

Tratamientos farmacológicos y no farmacológicos del deterioro cognitivo y los síntomas neuropsiquiátricos

2.6

N. Rodríguez Espinosa

CONTENIDOS

Tratamiento farmacológico de la demencia

- Neuroquímica de la demencia. Relaciones entre neurotransmisores, circuitos y síntomas
- Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer
- Tratamiento farmacológico de los síntomas de la conducta y el comportamiento
- Tratamiento de los principales síntomas psicoconductuales en la enfermedad de Alzheimer
- Tratamiento a lo largo del proceso continuo de la enfermedad de Alzheimer
- Estrategias terapéuticas en la demencia frontotemporal
- Estrategias farmacológicas para el manejo conductual en la demencia lobular frontotemporal
- Tratamiento farmacológico de la demencia con cuerpos de Lewy
- Tratamiento farmacológico de la demencia vascular

Estrategias no farmacológicas de la demencia

- Estrategias no farmacológicas para el deterioro cognitivo ligero o la enfermedad de Alzheimer prodrómica
- Estrategias para la rehabilitación funcional: retrasar la dependencia
- Terapias no farmacológicas para el control de los síntomas conductuales
- Otras técnicas no farmacológicas
- Intervenciones sobre los cuidadores
- Utilidad de la rehabilitación en los pacientes con afasia primaria progresiva

Conclusiones

Bibliografía



OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

- Conocer las estrategias terapéuticas disponibles en la actualidad para el tratamiento sintomático del deterioro cognitivo y la demencia.
- Comprender las barreras y dificultades asociadas al tratamiento de los pacientes con demencia.
- Poder elaborar un programa de cuidados y tratamiento para el abordaje de los síntomas más frecuentes.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DEMENCIA

Neuroquímica de la demencia. Relaciones entre neurotransmisores, circuitos y síntomas

La mayoría de los procesos neurodegenerativos que conducen a la demencia comparten un modelo biológico similar: un cambio conformacional en una proteína clave desencadena un proceso de agregación, oligomerización y depósito que afecta, en la mayor parte de los casos, y de forma preferencial, a determinadas zonas concretas del neuroeje. Además, estos pépticos anómalos presentan una capacidad *prion-like*, lo que posibilita la diseminación del proceso patológico a otras zonas inicialmente indemnes, siguiendo un modelo de contigüidad que progresa a través de las vías y circuitos que conectan diferentes áreas cerebrales entre sí. Desde el punto de vista clínico puede reconocerse un patrón característico para cada una de las entidades descritas. De esta forma, en la enfermedad de Alzheimer (EA), el proceso patológico se inicia con la afectación predominante de las estructuras del lóbulo temporal medial, diseminándose después hacia las áreas neocorticales parietotemporales y, finalmente, hacia el córtex frontal. En la demencia con cuerpos de Lewy (DLB, siglas de *dementia with Lewy bodies*), el depósito de α -sinucleína afecta a estructuras troncoencefálicas, en particular, al núcleo del vago, experimentando una progresión caudal-rostral hacia el córtex occipital lateral y parietal, mientras que en la demencia frontotemporal (DFT), el depósito de proteínas anormales y las inclusiones neuronales patológicas, como las de ubiquitina, proteína tau o TDP-43, afectarán con preferencia las estructuras prefrontales y los polos temporales, además de los núcleos del prosencéfalo basal. Esta afectación preferencial se relacionará también con una mayor afectación de unos circuitos sobre otros, y con determinados déficits neuroquímicos, que al final determinarán el cortejo sintomático característico de cada uno de los procesos descritos. De esta forma, es característico el déficit colinérgico en la EA. Se ha demostrado que en la EA se produce desde las fases iniciales del proceso de la afectación selectiva de los núcleos del prosencéfalo basal, responsables principales de la inervación colinérgica del neocórtex, de la amígdala y del hipocampo. Estructuras sensibles a este daño precoz que se ha relacionado con el depósito de la proteína tau fosforilada, son el núcleo Basal de *Meynert*, origen principal de la inervación colinérgica del cerebro y que emite pro-

yecciones de forma difusa a todo el neocórtex y a la amígdala, y el septo medial y la banda diagonal de Broca, que son el origen principal de la innervación colinérgica del hipocampo que se relaciona especialmente con los síntomas mnésicos y atencionales. También es significativa y tiene implicaciones clínicas la hiperexcitabilidad glutamatérgica, la disrupción de la innervación serotoninérgica, relacionada tanto con síntomas de depresión y agitación, como con los procesos de consolidación de la memoria, y noradrenérgica, esta última por la afectación característica del locus cerúleo. Igualmente se ha descrito que la disrupción de las proyecciones dopaminérgicas hacia los núcleos del prosencéfalo basal está en el origen de la apatía, síntoma frecuente tanto en la EA, y en la DFT. En la DLB, en la asociada a la enfermedad de Parkinson (EP) y en la parálisis supranuclear progresiva, son característicos los déficits colinérgicos y dopaminérgicos, y en el complejo de las demencias frontotemporales, los déficits dopaminérgico y serotoninérgico. El conocimiento de estos déficits neuroquímicos está en la base de alguna de las estrategias farmacológicas propuestas para el control sintomático de los pacientes. También se ha comunicado la asociación de determinados síntomas conductuales con la afectación de circuitos neuroquímicos específicos, particularmente en la DFT. Por ejemplo, los síntomas psicóticos se han relacionado con la afectación de áreas corticales frontales; la agitación y la desinhibición con el daño del cíngulo anterior, la ínsula y las regiones temporales laterales. Además se produce un incremento en la disponibilidad de los receptores D2 y D3 de la dopamina en el estriado. Los síntomas de tipo ansioso-depresivo en la DFT, se han relacionado con la reducción del metabolismo en las cortezas parietales y frontoparietales, además de la reducción de la activación monoaminérgica. Otros estudios también han demostrado la asociación de síntomas conductuales y del comportamiento con un tipo determinado de lesión patológica. De esta manera, se ha descrito que la presencia de ovillos neurofibrilares por depósito de la proteína tau en el lóbulo frontal se asocia a apatía, desinhibición y síntomas disejecutivos en la EA; mientras que la presencia de ovillos neurofibrilares en la corteza occipital, se relaciona con alucinaciones visuales en la DLB. Sin embargo, a pesar de la identificación de las asociaciones entre los sustratos patológicos y neuroquímicos y los síntomas, las terapias basadas en la sustitución solo han logrado resultados parciales, y no en todos los casos. Con toda probabilidad, la naturaleza progresiva del proceso neurodegenerativo y el hecho de que al final terminan viéndose afectados la mayor parte de las vías de asociación y, directa o indirectamente todos los sistemas neuroquímicos, unos por su situación deficitaria y otros por sobreestimulación al quedarse liberados de influencias moduladoras, explica lo heterogéneo de las manifestaciones clínicas y la respuesta limitada que ofrece el tratamiento farmacológico.

El tratamiento farmacológico de los pacientes con demencia supone un reto. Además de lo limitado del arsenal terapéutico y de la necesidad de recurrir con frecuencia a indicaciones

fuera de ficha técnica hay que considerar la comorbilidad frecuente, la frecuencia de efectos adversos y las interacciones por la polifarmacia y también las dificultades de adherencia terapéutica que manifiesta este grupo de pacientes.

