li>– Ansiedad.</li> <li>– Apatía.</li> </ul>	<p>Agitación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Agresión.</li> <li>– Irritabilidad.</li> </ul>

**Tabla 3. Clasificación de los síntomas conductuales y psicológicos en demencia (continuación).**

<b>Cummings (15)</b>	Conducta frontal: – Desinhibición. – Euforia.	Psicótico: – Alucinaciones. – Ideas delirantes – Agitación. – Irritabilidad.	Anímico: – Ansiedad. – Depresión.
<b>Olin, 2002 (16)</b>	Tipo depresivo: – Disforia. – Incontinencia emocional. – Ansiedad. – Wandering. – Apatía. – Alteraciones del sueño y del apetito.	Tipo psicótico: – Alucinaciones. – Ideas delirantes. – Falsas identificaciones. – Agitación psicomotora. – Agresión. – Euforia y desinhibición.	

La etiología y patogenia de las alteraciones conductuales son complejas e intervienen factores neurobiológicos, genéticos (ej.: el polimorfismo de genes de receptores de la dopamina y del promotor del transporte de la serotonina), psicológicos (personalidad premórbida, respuesta a estrés, historia individual) y sociales (cambios del entorno y factores del cuidador).

Como la mayoría de los pacientes con demencia son atendidos en domicilio, los cuidadores familiares tienen un papel crucial en la aplicación del tratamiento, por lo que al establecer un plan de cuidados se ha de tener en cuenta la información del cuidador; la repercusión que en él ha tenido la enfermedad y la disponibilidad y actitud para el cuidado. El cuidador es el que va a tener que, gracias a una adecuada identificación del tipo de alteración conductual y su desencadenante, contener y disminuir o paliar la conducta patológica. Además, es el administrador de tratamientos y el in-

formador acerca de la efectividad y aparición de efectos secundarios.

## ■ Manejo de los trastornos conductuales

De modo general, se contemplan tres pilares en su manejo: la prevención, el tratamiento no farmacológico y el tratamiento farmacológico.

Previa a la aplicación de cualquier tratamiento es necesaria una valoración completa del paciente y su cuidador. En el caso del paciente tiene que incluir la identificación y tipificación de síntomas psicológicos y trastornos de conducta, y en el caso del cuidador no hemos de olvidar valorar el grado de conocimiento de la enfermedad y aplicación de este en el cuidado. Por último, se ha de tener en cuenta la repercusión de la enfermedad sobre el paciente, el cuidador y el entorno tanto a nivel físico como psíquico y relacional.

Cualquier tipo de intervención ha de ir precedida de la identificación del trastorno y de sus posibles factores desencadenantes, tanto orgánicos como ambientales, para posteriormente diseñar una estrategia global que incluya tratamiento etiológico, si se ha identificado la causa, y sintomático de la alteración conductual. El tratamiento no farmacológico es siempre el primero a considerar y, si no es suficiente, se iniciará el tratamiento con fármacos específicos indicados para cada tipo de conducta patológica.

Normas generales para el tratamiento de las alteraciones de conducta en demencia:

1. Identificar el tipo de alteración conductual.
2. Determinar la intensidad.
3. Determinar su repercusión sobre el paciente, el cuidador y el entorno.
4. Valorar posibles causas y factores potenciadores y, si existen, tratarlos.
  - a. Evaluar la comorbilidad (dolor, infecciones...) y tratarla.
  - b. Factores del entorno.
  - c. Factores del propio cuidador (actitud frente a la alteración conductual).
5. Tratamiento conductual dirigido al cuidador y al paciente.
6. Tratamiento farmacológico.
7. Evaluar la efectividad de los tratamientos.
  - a. Seguir corrigiendo conductas.
  - b. Ajustar fármacos según efectividad: modificar la dosis o cambiar de medicamento si no es efectivo.
  - c. Vigilar los efectos adversos.
8. Retirar los fármacos una vez se haya controlado la sintomatología.
9. Continuar con el manejo no farmacológico.

## ■ Prevención

Probablemente sea posible adelantarse a la aparición de síntomas conductuales en el paciente con demencia y en cierta medida los podamos prevenir o al menos reducir su intensidad e impacto si seguimos las siguientes recomendaciones:

1. Correcta tipificación del paciente con demencia, su cuidador y su entorno.
2. Control de comorbilidad.
3. Información-formación al cuidador en cuanto a todos los aspectos de la demencia (etiología, síntomas cognitivos, conductuales y afectivos, evolución, recursos formales, aspectos ético-legales..).
4. Tratamiento anticolinesterásico/memantina, si está indicado.
5. Introducir las recomendaciones de manejo conductual y del entorno.
6. Seguimiento cercano y apoyo.