Dentro de las opciones de tratamiento farmacológico disponibles para los procesos que cursan con demencia, hay que diferenciar los tratamientos específicos, orientados, en general, a reponer el déficit de transmisión colinérgica, como en la EA, la DLB, la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson idiopática (EPI), o la demencia con componente vascular, frente a los tratamientos no específicos y cuyo objetivo principal es el control de los síntomas psicológicos y conductuales. Ninguna de las posibilidades farmacológicas disponibles en la actualidad ha demostrado capacidad de modificar el curso de la enfermedad y su efecto se considera principalmente sintomático.

Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer



El tratamiento farmacológico de la EA se desarrolló a partir del conocimiento del déficit neuroquímico característico del proceso como una terapia de sustitución. La hipótesis de partida era que, de la misma forma que la reposición dopaminérgica había demostrado su eficacia en la EP, una estrategia similar de reposición colinérgica podía ser eficaz en este otro caso, particularmente sobre los síntomas mnésicos. Después se desarrolló otra estrategia terapéutica paralela basada en la modulación de la hiperexcitabilidad glutamatérgica a partir de la modulación del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA).

Fármacos con acción colinérgica

En la actualidad se dispone de tres fármacos autorizados y comercializados: donepezilo, rivastigmina y galantamina. Los tres actúan inhibiendo la enzima acetilcolinesterasa (AChE), cuya función es la escisión de la molécula de acetilcolina en la hendidura sináptica y, además, la rivastigmina y la galantamina manifiestan actividad frente a la butirilcolinesterasa (BuCE), que es la otra enzima con capacidad de escisión de la acetilcolina, aunque su localización es mucho más difusa en el sistema nervioso y está más vinculada a las células gliales de soporte como los astrocitos. Al inhibir la actividad de la colinesterasa, tanto el donepezilo, como la rivastigmina y la galantamina aumentan la concentración de la acetilcolina en la hendidura sináptica y prolongan su acción.

El fármaco precursor y el primer inhibidor de la AChE (IACHÉ) fue la tacrina; sin embargo, debido a los problemas de hepatotoxicidad asociados a su utilización y a la comercialización de los tres IACHÉ disponibles en la actualidad, libres de tales efectos adversos, fue retirado de la comercialización. (Tabla 2.6-1).

A continuación se describen los tres fármacos mencionados antes: donepezilo, rivastigmina y galantamina.

Tabla 2.6-1. Resumen de las características farmacológicas de los inhibidores de la acetilcolinesterasa

	Biodisponibilidad	Tmax (h)	Eliminación	Inhibición de la colinesterasa
Donepezilo	100 %	3-5	70-80	AChE >> Bu-CE
Rivastigmina	40 %	0,5-2	0,6-2	AChE > BuCE
Galantamina	85 %	1	6	AChE > BuCE

AChE: acetilcolinesterasa; BuCE: butirilcolinesterasa; h: hora; Tmax: tiempo máximo.

Donepezilo

Tiene una estructura piperidínica y es un inhibidor reversible y no competitivo de la acetilcolinesterasa. Se une en más del 90 % a proteínas plasmáticas, es sometido a glucuronización y se elimina un 17 % por la orina sin transformar. Se comercializa en presentaciones de 5 mg y 10 mg y en Estados Unidos también con una formulación retardada de 21 mg. Dada su prolongada vida media, se administra una sola vez al día. La pauta más habitual es el inicio con la dosis de 5 mg cada 24 h que se administra durante las primeras 4-6 semanas, y si la tolerancia es buena, se incrementa a 10 mg cada 24 h.



Aunque en la ficha técnica se recomienda su administración nocturna, se han comunicado casos de pesadillas asociados al uso de donepezilo. En esta situación puede plantearse la administración matutina del fármaco para limitar este efecto.

Rivastigmina

Pertenece al grupo de los carbamatos y es un inhibidor seudoirreversible de la AChE y también, aunque con un grado menor de actividad, de la BuCE. En condiciones fisiológicas, la AChE se localiza próxima a la hendidura sináptica, mientras que la BuCE se concentra en la proximidad de las células gliales. También se ha comunicado que conforme progresa la EA, la actividad de la BuCE se incrementa en el hipocampo y en el lóbulo temporal, en contraste con la actividad de la AChE que decae. También se ha comunicado que el alelo K de la BuCE se asocia a una progresión más rápida de la EA, lo que sería una evidencia más de la importancia de la BuCE en la modulación de la respuesta colinérgica en la EA. Sin embargo, se carece de evidencias sólidas que permitan confirmar una respuesta clínica distinta entre los inhibidores de la colinesterasa en función de su capacidad de inhibición de la BuCE. La rivastigmina se une en un 40 % a las proteínas plasmáticas y se ha comunicado que la administración concomitante con alimentos reduce la absorción en un 30 % de las formulaciones orales. La rivastigmina es transformada rápidamente en metabolitos inactivos y se elimina por la orina. La dosis diaria eficaz de rivastigmina se sitúa entre los 6 mg y los 12 mg cada 24 h repartidos en dos dosis. La rivastigmina se comercializa en forma de cápsulas con presen-

taciones de 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg y 6 mg. Además, dispone de una presentación en parches de liberación transdérmica con dosificación de 4,6 mg, 9,5 mg y 13,3 mg.



La administración transdérmica de la rivastigmina posibilita la liberación continua y gradual del fármaco y se ha demostrado que esta vía de administración se asocia, según las estadísticas, a una mejor tolerabilidad.

Galantamina

Es un derivado alcaloide obtenido de la planta *Galanthus nivalis* y es un inhibidor competitivo reversible de la AChE, aunque también manifiesta alguna actividad frente a la BuCE. La galantamina no se une a proteínas plasmáticas y posee un metabolito activo (O-dimetil-galantamina) con una capacidad de inhibición de la AChE tres veces superior a la propia galantamina. La galantamina se comercializa en cápsulas de 4 mg, 8 mg y 12 mg que se administran dos veces al día. También se dispone de presentaciones de 8 mg, 16 mg y 24 mg de liberación retardada para administrarse en una única toma matutina. Los ensayos que se realizaron con galantamina en deterioro cognitivo ligero (DCL) comunicaron un exceso de mortalidad en el grupo con galantamina sobre el grupo placebo. Estos resultados motivaron una alerta y la inclusión en la ficha técnica de la galantamina de un aviso sobre la ausencia de indicación del fármaco en este grupo de pacientes. También se ha estudiado la eficacia de la galantamina para el tratamiento del deterioro cognitivo de origen vascular. En este sentido, dos ensayos clínicos, GAL-INT-6 sobre pacientes con criterios de demencia vascular o EA con neuroimagen sugestiva de enfermedad cerebrovascular, y GAL-INT-26 sobre pacientes con demencia vascular, comunicaron beneficios significativos en cognición y en conducta. Aunque la revisión de la *Colaboración Cochrane* al respecto comunicó que la evidencia no era lo suficientemente sólida como para poder efectuar una recomendación al respecto y que, de forma significativa, se produjeron más abandonos en el grupo activo que en el placebo, lo cierto es que en la práctica clínica diaria la galantamina se utiliza con preferencia en los casos de demencia vascular o de EA con componente mixto vascular.

Eficacia de los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACHe)

La eficacia de IACHe ha sido estudiada consistentemente frente a placebo en los dominios de cognición, funcionalidad, conducta e impresión global de cambio, siguiendo los criterios principales de eficacia indicados por las agencias reguladoras, principalmente por la *Food and Drug Agency* (FDA) americana y por la *European Medicines Agency* (EMA). La revisión sistemática y el metaanálisis de Hansen et al de 2008 sintetiza y resume los estudios hasta esa fecha. Los ensayos clínicos disponibles tuvieron una duración de 3 a 6 meses e incluyeron a sujetos con criterios del *National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA) de EA en fase leve a moderada. En todos los estudios hubo predominancia de sexo femenino y la edad media se situó en los 74 años. Los efectos en cognición se evaluaron como cambios en el cuestionario cognitivo *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive* (ADAS-COG). Este cuestionario es una escala de 70 puntos en el que las puntuaciones crecientes indican un nivel de deterioro mayor. El metaanálisis de los estudios disponibles mostró un beneficio de -2,67 puntos en la ADAS-COG para el donepezilo (95 % intervalo de confianza [IC] -3,28 a -2,06), -3,01 para rivastigmina (95 % IC -3,80 a -2,21) y -2,76 para galantamina (95 % IC -3,17 a -2,34), sin diferencias significativas entre los IACHe en el análisis combinado. A diferencia de la cognición, la evaluación de la funcionalidad no se rigió por una escala común en los ensayos, sino que casi cada estudio utilizó una escala propia, por lo que para poder realizar comparaciones de los resultados se tuvo que recurrir a medidas estadísticas que son independientes de la escala utilizada, como la diferencia media estandarizada. Hubo diferencias a favor del tratamiento para todos los IACHe: 0,31 (95 % IC 0,21 a 0,40) para donepezilo; 0,27 (95 % IC 0,18 a 0,36) para galantamina, y 0,26 (95 % IC 0,11 a 0,40) para rivastigmina. No pudieron demostrarse diferencias significativas entre ellos. La conducta, como cambios en el NPI, se estudió para donepezilo y galantamina, pero no se dispuso de ensayos con rivastigmina que evaluaran la conducta en el momento de efectuar el metaanálisis. Según los resultados de la revisión de Hansen, la reducción en el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI, del inglés Neuro-Psychiatric Inventory) fue del -4,3 (95 % IC -5,95 a -2,65) para donepezilo y -1,44 (95 % IC -2,39 a -0,48) para galantamina respecto a placebo. La impresión global de cambio se evaluó mediante la *Clinical Interview-Based Impression of Change Incorporating Caregiver Information* (CIBIC-Plus). Esta variable se introdujo como una medida global que incluyera también la impresión del cuidador en el día a día. La CIBIC-Plus también mostró beneficios consistentes a favor de los IACHe: 1,88 (95 % IC 1,50 a 2,34) para donepezilo; 1,15 (95 % IC 0,96 a 1,39) para galantamina, y 1,64 (95 % IC 1,29 a 2,09) para rivastigmina. Otras revisiones sistemáticas han comunicado

resultados similares, por lo que se ha validado la eficacia del tratamiento con IACHe en cognición, funcionalidad, conducta e impresión global, si bien los beneficios son modestos y, posiblemente, limitados en el tiempo.



Los IACHe muestran una eficacia modesta en cognición, funcionalidad, impresión global del cuidador y en una magnitud aun menor en conducta. Están indicados en el tratamiento sintomático de la demencia relacionada con la EA entre las fases leve y avanzada.

Cambio de un IACHe por otro

Algunos pacientes pueden presentar problemas de intolerancia a un IACHe; otros pueden manifestar una ausencia de respuesta al tratamiento con un primer IACHe y, por último, hay otros pacientes que, tras un periodo inicial de respuesta, manifiestan una progresión clínica de la EA. En todas estas situaciones puede plantearse la opción del cambio de un IACHe por otro. Aunque como grupo, el mecanismo de acción es fundamentalmente el mismo, hay diferencias en las características farmacocinéticas y farmacodinámicas entre ellos que pueden condicionar respuestas diferentes. En alusión a las situaciones comentadas y aunque son escasos los estudios que han evaluado la eficacia de la sustitución de un IACHe por otro,



si parece oportuno efectuar el cambio en situaciones de intolerancia, y en este sentido, es probable que la opción más razonable sea la sustitución de las presentaciones orales por rivastigmina transcutánea.

De la misma manera, ante la ausencia de efecto a un primer IACHe tiene sentido cambiar a otro y monitorizar la respuesta clínica, aunque las evidencias en este aspecto proceden únicamente de estudios abiertos u observacionales, que en su mayor parte evaluaron el cambio de donepezilo a rivastigmina o galantamina. Por otra parte, el cambio de IACHe en pacientes que después de un periodo largo de estabilidad presentan una reagudización del deterioro, es más cuestionable que ofrezca una nueva respuesta beneficiosa. En esta situación, es probable que el declive clínico obedezca solo a la progresión natural de la EA, y, quizás, lo más indicado sea descartar cualquier otra situación concomitante que pueda estar contribuyendo al empeoramiento.

Efectos adversos y seguridad de los IACHe

Como grupo son fármacos seguros y los efectos adversos más habituales asociados a su tratamiento son las náuseas y los vómitos, las diarreas, el mareo y la pérdida de peso, asociados con más frecuencia al tratamiento con rivastigmina en formulaciones orales. Sin embargo, este perfil de tolerancia de rivastigmina mejora de forma significativa con las for-

mulaciones en parches transcutáneos, lo que ha terminado desplazando las presentaciones orales. Por su parte, la anorexia es un efecto adverso relacionado, en particular, con el empleo de dosis transcutáneas de rivastigmina de 13,3 mg, debido, tal vez, a que el empleo de esta vía ha permitido, en comparación, la administración de dosis más altas del fármaco. En los ensayos clínicos de eficacia, la tasa de efectos adversos cardiovasculares como los síncope o las arritmias cardíacas fue relativamente baja; sin embargo, con el uso generalizado de los IChE en poblaciones no seleccionadas, este tipo de reacciones se ha vuelto más frecuente, y no es raro asistir a este tipo de episodios en la asistencia cotidiana a pacientes con EA en tratamiento con dichos fármacos.



Es probable que los pacientes con historia clínica previa de bloqueo cardíaco, o aquellos en tratamiento con fármacos que potencien el tono colinérgico, como los alfa y betabloqueantes, así como aquellos con síntomas disautonómicos asociados a patologías crónicas como la diabetes, constituyan un grupo especial de riesgo que precise una monitorización más estrecha.