## ■ Tratamiento no farmacológico (13)

### Base fisiopatológica

La aplicabilidad y eficacia del tratamiento no farmacológico, tanto desde el punto de vista cognitivo como conductual, se basa en gran medida en los conceptos de neuroplasticidad y reserva cognitiva (14, 15). La neuroplasticidad se define como la respuesta que da el cerebro para adaptarse a las nuevas situaciones y restablecer el equilibrio alterado después de una lesión. En el caso de la demencia, especialmente en los estadios leves y moderados, se mantiene cierta capacidad de neuroplasticidad, es decir, un potencial de aprendizaje que puede ser desarrollado y estimulado a fin de modificar y optimizar su adaptación al medio. También para los cambios de conducta se mantiene una capacidad de aprendizaje, de adecuación a nuevos estímulos y ambientes, y de adquisición de esquemas y estrategias. La reserva cognitiva, concepto concretado por Stern, habla de un modelo dinámico de activación cerebral, que implica una capacidad para la activación progresiva de redes neuronales en respuesta al aumento de las demandas cognitivas. Asume que tanto la inteligencia innata como las experiencias de la vida pueden proporcionar una reserva de suplencia en forma de habilidades cognitivas. En base a esta neuroplasticidad y reserva cognitiva, se han desarrollado una serie de tratamientos no farmacológicos cuyo objetivo básico es el de favorecerlas.

Las teorías conductuales asumen que las circunstancias y contingencias ambientales influyen en las conductas y que, por tanto, ante estímulos determinados se pueden obtener conductas aprendidas.

### Tipos de terapias no farmacológicas y efectividad (16)

El abordaje de las alteraciones conductuales en demencia incluye un amplio rango de intervenciones tanto para el paciente como para sus cuidadores. Estas deben de aplicarse de una manera sistemática e incluyendo la salud física del paciente, los síntomas conductuales concretos y los factores ambientales. Aunque actualmente parece obvio, recordar que las sujeciones físicas deben de ser evitadas, pues se asocian a más lesiones, no protegen y aumentan la confusión de la persona con demencia.

Los distintos tipos de terapias no farmacológicas contempladas para el manejo de las alteraciones conductuales de las personas con demencia y sus cuidadores se pueden clasificar en conductuales, del entorno e intervención sobre el cuidador (tabla 4). Según la causa desencadenante se pueden dividir en tres grupos: las que abordan comportamientos en relación con necesidades no cubiertas (hambre, sed, dolor, estreñimiento, disuria...), las que corrigen un entorno hostil o inadecuado y las que corrigen factores que agravan y cronifican los síntomas.

**Tabla 4. Clasificación de terapias no farmacológicas.**

**Valoración multidimensional y corrección**

1. Control de comorbilidad.
2. Corrección de déficits sensoriales. Si existen y no se pueden corregir, tenerlos en cuenta a la hora de interactuar con el paciente.
3. Reconocer y aceptar el nivel funcional del paciente.
4. Identificar habilidades sobreaprendidas y residuales, estimularlas. Obviar las pérdidas.

**Terapia conductual**

1. Condicionamiento clásico y operante.
2. Las 4 "R": reafirmación, reorientación, repetición y redirección.

**Sobre el entorno**

1. Minimizar los riesgos.
2. Simplificación.
3. Estructuración. Incluir rutinas diarias.
4. Claves múltiples externas.

**Sobre la comunicación y relación**

1. Instrucciones sencillas.
2. Reducir el número de opciones para disminuir la confusión.
3. Apoyar la comunicación con lenguaje no verbal.
4. *Feedback* de refuerzo.

**Terapias conductuales**

Las intervenciones sobre la conducta están indicadas en la prevención y tratamiento de los síntomas conductuales o psicológicos. El objetivo de estas es modificar conductas inapropiadas sustituyéndolas por otras más adaptadas. La terapia conductual se basa en los principios del aprendizaje y del condicionamiento, y utiliza estrategias dirigidas a eliminar las conductas perturbadoras.