La **memantina** es un antagonista de baja afinidad del receptor NMDA del glutamato. Aunque la actividad fisiológica del glutamato es necesaria para el funcionamiento normal de la actividad cerebral, se ha comunicado que en la EA hay un exceso de la activación glutamatérgica, y este exceso de activación podría interferir en los procesos atencionales y en la consolidación de la memoria además de potenciar la actividad citotóxica del glutamato que induce la entrada de una corriente tóxica de calcio en la célula. Por lo que se refiere al efecto sintomático, la *Colaboración Cochrane* publicó una revisión sistemática en la que comunicó la evidencia de efecto a favor de la memantina en pacientes con EA moderada y avanzada moderadamente, procedente de 14 ensayos clínicos que incluyeron a 3.700 pacientes en cognición, impresión global de cambio y conducta. Este efecto no fue evidente en pacientes con EA en fase leve o leve-moderada. Por otra parte, la evidencia adicional procedente de tres estudios al respecto no demostró efectos beneficiosos de la memantina en agitación. El posible efecto de la memantina sobre el lenguaje también ha sido analizado de forma específica, tanto en pacientes con afasia de origen vascular, en los que se ha comunicado un efecto beneficioso asociado a la rehabilitación del lenguaje, como en pacientes con EA. En este sentido, el reanálisis a posteriori de una cohorte de 801 pacientes que fueron evaluados con una escala modificada diseñada para el estudio de la afasia grave, comunicó tanto la mejoría como el retraso del deterioro del lenguaje. Otro estudio similar, también a posteriori, sobre una cohorte japonesa comunicó un resultado similar. La limitación de ambos estudios y el motivo por el que deben tomarse con cautela estos resultados es su naturaleza retrospectiva. No hay constancia de ensayos clínicos con memantina diseñados específicamente para el

estudio del lenguaje en pacientes con EA. Un ensayo clínico que evaluó la eficacia de la memantina en pacientes con DFT o demencia semántica no logró demostrar beneficios, ni tampoco en las escalas de lenguaje que se había incluido como variable secundaria. Por tanto, parece que, a pesar de la opinión instaurada en algunos ambientes clínicos sobre la eficacia de la memantina en el lenguaje, la evidencia disponible al respecto es muy poco firme.

Uso concomitante de IChE y memantina en la enfermedad de Alzheimer moderada y grave

La combinación de IChE y memantina es una situación que ocurre, de hecho, en muchos pacientes con EA en la fase moderada y avanzada. Sobre tal asociación se generó cierta controversia a partir de la comunicación del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) británico que cuestionó dicha asociación. Sin embargo, la mejor evidencia disponible ha sido la ofrecida por la revisión sistemática realizada por Matsunaga *et al* de los siete estudios publicados al respecto. El análisis conjunto de los resultados demostró, en primer lugar, la seguridad de la asociación y además comunicó un efecto beneficioso en conducta, medida con el NPI, funcionalidad e impresión clínica global y una tendencia a favor de la asociación en cognición. Estos beneficios solo fueron evidentes en el grupo de pacientes en la fase moderada y avanzada de la EA, y no en las fases leves, lo que con probabilidad constituye una prueba adicional de la ausencia de efecto beneficioso de la memantina en esas fases iniciales. Sin embargo, los autores de la revisión calificaron la magnitud del efecto como escasa, aunque no se publicó la de Cohen al respecto.



Es probable que la conclusión global, en este sentido, sea que la asociación de IChE y memantina es segura y puede estar indicada en los casos que tras una respuesta inicial a IChE manifiestan una progresión del deterioro, particularmente en las fases moderada y avanzada de la EA.

Retirada del tratamiento específico con IChE o memantina

Aunque ya se ha explicado que el beneficio atribuible al tratamiento con IChE o memantina es modesto y que dicha respuesta no se mantiene en el tiempo, surge la cuestión sobre la fase de la enfermedad en la que debe interrumpirse el tratamiento. Aunque durante un tiempo se consideró que una vez que el paciente entraba en la fase avanzada de la EA, el tratamiento concreto con IChE dejaba de estar indicado, el ensayo de Howard *et al* comunicó que la retirada de donepezilo, aun en fases avanzadas de la EA, se asociaba a un declive mayor y más rápido de los pacientes. Bajo esta evidencia,

! las recomendaciones actuales sobre la interrupción del tratamiento se basan en la evaluación de cada caso en particular y en la toma de una decisión de forma conjunta con la familia, teniendo en consideración el estado del paciente y la expectativa futura de vida.

Hay que tener en cuenta la aparición de efectos adversos tardíos asociados al uso de IACHe en las fases avanzadas de la EA, como por ejemplo la anorexia y la pérdida de peso, o la sialorrea, por lo que se puede justificar su retirada. Estas situaciones, que son más frecuentes en la fase avanzada de la EA, muchas veces contribuyen al estrés de la familia.

Tratamiento farmacológico de los síntomas de la conducta y el comportamiento

Los *síntomas psicológicos y del comportamiento* se definen como aquellos que afectan a la percepción, al contenido del pensamiento, al estado de ánimo y a la conducta. En realidad, afectarán, de una manera u otra a todos los pacientes con demencia en algún momento de su evolución y su aparición se asocia al estrés de los cuidadores, a un exceso de morbilidad y mortalidad y al riesgo de institucionalización. Se ha comunicado, además, que en muchos casos, las alteraciones conductuales no aparecen de forma aislada, sino que muestran una tendencia estadística a la agrupación, como por ejemplo, la depresión y la ansiedad o el insomnio y el vagabundeo. Se han caracterizado las agrupaciones más frecuentes tal y como se muestra en la [tabla 2.6-2](#). También, además de en clúster, los síntomas conductuales muestran un cierto cronotropismo, y se pueden reconocer dos grupos principales en función de la fase de la enfermedad ([Tabla 2.6-3](#)). Los síntomas psicológicos y del comportamiento son universales a la demencia, independientemente de su causa, aunque algunos tipos de demencia tienden a asociarse con determinadas conductas. Por ejemplo, la depresión es más frecuente en la demencia vascular, y las alucinaciones visuales son más frecuentes en la DLB que en la EA. Por su parte, la apatía y la desinhibición se asocian con más frecuencia a la DFT. Hay que considerar también la naturaleza crónica y progresiva de todos estos procesos, de forma que los pacientes no permanecerán en una situación estacionaria, sino que, a lo largo del tiempo, unos síntomas se atenuarán o desaparecerán, mientras aparecen o se agravan otros

nuevos. Estas fluctuaciones pueden ser más habituales, por ejemplo, en la DLB.

! Kales *et al* propusieron un modelo teórico para explicar los síntomas conductuales basado en el incremento de la vulnerabilidad a los estresores del entorno. Los cambios biológicos asociados a la demencia implican una reducción en el umbral de tolerancia a factores ambientales, a la propia situación de estrés del cuidador y a las circunstancias del paciente, como puede ser la concomitancia de otras enfermedades, la personalidad premórbida, los efectos adversos de la medicación o la falta de atención a otras necesidades, como el dolor, la falta de sueño o de actividad

Finalmente, la suma de todos estos desencadenantes desembocaría en la conducta anómala.

Otra propuesta muy oportuna en este sentido es la agrupada bajo el acrónimo DICE: Describe, Investiga, Crea, Evalúa ([Fig. 2.6-1](#)). Este es un modelo de aproximación individualizada al paciente, al entorno y a la conducta anómala, y es el idóneo dado que los síntomas psicológicos no pueden abordarse ni responden a estrategias terapéuticas «de talla única».

Tratamiento de los principales síntomas psicoconductuales en la enfermedad de Alzheimer

Siguiendo las categorías principales descritas en el NPI, los síntomas conductuales asociados con más frecuencia a la EA se describen a continuación.