Los métodos más frecuentemente utilizados son el condicionamiento clásico, que consiste en conseguir que un determinado estímulo dé lugar a una respuesta concreta, y el condicionamiento operante, con el que se consigue una conducta deseada me-

dante un refuerzo positivo o premio, y se evita una conducta problemática no dando refuerzo positivo, o dándolo negativo.

Las técnicas utilizadas son múltiples y comprenden desde cambios del entorno y actividades relacionadas con el paciente hasta actividades para el cuidador y programas educacionales para cuidadores profesionales. Así mismo, se han utilizado otros elementos complementarios, como musicoterapia, luminoterapia, aromaterapia, terapia con mascotas... (tabla 5).

Es importante recalcar que el papel del cuidador principal es básico para la implantación y evaluación de la eficacia de estas intervenciones. Previamente se tendrá que haber dado

**Tabla 5. Técnicas de manejo no farmacológico.**

	Parece mejorar
Contacto social: – Contacto personal. – Terapia con mascotas. – Por presencia.	Agitación y agresión verbal.
Actividad física y recreativa.	Vagabundeó, agitación y agresión.
Estimulación sensitiva y sensorial: – Musicoterapia. – Aromaterapia. – Luminoterapia.	La estimulación auditiva puede disminuir la agitación y la agresividad.  La aromaterapia puede disminuir la agitación y la agresividad y puede mejorar el sueño.  La estimulación lumínica puede disminuir las alucinaciones vespertinas y mejorar el sueño.
Terapia conductual: – Refuerzos. – 4 R.	Vagabundeó, agitación, agresividad, reacciones catastróficas, conductas disruptivas relativas a la higiene, baño, alimentación, depresión e insomnio.
Adaptación del entorno: – Simplificación. – Seguridad. – Orientación: • Rutinas. • Calendarios. • Relojes. • Fotos.	Agresiones verbales y físicas.  Dependencia para actividades y el comportamiento destructivo.

la formación e información respecto a las alteraciones conductuales de su familiar. Para ayudarles a manejar y reducir los problemas de conducta, se les puede enseñar las (Cuatro R) del cuidado de la demencia (17):

- Reafirmación: útil en la eliminación de la confrontación, así como para ayudar al paciente a darse cuenta de que está rodeado de un entorno de apoyo y afecto.
- Reorientación: permite saber al paciente dónde está y qué está haciendo.
- Repetición: recuerda al paciente lo que sucederá en un futuro in-

mediato y lo que deberá hacer en cada circunstancia.

- Redirección: disminuye los comportamientos problemáticos interrumpiendo el ciclo de retroalimentación emocional, distrayendo la atención del paciente de una circunstancia enfurecedora y frustrante por otra de contenido emocional benigno. Con el tratamiento satisfactorio se conseguirá una mejora de la calidad de vida del núcleo familiar y, derivado de ello, se conseguirá un mantenimiento o mejora funcional por la facilitación del uso de recursos cognitivos, ausencia de secundarismos motores a los fár-

macos, y se reducirá el riesgo de internamiento y consumo de otros recursos sociosanitarios.

Parece que estas técnicas son efectivas (18) en cuanto a la mejora de la calidad de vida del paciente, la relación paciente-cuidador y la disminución de episodios disruptivos. Esta mejoría se mantiene mientras se aplican las técnicas. Los síntomas que han mostrado mejor respuesta son el vagabundeo, la agitación, la agresividad, las reacciones catastróficas, las conductas disruptivas relativas a la higiene, el baño, la alimentación, la depresión y el insomnio.

### **Intervención sobre el entorno**

Esta intervención consiste en adaptar el entorno físico para favorecer la orientación temporoespacial, facilitar las actividades de la vida diaria y mantener la seguridad del paciente minimizando los riesgos. La orientación se facilita por medio del establecimiento de rutinas en la vida diaria para hacer un entorno predecible y constante, la presencia de signos y símbolos que apoyen esta orientación (calendarios, relojes...) y claves múltiples externas (etiquetas con dibujos, carteles...).

### **Terapia sobre la comunicación y la relación**

La comunicación entre el paciente y el cuidador es básica a lo largo de la enfermedad y, dado que el paciente va a ir perdiendo las capacidades comunicativas, es importante adiestrar

al cuidador en técnicas que optimicen la función comunicativa. Así, se recomienda simplificar las instrucciones, no plantear alternativas, pues aumentan la confusión, y apoyar siempre el lenguaje oral con gestos que ayuden a la comprensión. Una de las técnicas recomendadas para facilitar la comunicación, aunque no existen resultados concluyentes, es la de validación desarrollada por Naomi Feil en 1993 e indicada en estadios moderados-avanzados. Consiste en reforzar el pensamiento del paciente, aunque sea erróneo, sin intentar hacerle razonar o convencerle, es decir, aceptando como buenas las opciones del individuo sobre el lugar y el tiempo, así como las creencias sobre su identidad. Con estas técnicas se evitan episodios de agitación, agresividad o reacciones catastróficas.

## **■ Tratamiento farmacológico (18)**

A lo largo de los años, el manejo farmacológico de los síntomas conductuales en demencia ha sido errático. En los últimos años, el desarrollo de nuevos fármacos y el mejor conocimiento de la psiconeurofarmacología, con evidencias de que múltiples sistemas de neurotransmisores y neuronales están implicados, ha ampliado el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de estos trastornos. Actualmente contamos con antipsicóticos, anticonvulsivantes, antidepresivos, ansiolíticos, inhibidores de la colinesterasa (IACE) y moduladores

de NMDA. A pesar del aumento de opciones terapéuticas, no existe consenso ni estandarización en cuanto a su utilización y el uso de un fármaco u otro depende muchas veces de las costumbres y modas. Además, no se pueden extraer conclusiones firmes sobre la eficacia de los diferentes fármacos. La evidencia científica sobre la efectividad del tratamiento farmacológico para los trastornos de conducta y psicológicos solamente ha demostrado un beneficio modesto, con un considerable riesgo de efectos adversos a pesar de la magnitud del problema.

Los síntomas que responden al tratamiento farmacológico son la ansiedad, la agitación verbal y física, las alucinaciones, los delirios y la hostilidad. Otros síntomas, como vagabundeo, acopio de objetos, descuido del cuidado personal, gritos y otras conductas estereotipadas, no parecen responder.

Ante una conducta patológica, si tras haber seguido los pasos anteriormente comentados (tipificación de la alteración, intensidad, repercusión, descartadas o tratadas causas comórbidas, corregido el entorno, aplicado manejo conductual) valoramos necesaria la intervención farmacológica, indicaremos un fármaco con eficacia demostrada y con un perfil de efectos secundarios, tolerabilidad y seguridad favorable. Siempre que se inicie un tratamiento se habrá informado previamente al cuidador del

objetivo del mismo y de sus posibles efectos secundarios. Se realizará un seguimiento cercano valorando su eficacia y la aparición de efectos secundarios. En función de estos, corregiremos dosis o sustuiremos. No olvidar que el tratamiento de las alteraciones conductuales con psicofármacos se trata de un tratamiento sintomático, por lo que, una vez corregidos los posibles factores desencadenantes y controlada la conducta, se intentará la suspensión o al menos conseguir la dosis mínima eficaz. El tratamiento ha de ser a dosis adecuadas y durante el menor tiempo posible.

### **Medicamentos usados frecuentemente**

Actualmente contamos con antipsicóticos típicos (AT) y atípicos (AA), anti-convulsivantes, antidepresivos, ansiolíticos, IACE y moduladores de NMDA.

En general, ninguna de las terapias farmacológicas se ha mostrado particularmente efectiva para el manejo de los trastornos de conducta en demencia. Los AT tienen escasa efectividad y los efectos secundarios son frecuentes. Los AA tienen un beneficio significativo para la olanzapina y la risperidona, pero la eficacia clínica es modesta y no están exentos de riesgos. Los antidepresivos no tienen eficacia en el tratamiento de la sintomatología conductual salvo el citalopram, que ha mostrado beneficio en algún estudio. Con respecto a los estabilizadores del ánimo, valproato

no ha mostrado beneficios claros y carbamazepina tiene unos resultados inconsistentes. En cuanto a los IACE, varios estudios han mostrado eficacia, pero esta es de pequeña magnitud. Por último, los estudios con memantina presentan resultados conflictivos.

### Antipsicóticos (19-22)

Anteriormente, el uso de antipsicóticos en demencia ha sido excesivo, probablemente inapropiado y pobremente monitorizado. El objetivo de la terapia antipsicótica debe de ser la mejoría de un síntoma específico sin empeoramiento de otros aspectos inherentes de la demencia, como la cognición, la función y la calidad de vida.