Apatía

En la mayor parte de las series clínicas se ha comunicado como uno de los síntomas más frecuentes a lo largo del proceso continuo de la EA, tanto desde la fase prodrómica como hasta fases avanzadas de demencia. A diferencia de otros síntomas conductuales, suele permanecer de forma mantenida a lo largo de la evolución. También se ha asociado al riesgo de progresión de DCL a demencia clínica. Es una manifestación resistente a las estrategias de tratamiento, tanto farmacológicas como de modificación conductual. Se ha sugerido como intervención la propuesta de actividades lúdicas basadas en los gustos previos del paciente. Aun así, este tipo de ofertas deben realizarse siempre de forma amable y evitando la insis-

Tabla 2.6-2. Clústeres principales de síntomas psicológicos y conductuales

Síntomas afectivos	Ansiedad y depresión (a veces apatía, alucinaciones y problemas de sueño)
Psicosis	Delirio y alucinaciones (a veces con trastorno del sueño, o trastorno motor aberrante)
Hiperactividad	Irritabilidad y agresividad (a veces con trastorno motor aberrante o desinhibición)
Euforia	A veces asocia desinhibición

Tabla 2.6-3. Síntomas psicológicos y conductuales en la demencia según la fase evolutiva

Fase leve-moderada	Fase moderada-grave y grave
Depresión y apatía	Agitación y síndrome de la puesta de sol (<i>sundowning</i>)
Cuestionamiento repetitivo	Agresividad
Pérdida de objetos	Trastorno del sueño
Síndrome de la sombra	Alucinaciones y delirio
Vagabundeo y pérdida	

tencia. También hay que tener en cuenta que en caso de que el paciente finalmente acceda, solo conseguirá mantener su interés en la actividad por tiempos reducidos. En el ámbito farmacológico, las intervenciones propuestas están basadas en ensayos con un tamaño de muestra reducida, estudios abiertos o series de casos clínicos. Los estudios más numerosos son los propios ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de los IACHe o memantina en la EA, en los que se registraron los síntomas conductuales como un criterio de evaluación secundario. Por tanto, no se seleccionaron específicamente pacientes con apatía en el reclutamiento, y las conclusiones que pueden extraerse de estos ensayos son muy limitadas. En este sentido, hay más trabajos que avalen los beneficios del donepezilo sobre la apatía que para los otros IACHe. Menos sólida es, a este respecto, la evidencia sobre la utilidad de la memantina. Un metaanálisis que agrupó los trabajos que habían estudiado la eficacia de la memantina, no pudo demostrar beneficios significativos. Partiendo de la hipótesis de que la apatía puede tener su origen en la disfunción del sistema dopaminérgico de recompensa, se ha propuesto el uso de metilfenidato o modafinilo para mejorar este síntoma. Dos ensayos clínicos y un estudio abierto han comunicado beneficios significativos con la utilización de metilfenidato. En la actualidad hay en marcha un nuevo ensayo para eva-

luar la eficacia de bupropion sobre la apatía. A la vista de la limitada evidencia disponible, lo más recomendable es evaluar la respuesta del tratamiento convencional de la EA con IACHe y memantina, teniendo en cuenta que es posible que el donepezilo aporte una ligera ventaja en este sentido, y evitar los fármacos psicoestimulantes como el metilfenidato por sus efectos adversos potenciales, en especial, la pérdida de peso y el empeoramiento de la ansiedad. Puntualmente y después de debatir con la familia los beneficios y los riesgos potenciales, podría proponerse el tratamiento con metilfenidato en casos de pacientes muy inhibidos y que no mostraran respuesta alguna a los IACHe.

Depresión

La depresión es otro síntoma muy frecuente asociado tanto al DCL como a la demencia. La prevalencia de depresión se ha calculado entre el 20 % y el 78 %, con una media del 42 %. Además, se ha asociado la demencia a la progresión de DCL, y es un factor de riesgo asociado a la EA. Otros autores interpretan que más que un factor de riesgo, es un síntoma precoz de la EA prodrómica. Por otra parte, se ha comunicado que el rasgo disfórico se asocia en una alta proporción de casos a otros síntomas psicoconductuales, como la agresividad, la ansiedad o la agitación. El origen de la depresión en la EA se ha vinculado a la afectación selectiva de las proyecciones serotoninérgicas desde los núcleos del Rafe hasta el hipocampo y el córtex prefrontal. Entre las estrategias no farmacológicas se ha propuesto fomentar las actividades lúdicas y demostrar cercanía y apoyo afectivo al paciente. Algunas intervenciones de estimulación grupal han comunicado como beneficio asociado la reducción del estrés y la ansiedad, por lo que, siempre que sea posible, es deseable incluir a los pacientes en estos grupos especializados. Por lo que se refiere a las estrategias farmacológicas, los fármacos antidepresivos, en particular los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) son un grupo extensamente utilizado en los pacientes con EA; sin embargo, la evidencia disponible de los ensayos clínicos pone en tela de juicio esta práctica generalizada. El estudio *Depression in Alzheimer's Disease Study* (DIAPS) demostró una mejoría del grupo en tratamiento con sertralina sobre el grupo placebo a las 12 semanas de tratamiento.

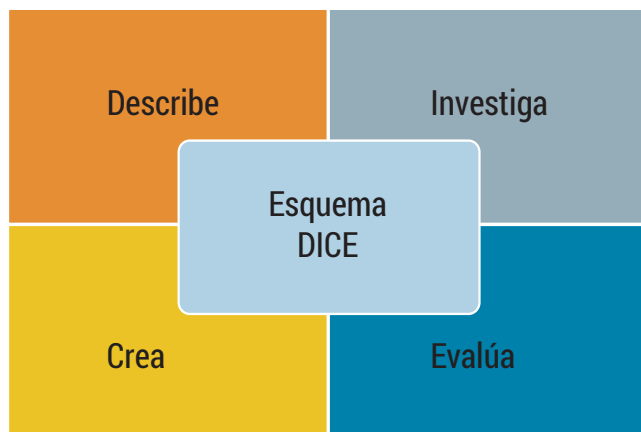


Figura 2.6-1. Modelo «DICE», de aproximación individualizada al paciente, al entorno y a la conducta anómala.

Sin embargo, este efecto beneficioso de la sertralina no fue evidente en el DIAPS-2, si bien los criterios de inclusión variaron. Un metaanálisis realizado por Sepehry et al que incluyó 12 estudios de ISRS para la depresión en la EA, no demostró beneficios frente a placebo. Sin embargo, frente a lo limitado de las estrategias farmacológicas con ISRS, el enfoque basado en intervenciones de tipo psicosocial sí ha demostrado la utilidad de las estrategias basadas en el ejercicio. La promoción de las interacciones sociales o la rehabilitación cognitiva puede mejorar la sintomatología depresiva en estos pacientes y siempre debe ser la primera aproximación antes de prescribir un fármaco.