Estudios recientes recomiendan cautela en su uso para las alteraciones conductuales en la demencia, pues se duda de su eficacia (son mejores que placebo, pero su efecto es modesto) y son generadores de efectos secundarios (tabla 6); incluso, en algunos casos han mostrado un aumento del riesgo de padecer eventos vasculares. Los pacientes con demencia con cuerpos de Lewy muestran mayor sensibilidad, incluyendo síndrome neuroléptico maligno. Los AA se asocian con menos síntomas extrapiramidales, inestabilidad postural, caídas y alteraciones del movimiento, sedación y mejor perfil cardiovascular.

Son los fármacos de elección en el tratamiento de las ideas delirantes

**Tabla 6. Efectos secundarios asociados al uso de antipsicóticos.**

<b>Efectos anticolinérgicos</b>	Centrales: disminución de vigilancia, sedación, somnolencia y pérdida de capacidad cognitiva. Periféricos: visión borrosa, estreñimiento, náuseas, vómitos y retención urinaria.
<b>Neurológicos</b>	Extrapiramidales: parkinsonismo, acatisia y discinesia tardía. Convulsiones: rara vez. Accidentes vasculares.
<b>Cardiovasculares</b>	Hipotensión postural, cardiotoxicidad, prolongación QR.
<b>Endocrino-metabólicos</b>	Aumento de peso, hiperprolactinemia, alteración glucémica, perfil lipídico, aumento de IgM.
<b>Hematológicos</b>	Leucopenia, prolongación del tiempo parcial de tromboplastina. Neutropenia y agranulocitosis con olanzapina.
<b>Oftalmológicos</b>	Pigmentación ocular.
<b>Dermatológicos</b>	Pigmentación cutánea y fotosensibilidad.
<b>Digestivos</b>	Ictericia colostática.

y alucinaciones. Otros síntomas no psicóticos, como insomnio, agresividad, agitación, agresividad e irritabilidad, también mejoran. La apatía, la hipersexualidad y la abstinencia no responden. Cuando están indicados, tienen que administrarse a dosis adecuada, y si no se observa mejoría en 2-3 semanas, deben de ser suspendidos o sustituidos. En mayores con demencia hay que elegir el que tenga menos efectos anticolinérgicos, comenzar con dosis bajas y aumentar progresivamente.

### Antipsicóticos convencionales o típicos

Los AT han sido ampliamente estudiados en ancianos con resultados contradictorios. La intensidad del efecto y respuesta son modestos, sin evidencia consistente de la superioridad de uno sobre otro. Frecuentemente ocurren efectos adversos serios, especialmente efectos motores, sedación, alteración cognitiva, hipotensión ortostática, estreñimiento y urgencia miccional. Además, se asocian con riesgo de muerte de forma más evidente que los AA en todos los grupos (con o sin demencia, de residencia o no). El mayor riesgo se ha visto al inicio de la terapia y con dosis más altas. No deben de ser utilizados en sustitución de los AA.

Haloperidol ha sido el más ampliamente utilizado y estudiado, mostrando una mejora modesta de los síntomas psicóticos y la agitación. La revisión Cochrane concluye que no

tiene efecto en la agitación, pero sí que parece reducir la agresión.

### Antipsicóticos atípicos

La Academia Americana de Neurología recomienda el uso de AA en el tratamiento de la agitación y la psicosis, siempre y cuando no hayan sido suficientes las medidas no farmacológicas, frente a los antipsicóticos típicos, dado su perfil de efectos secundarios más favorable.

La risperidona fue el primer fármaco eficaz. Es efectiva en el control de la agresión, la agitación y los síntomas psicóticos en pacientes con distintos tipos de demencia. Es bien tolerada y no parece afectar en gran medida a la funcionalidad de estos pacientes.

La revisión Cochrane, en cuanto a los AA, concluye:

- Mejora de la agresividad con risperidona y olanzapina comparado con placebo.
- Mejora en el tratamiento de síntomas psicóticos con risperidona.
- Los tratados con risperidona y olanzapina tenían mayor incidencia de efectos adversos cardiovasculares y extrapiramidales, sobre todo con más de 1 mg de risperidona.
- Un aumento de incidencia de síncope con risperidona y olanzapina.
- No tenían datos suficientes para concluir sobre su efecto sobre la cognición.

## Anticonvulsivantes (23, 24)

Algunos estudios han sugerido que los anticonvulsivantes, como la carbamazepina, el ácido valproico y la gabapentina, pueden ser eficaces en el tratamiento de las alteraciones conductuales en demencia. A continuación se describen unas consideraciones respecto a cada uno de ellos:

**Gabapentina:** bien tolerada y puede ser eficaz en la agitación y agresividad en algunos tipos de demencia. No ha sido bien estudiada, lo que limita su uso.

**Carbamazepina:** parece que reduce la agitación y la ansiedad. Su eficacia y tolerancia en tratamientos a largo plazo no está bien establecida. Existe una alerta farmacológica por su riesgo de toxicidad hematológica y potencial de interacción con otros fármacos.

**Oxcarbazepina:** mejor perfil de efectos secundarios e interacciones farmacológicas con la misma eficacia que la carbamazepina, pero no hay estudios.

**Ácido valproico:** estudios recientes no han demostrado su efectividad. Causa más efectos secundarios que placebo, especialmente sedación. No se recomienda de rutina.

**Lamotrigina:** no hay estudios controlados.

**Topiramato:** no hay estudios. Efectos deletéreos sobre la función cognitiva.

## Antidepresivos

La depresión es común en pacientes con demencia. Casi el 40% de los pacientes con demencia tiene síntomas depresivos significativos en algún momento de su evolución. La disminución de la irritabilidad puede ayudar en el tratamiento de los trastornos conductuales. Datos bioquímicos sugieren que la disregulación serotoninérgica puede jugar un papel importante en la génesis de la agresividad física y verbal, las alteraciones del sueño, la depresión y la psicosis. Además, los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) pueden tener cierto efecto neuroléptico reduciendo el hiperflujo dopaminérgico. A pesar de ello, algunos tienen efectos secundarios significativos y no todos los estudios han mostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos en demencia distintos de la depresión.

Citalopram es bien tolerado por los pacientes y produce disminución de la agitación, la hostilidad y la suspicacia. Trazodona es ampliamente utilizada para agitación, alteraciones del sueño y conductas disruptivas por su efecto sedante y escaso efecto anticolinérgico. Una comparación de trazodona con haloperidol para el tratamiento de la agitación mostró la misma eficacia, pero menos efectos secundarios con trazodona.



### Inhibidores de colinesterasa

Los IACE están indicados para el tratamiento de la demencia EA en estadio leve-moderado y hay estudios que muestran efecto beneficioso sobre las alteraciones conductuales. Aunque estos estudios muestran diferencias significativas, parece que la magnitud del efecto es pequeña y con cuestionable significación clínica. Hacen falta más estudios. En resumen:

**Donepezilo:** puede existir efecto beneficioso sobre la ansiedad, la depresión y la apatía. También ha mostrado efectos positivos en demencia con cuerpos de Lewy.

**Rivastigmina:** puede disminuir la agresividad y las alteraciones de actividad.

**Galantamina:** puede tener efectividad.

### Otros tratamientos

Otros fármacos, como memantina, buspirona, beta-bloqueantes, benzodiazepinas y tiotixene, también han sido valorados en el tratamiento de las alteraciones conductuales.

**Memantina:** parece que la adición con donepezilo mejora los resultados frente a placebo en cuanto a cognición, actividades básicas de la vida diaria y conducta, como agresividad y agitación. A pesar de ello, no parece que el efecto sea clínicamente significativo como para indicarla para el tratamiento de las alteraciones conductuales.

**Buspirona:** puede ser una alternativa farmacológica para el manejo de la agitación en adición con antidepresivos y olanzapina. A pesar de ello, este efecto parece menor que el conseguido con trazodona.

**Propranolol:** bajas dosis pueden ser efectivas en la reducción de conductas disruptivas y agresivas, aunque no hay estudios controlados.

**Benzodiazepinas:** han mostrado mejoría de alteraciones de conducta, pero deben de ser usadas con precaución por sus efectos adversos.

## ■ Tratamiento de síntomas específicos (25) (tabla 7)

### Apatía

No existe evidencia sobre la efectividad de las técnicas conductuales, pero parece razonable aumentar la participación del paciente mediante la administración estructurada de las actividades domiciliarias, marcar objetivos y proponer actividades placenteras y adecuadas al estadio de la enfermedad.