Agitación

Es un síntoma frecuente en la EA y uno de los más disruptivos para el cuidador y la familia del paciente. También es un factor predictivo de progresión rápida, institucionalización y muerte precoz. La agitación se ha definido por la *International Psychogeriatric Association* (IPA) como un exceso de actividad o la agresión verbal o física asociada a un estrés emocional. Debe ser de la suficiente entidad como para inducir discapacidad, más allá de la esperable por el deterioro cognitivo y no atribuible a otro proceso concomitante. La agitación se ha relacionado tanto con la denervación colinérgica como serotoninérgica y la inducción de un estado de hiperalerta. Aunque siempre debe optarse por las estrategias no farmacológicas como primera opción, hay situaciones que demandan el abordaje farmacológico de la agitación, particularmente en las situaciones de conductas anómalas persistentes y de riesgo para el paciente o su entorno. Hay que identificar desencadenantes, como puede ser el momento de ir al aseo y evitar las situaciones de tensión afectiva. Siempre hay que descartar desencadenantes médicos o farmacológicos y que el estado de agitación sea una señal de síndrome confusional. Esto puede ser difícil, particularmente en fases más avanzadas de la enfermedad. Dentro de las intervenciones farmacológicas, aunque tienden a priorizarse el uso de antipsicóticos, conviene recordar que otros fármacos con un perfil de efectos adversos más favorables, como el citalopram, también pueden ser de utilidad. El estudio *Citalopram for Agitation in Alzheimer's Disease* (CitAD) demostró que la adición de 30 mg de citalopram a una intervención psicosocial lograba una reducción significativa de los síntomas de agitación y del impacto en el cuidador, aunque inducía la prolongación del intervalo QT y el empeoramiento en la cognición. Cabe recordar que las recomendaciones actuales limitan la dosis de citalopram en mayores de 65 años a los 20 mg al día. Por su parte, los ensayos realizados con trazodona no han logrado demostrar un efecto beneficioso de este fármaco para el control de la agitación. También se ha estudiado la utilidad de los fármacos antidemencia IACHÉ y memantina para el control de la agitación. La evidencia disponible sugiere que carecen de eficacia para el tratamiento de episodios de agitación o agresividad; sin embargo, su utilización se ha asociado a una

evolución más favorable del NPI, por lo que podría llegarse a la conclusión de que, aunque ineficaces como fármacos para la agitación, su uso se asocia a una mejor evolución de los síntomas conductuales de la demencia. Por lo que se refiere a los fármacos antipsicóticos, en particular los antipsicóticos atípicos, son el grupo utilizado con más frecuencia para el control de la agitación, la agresividad y la ideación delirante. A pesar de su utilización ampliamente extendida, las evidencias que respaldan su utilidad y la magnitud del efecto son un tanto escasas, mientras que, además de los potenciales efectos extrapiramidales, el declive cognitivo y el riesgo de diabetes, se han asociado con un incremento del riesgo de enfermedad cerebrovascular y de la mortalidad global por cualquier causa (*odds ratio* [OR] 1,54; 95 % IC 0,4; 2 % probabilidad [P] = 0,02). Además, a excepción de risperidona para el tratamiento por tiempo limitado de los síntomas graves de agitación en los pacientes con demencia y de la clozapina para el tratamiento de las alucinaciones en la EP, el resto de fármacos del grupo carece de indicación formal en ficha técnica; antes bien todos estos fármacos cuentan con una advertencia contra su utilización en pacientes con demencia. El análisis combinado de los ensayos disponibles alcanzó significación para el aripiprazol, la olanzapina y la risperidona, pero no para la quetiapina (aunque diferencias en el diseño dificultaron la realización de las comparaciones). El estudio *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* con enfermos de Alzheimer (CATIE-AD) aleatorizó a 421 pacientes con alteraciones graves de conducta en tratamiento con olanzapina, risperidona, quetiapina o placebo. Únicamente el tratamiento con olanzapina y risperidona demostró beneficios superiores al placebo, aunque, de forma global, la tasa de discontinuación por efectos adversos fue superior para todos los antipsicóticos frente al placebo. Otro aspecto controvertido referente al uso de antipsicóticos se refiere a la duración del tratamiento y su retirada. Aunque la *American Psychiatric Association* (APA) recomienda retirar el tratamiento con antipsicóticos después de 4 meses salvo que el paciente haya experimentado nuevas recurrencias, estudios recientes, como el *Antipsychotic Discontinuation in Alzheimer's Disease* (ADAD), demostró un riesgo significativo de recurrencia asociado a la retirada. Parece además que este riesgo puede ser mayor precisamente en los pacientes con síntomas más graves.



A la vista de estas evidencias recientes, la tendencia actual, aun manteniendo la recomendación de uso de los antipsicóticos durante el plazo más breve y a la dosis más baja posible, plantea que la opción de reducción y retirada de antipsicóticos debe hablarse con el paciente y su familia y, en cualquier caso, debe realizarse manteniendo un seguimiento estrecho de la evolución clínica.

Otro fármaco que puede ser de utilidad es la melatonina, particularmente para el denominado *síndrome de la puesta de*

sol (sundowning): pacientes que característicamente están peor y se agitan por las tardes. Dos ensayos clínicos han comunicado que el uso de melatonina puede ser de utilidad para el tratamiento de estas variaciones asociadas a los ciclos lumínicos. En este sentido también se ha comunicado como beneficiosa la exposición matutina de los pacientes a la luz solar.

Delirio

El delirio es un síntoma también frecuente en la EA y muchas veces representa una adaptación a los síntomas cognitivos del propio proceso neurodegenerativo. Al igual que la agitación, los síntomas delirantes también se asocian a la sobrecarga del cuidador y riesgo de institucionalización. Dentro de los delirios más frecuentes, están los de tipo paranoide, entre ellos el de robo, que la mayor parte de las veces representa una interpretación del enfermo asociada a la propia distorsión mnésica y a la dificultad para recordar dónde ha guardado objetos cotidianos. Otros tipos frecuentes de delirio están más asociados a los errores de identificación que llevan a falsos reconocimientos de personas u objetos, y a sentimientos de cambio y extrañeza. Esta es también una situación asociada al daño específico de las estructuras implicadas en el reconocimiento, particularmente al área de asociación parietal-temporal-occipital, característico de la EA. En determinados casos, como los delirios inducidos por la pérdida del reconocimiento de la propia imagen en el espejo, o provocados por la televisión, en los que el paciente cree que se dirigen a él, pueden mitigarse ocultando los espejos, o evitando aquellos programas televisivos con contenidos violentos o de persecución; sin embargo, en muchas ocasiones las modificaciones ambientales no son suficientes para controlar la conducta anómala.



Hay que intentar tranquilizar al paciente y no suele ser útil contradecirle, antes bien esto puede conducir a un brote de agresividad. En la medida de lo posible hay que intentar cambiar el foco de atención y sacar al enfermo del entorno.

En todos estos casos, el grupo farmacológico más utilizado es el de los antipsicóticos, y es aplicable en este caso lo que ya se explicó con relación a los síntomas de agitación y agresividad.