Se propone el uso de IACE por su posible intervención sobre la afectación del sistema colinérgico que se ha relacionado con la patogenia de este síndrome. Así mismo, se ha propuesto la administración de psicoestimulantes que actúen sobre el sistema dopaminérgico (interviene en los mecanismos de recompensa y cuya alteración se ha sugerido en la apatía), como selegilina, antipsicóticos atípicos, metilfeni-

dado o modafinilo, pero la experiencia con todos ellos es anecdótica. Es posible que los ISRS aumenten la apatía y otros antidepresivos, como el bupropion, con propiedades estimulantes, puedan mejorarla.

**Tabla 7. Tratamiento de síntomas específicos.**

Tipo de conducta	Intervención
<b>Apatía</b>	Manejo conductual y del entorno. IACE. Selegilina, antipsicóticos atípicos, metilfenidato, modafilo. Bupropion.
<b>Delirios/alucinaciones</b>	Manejo conductual y del entorno. IACE. Antipsicóticos.
<b>Agitación/agresividad</b>	Manejo conductual y del entorno. Antipsicóticos. Anticonvulsivante: carbamazepina. Beta-bloqueantes, buspirona.
<b>Irritabilidad</b>	Manejo conductual y del entorno. IACE-memantina. Si coexiste ansiedad: benzodiazepinas, psicosis o agitación: antipsicóticos, depresión: citalopram o trazodona.
<b>Conducta motora anómala</b>	Manejo conductual y del entorno. IACE-memantina. Beta-bloqueantes.
<b>Vagabundeo</b>	Manejo conductual Beta-bloqueantes, tranquilizantes. Discontinuar antipsicóticos, tratar la acatisia.
<b>Fenómeno de atardecer</b>	Manejo conductual y del entorno. Trazodona: 50-20 mg/d. Ocasionalmente antipsicóticos.
<b>Desinhibición</b>	Manejo conductual y del entorno. IACE. Tratar los síntomas asociados (depresión, psicosis).
<b>Desinhibición sexual</b>	Acetato de medroxiprogesterona.

## Manifestaciones psicóticas

No existen datos que avalen la eficacia del manejo conductual en su control. Algunos trabajos han mostrado mejoría con IACE. Si los dos primeros no son eficaces y siempre que la alteración conductual sea suficientemente perturbadora, se utilizarán antipsicóticos.

## Agitación y agresividad

Desde el punto de vista fisiopatológico se considera que aparece en relación con una provocación ambiental que actúa sobre una alteración emocional cuya base es la disfunción del lóbulo frontal (especialmente orbitofrontal y del giro cingulado anterior), motivo por el cual el tratamiento conductual puede ser efectivo. Si es preciso utilizar fármacos, están indicados los antipsicóticos o la trazodona. Se puede considerar el uso de otros fármacos, como la carbamazepina y el propanolol.

## Irritabilidad

Cuando la irritabilidad resulta problemática es conveniente intentar un tratamiento conductual, aunque no se dispone de datos sobre su eficacia. Algunos ensayos clínicos han mostrado que los IACE y la memantina podrían ser efectivos para tratar esta manifestación, aunque la evidencia es débil. Si es preciso un tratamiento farmacológico, este va a depender de otras alteraciones acompañantes. Por ejemplo, si existe ansiedad, se puede tratar

con benzodiazepinas de vida media corta siempre durante periodos de tiempo que no sobrepasen las 4-6 semanas. Cuando se asocia a agitación o psicosis, se emplean antipsicóticos y si se asocia a depresión, ISRS, como el citalopram o la trazodona.

## Conducta motora anómala

No hay evidencia sobre la efectividad de medidas conductuales. Valorar IACE y memantina, pues es probable que tengan un cierto efecto beneficioso. No hay datos sobre la efectividad de otros tratamientos farmacológicos, pero se sugiere utilizar beta-bloqueantes, pues comparte algunos datos con la acatisia, que suele responder a este tratamiento.

## Vagabundeo

Se recomienda la aplicación de tratamiento conductual y del entorno. No existe evidencia sobre la efectividad del tratamiento farmacológico y se puede valorar el uso de beta-bloqueantes, antipsicóticos y tranquilizantes.

## Desinhibición

Puede mejorar con manejo conductual. Los IACE podrían tener un efecto ligeramente beneficioso. Se recomienda tratar los síntomas asociados (depresión, psicosis), pues esta mejora.