Trastornos del sueño

Los trastornos del sueño son habituales en los pacientes con demencia, especialmente en la EA y en la DLB. Los más frecuentes son el insomnio, los despertares tempranos, la somnolencia diurna y el exceso de horas de siesta. Los trastornos del sueño se han relacionado directamente con los cambios patológicos en las estructuras implicadas en el ritmo circadiano y el ciclo día-noche, en particular en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. También se ha demostrado la asociación entre la mala eficiencia del sueño,

el deterioro cognitivo y otros síntomas conductuales como la agresividad. Como en otros síntomas conductuales, el abordaje de los trastornos del sueño debe comenzar por la identificación de otros factores desencadenantes, como la poliuria nocturna, asociada, p. ej. al empleo de diuréticos, o como fenómeno asociado a patologías cardíacas o renales, la apnea-hipopnea del sueño, la depresión o la diabetes. También se ha comunicado que los IACHe interfieren en la estructura del sueño, especialmente el donepezilo, por lo que puede ser preferible cambiar la administración nocturna por una diurna. Por lo que se refiere a intervenciones no farmacológicas, se ha estudiado el efecto de la luz, tanto incrementando la exposición diurna a la luz solar, como mediante el empleo de dispositivos artificiales para evitar la privación sensorial; también se han estudiado técnicas no basadas en la luz, como la limitación de las siestas y de la permanencia de los pacientes en la cama, protocolos de promoción del ejercicio físico o de higiene del sueño. Sin embargo, los ensayos disponibles no han logrado demostrar la eficacia de ninguna de estas intervenciones. Probablemente, en este sentido, lo indicado, además de descartar todas las fármacos y situaciones que puedan estar condicionando el trastorno del sueño, sea la implantación de medidas de higiene del sueño, además de ejercicio físico y limitación de las siestas diarias, a pesar de lo controvertido de su eficacia. Desde el punto de vista farmacológico, se han realizado ensayos con melatonina, que no demostraron eficacia salvo en un caso, asociada a la terapia lumínica. Tampoco los ensayos con trazodona a dosis de 50 mg en una toma nocturna pudieron demostrar beneficios ni en tiempo ni en eficiencia del sueño. Un pequeño ensayo con mirtazapina comunicó un aumento del tiempo diario de sueño, pero sin cambios en las horas de sueño nocturno, lo que podría interpretarse como una inducción de somnolencia por la mirtazapina. No se dispone de ensayos con hipnóticos ni benzodiazepinas, pero deben evitarse porque se han asociado a estados de confusión, caídas y fracturas de cadera. De la misma forma, deben evitarse los antihistamínicos y los antidepresivos tricíclicos como inductores de sueño por sus marcados efectos anticolinérgicos.



Deben evitarse las benzodiazepinas, los hipnóticos, los antihistamínicos y los antidepresivos tricíclicos. Todos estos fármacos se asocian a una mayor confusión, deterioro cognitivo y riesgo de caídas.

Donde sí ha demostrado eficacia la melatonina es para el tratamiento del trastorno del sueño en fase de movimientos oculares rápidos (REM, del inglés *rapid eye movements*), aunque esta es una parasomnia asociada habitualmente a las sinucleinopatías como la DLB, o la demencia asociada a la EP. También ha demostrado su eficacia el clonazepam, aunque se considera una segunda opción por su capacidad de inducir confusión y somnolencia diurna.

Vagabundeo o conducta errante (*wandering*)

Aunque muchas veces es un síntoma que se comunica como una forma de agitación, en realidad, suele aparecer en las fases avanzadas de la EA y, de alguna manera, es un reflejo de un cerebro que no logra estímulos suficientes en los que centrar la atención. Es una situación que desencadena mucho estrés en los cuidadores y con un mal pronóstico en cuanto a su control. No puede recomendarse ningún tratamiento farmacológico porque no hay evidencia alguna de respuesta, y, a veces, el propio tratamiento, en particular si se utilizan antipsicóticos, puede empeorar la situación porque induce a más confusión y se incrementa el riesgo de caídas. Se han recomendado las estrategias de reorientación del paciente y las terapias de tipo ocupacional que proporciona alguna alternativa que logre llamar su atención u otras estrategias enfocadas a encauzar el estrés, como la música. También puede ser útil el ejercicio físico.

Otros comportamientos también muy estresantes y difícilmente modificables son las **vocalizaciones** repetidas sin motivo. En esta situación se ha publicado alguna comunicación anecdótica sobre la utilidad de la pregabalina. También se han utilizado antipsicóticos, pero la respuesta en general es pobre. También el **llanto patológico** es otra situación frecuente en pacientes con demencia avanzada, aunque muchas veces es una manifestación asociada al afecto seudobulbar.



El afecto seudobulbar es una situación más asociada a la demencia con componente vascular que se manifiesta por incontinencia emocional con tendencia a la risa o al llanto. En los Estados Unidos se ha aprobado la combinación de dextrometorfano/quinidina como tratamiento específico, pero en la Unión Europea no está autorizada, por lo que la estrategia farmacológica se basa en el empleo de fármacos antidepresivos.

Trastorno de la conducta sexual

Aunque en la mayor parte de las ocasiones los pacientes con demencia manifiestan una pérdida de la libido, hay situaciones en las que se produce un aumento incontrolable de la pulsión. Los trastornos de la conducta sexual predominan en los varones y, aunque lo más frecuente es que se dirijan hacia la propia pareja, también puede manifestarse hacia desconocidos, incluir un cambio en las preferencias sexuales o ir aparejado a conductas de exhibicionismo o incluso pedofilia. Estas últimas tendencias son más frecuentes en demencias con síntomas predominantemente frontotemporales y es obvio que los pacientes con estos trastornos pueden incurrir en conductas delictivas. Afortunadamente, este tipo de situaciones es poco frecuente. Por otra parte, tampoco ninguna de las intervenciones propuestas cuenta con un nivel elevado de evidencia y se basan principalmente en comunicaciones de casos o series clínicas. Como guía general se recomienda, desde el punto de vista no farmacológico, evitar las situaciones que puedan actuar como desencadenantes, y en los casos de exhi-

bicionismo o masturbación en público, el uso de prendas que se abran por detrás y también cubrir las necesidades afectivas de los pacientes a través del apoyo familiar. En cualquier caso, las estrategias no farmacológicas no cuentan tampoco con estudios robustos que avalen su eficacia. En el ámbito farmacológico se ha recomendado el uso de ISRS como primera opción, seguidos de mirtazapina o trazodona –aunque puede desencadenar priapismo– y dejar las intervenciones de base hormonal con antiandrógenos, como el acetato de ciproterona, o los antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) para los casos más resistentes. Algunas comunicaciones anecdóticas han publicado que fármacos con propiedades antiandrogénicas, como la cimetidina, puede ser también de utilidad.

Tratamiento a lo largo del proceso continuo de la enfermedad de Alzheimer

El conocimiento creciente sobre la secuencia biológica de la EA, desde la fase preclínica hasta la fase de demencia plenamente desarrollada, junto con las posibilidades que ofrecen los biomarcadores, colocará, cada vez con más frecuencia al clínico ante pacientes a los que accederá en una fase presintomática y que deberá seguir durante años, ofreciendo consejo y estrategias de tratamiento óptimas para cada situación clínica.