## Euforia

Si es intensa se recomienda tratamiento antimanía.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Lyketsos CG, Steinberg M, Tszchanz JT, et al. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry* 2000; 157:708-14.
2. López- Pousa S, Vilalta Franch J, Garre Olmo J, Pons S, Cucurella MG. Caracterización y prevalencia de los síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia. *Rev Neurol* 2007; 45(11):6.688-783.
3. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, et al. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46:130-5.
4. Ballard C, Holmes C, McKeith I, et al. Psychiatric morbidity in dementia with Lewy Bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1999; 156:1.039-45.
5. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneratio. *Neurology* 1998; 51:1.546-54.
6. Yaffe K, Fox P, Newcomer R, et al. Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia. *JAMA* 2002; 287:2.090-7.
7. García-Alberca JM, Lara JP, González Barón S, Barbancho MA, Porta D, Berthier M. Prevalencia y comorbilidad de síntomas neuropsiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer. *Actas Esp Psiquiatría* 2008; 36:265-70.
8. Luxenberg JL. Clinical issues in the Behavioural and Psychological Sytoms of dementia. *Int J Geriat Psychiatry* 2000; 15:S5-8.
9. Aalten P, Verhey FRJ, Boziki M, Brugnolo A, Bullock R, Byrne EJ, et al. Consistency of neuropsychiatric syndromes across dementias: results from the European Alzheimer Disease Consortium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25:1-8.
10. Hollingworth P, Hamshere ML, Moskvina V, Dowzell K, Moore PJ, Foy C, et al. Four components describe behavioral symptoms in 1.120 individuals with Late-Onset Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2006; 4:1.348-54.
11. Cumming JL. La neuropsiquiatría de la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas. Sedgfield: Atlas Medical Publishing Ltd. 2004.
12. Olin JT, Schneider LS, Katz JR, Meyers BS, Alexopoulos GS, Breitner JC, et al. Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2002; 10(2):125-8.
13. Zec RF, Burkett NR. Non pharmacological and pharmacological treatment of the cognitive and behavioral symptoms of Alzheimer disease. *Neuro Rehabilitation* 2008; 23:425-38.
14. Pascual Millán LF, Fernández T, Santos S, et al. Cap 8: Síntomas cognitivos en la Enfermedad de Alzheimer: preprogresión y reserva cognitiva. En: *Alzheimer 2003: ¿Qué hay de nuevo?* Ed: Martínez Lage JM, Pascual Millán LF. Aula Médica 2003.
15. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8:448-60.
16. Garrido A, et al. Cap: Abordaje no farmacológico. En: *Atención coordinada al paciente con demencia. Grupo Español Multidisciplinar para la Atención Coordinada al paciente con Demencia.* Ediciones Doyma 2000.

17. Teri L, Montorio I, Izal M. Intervenciones en problemas del comportamiento asociados a la demencia. En Montorio I, Izal M, ed. *Gerontología Conductual. Bases para la intervención y ámbitos de aplicación*. Madrid: Ed. Sintesis, 1999; 177-201.
18. Hersch and Falzgraf. Management of the behavioral and psychological symptoms for dementia. *Clinical Intervention in Aging* 2007; 2(4):611-21.
19. Scheneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al; CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006; 355:1525-38.
20. Liperoti R, Pedone C, Corsonello A. Antipsychotics for de Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD). *Current Neuropharmacology* 2008; (6)2:117-24.
21. Angelini A, Bendini C, Niviani F, Neri M. Behavioral and Psychological symptoms of dementia in elderly demented subjects: is the long lasting use of atypical antipsychotic drugs useful and safe? *Arch Gerontol Geriatr* 2007; (suppl. 1):35-43.
22. Ballard C, Howard R. Neuroleptic drugs in dementia: benefits and harm. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7:492-500.
23. Use of gabapentin in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia. Kim Y, Wilkins K, Tampi R. *Drugs Aging* 2008; 25(3):187-96.
24. Les antiépileptiques thymorégulateurs dans le traitement des symtômes comportementaux et psychologiques de la démence. Pinheiro D. *L' Encéphale* 2008; 34:409-15.
25. Alberca Serrano R. Manifestaciones psicológicas y conductuales en la enfermedad de Alzheimer (caps. 6 a 11). Editorial Glosa SL. 2010.