El conocimiento actual de la EA como un proceso patológico continuo que progresa de manera latente y asintomática a lo largo de años o décadas hasta que afloran los primeros síntomas clínicos está obligando a rehacer los planteamientos terapéuticos establecidos hasta hace poco. De un modelo categórico en el que se reconocía el constructo del deterioro cognitivo ligero como una fase precoz, antecedente en muchos casos de la fase de demencia de tipo Alzheimer, se ha pasado a la visión actual en la que hay que considerar personas en riesgo elevado de desarrollar la EA, pacientes con EA preclínica, prodrómica y finalmente pacientes en la fase de demencia clínica. Además, la disponibilidad actual de biomarcadores, tanto de imagen como en líquido cefalorraquídeo y, probablemente, pronto en plasma, junto con la generalización de las técnicas de biología molecular, está posibilitando ya la identificación de casos en estas fases más iniciales de la EA. Parece claro que esta nueva realidad diagnóstica debe acompañarse de un cambio en el planteamiento terapéutico, aun cuando el arsenal farmacológico siga siendo muy limitado en la actualidad, y deben potenciarse todas las intervenciones que hayan demostrado la capacidad de retrasar la progresión a demencia clínica. Cada vez es más conocido y hay más evidencia del papel de determinados factores, además de los genéticos que pueden influir en el curso de la EA. En esta línea se ha estudiado la utilidad de las intervenciones de ámbito comunitario en las que se somete a los participantes a un protocolo común, y la de intervenciones precoces sobre sujetos con riesgo incrementado de sufrir EA, como familiares de pacientes en primer grado, o portadores del alelo $\epsilon 4$

de la alipoproteína E (ApoE). Estas últimas se han diseñado como programas de medicina personalizada adaptadas a cada individuo. Las intervenciones con enfoque preventivo se han diseñado a partir de la identificación de los siete principales factores de riesgo modificables en la EA: hábito tabáquico, obesidad en la vida media (índice de masa corporal [IMC] >30 kg/m²), sedentarismo, bajo nivel educativo, diabetes, trastorno depresivo mayor e hipertensión. El estudio (FINGER) demostró que una intervención multicomponente basada en una dieta saludable, un programa de ejercicio físico, tanto aeróbico como de resistencia, el entrenamiento cognitivo, la modificación de los factores de riesgo vascular y la interacción social, durante un periodo de dos años consiguió mejorar el rendimiento cognitivo de una población de mayores de 65 años en riesgo para demencia. Por su parte, las intervenciones de tipo personalizado sobre sujetos con riesgo incrementado de experimentar la EA, o pacientes en fase preclínica pero con evidencia por biomarcadores del proceso patológico, se han diseñado como ensayos de n = 1 en los que se compara la evolución cognitiva a lo largo del tiempo, con la tendencia que presentaba antes de la intervención. Los programas de este tipo parten del conocimiento exhaustivo de la historia previa, de marcadores antropométricos, de los factores de riesgo vascular y de los hábitos de vida diario, además de la determinación del genotipo de la alipoproteína E, como factor de riesgo genético mayor para el desarrollo de deterioro cognitivo y demencia. La *Alzheimer's Prevention Clinic* (APC) de Nueva York ha comunicado resultados favorables de un programa individualizado basado en la corrección de los factores de riesgo y en la aplicación de un programa dietético y de ejercicio físico. Aunque todas estas estrategias basadas en prevención secundaria son prometedoras, será necesario disponer de ensayos y resultados más robustos antes de poder efectuar una recomendación basada en la evidencia. Aun así, es patente el esfuerzo por pasar de una actitud más o menos nihilista a una más proactiva, orientada a la reducción de riesgos y el retraso de los síntomas clínicos y la demencia. (Fig. 2.6-2).

Estrategias terapéuticas en la demencia frontotemporal

El término *demencia frontotemporal* agrupa una serie de entidades heterogéneas desde el punto de vista patológico, pero que comparten entre sí la afectación predominante de las estructuras del lóbulo frontal y de los polos temporales, y cuyas manifestaciones clínicas comunes incluyen las alteraciones del comportamiento, los síntomas conductuales y la alteración del lenguaje. Carece de tratamiento específico, y las estrategias terapéuticas son sintomáticas. La ausencia de indicaciones específicas obliga a la utilización de fármacos fuera de ficha técnica y tampoco se dispone de ensayos clínicos robustos que permitan establecer recomendaciones basadas en la evidencia. Esta situación, además de las características propias de los pacientes con DFT, como la falta de adherencia terapéutica, obligan al diseño de estrategias personalizadas para cada caso y al seguimiento estrecho para evaluar la eficacia y detectar precozmente la aparición de efectos adversos. Por otra parte, la DFT cursa como una entidad dinámica en la mayor parte de los casos, de forma que no es infrecuente que a un debut con predominio de síntomas conductuales, le siga la afectación del lenguaje, y en fases más avanzadas, síntomas motores con un fenotipo de parálisis supranuclear progresiva. Otras veces el debut conductual se asocia a afectación de motoneurona, especialmente en las formas familiares ligadas a la expansión intrónica C9ORF72. Además, hay que tener en cuenta que, con frecuencia, la DFT afecta a pacientes más jóvenes que los otros tipos de demencias, lo que convierte el proceso en mucho más disruptivo para el entorno familiar.

Estrategias farmacológicas para el manejo conductual en la demencia lobular frontotemporal

En este apartado, se explicarán las opciones terapéuticas orientadas a los síntomas conductuales en la DFT, independientemente de que el fenotipo sea conductual o del lenguaje.

<p>Sujetos en riesgo</p> <p>Índice CAIDE Familiars en primer grado Portadores ApoE e4</p>	<p>EA Preclínica</p> <p>Evidencia por biomarcadores del proceso patológico de la EA</p>	<p>EA prodrómica (DCL)</p>	<p>Demencia por EA</p>
<p>Modificación hábitos de vida Control FRV Suplementos DHA Programa ejercicio Fitosteroles</p>	<p>Programa ejercicio Suplementos DHA Control FRV</p>	<p>Programa ejercicio Estimulación cognitiva Nutracéuticos</p>	<p>IACHe Memantina Otros</p>

Figura 2.6-2. Corrección de factor de riesgo y programa dietético con ejercicio físico. ApoE e4: alelo e4 de la alipoproteína E; CAIDE: Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia; DCL: deterioro cognitivo leve; DHA: ácido docosahexaenoico; EA: enfermedad de Alzheimer; FRV: factores de riesgo vascular; IACHe: inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa.

Lo habitual es que las alteraciones de conducta sean más frecuente y más graves en la variante conductual de la DFT y la variante semántica de la afasia progresiva primaria. La mayor parte de los fármacos utilizados han tenido su racionalidad en el conocimiento de los déficits neuroquímicos asociados a la DFT, en particular, de serotonina y dopamina.

En los pacientes con DFT hay una afectación selectiva del sistema serotoninérgico, por lo que se han buscado estrategias basadas en fármacos que potencien esta vía neuroquímica, como los antidepresivos. En esta línea, tanto un ensayo clínico aleatorizado como un estudio abierto, han comunicado la eficacia de la trazodona para el tratamiento de la irritabilidad, la agitación, la depresión y el trastorno alimentario, pero fue necesario alcanzar dosis de 300 mg al día para obtener una respuesta satisfactoria. Conforme a la experiencia clínica del autor de este tema, lo ideal es comenzar por dosis menores de 100 mg al día en dosis única nocturna y escalar el incremento de dosis según la respuesta clínica y los efectos adversos. El efecto adverso más frecuente y limitante en el ensayo clínico fue la somnolencia, pero la trazodona también puede asociarse a hipotensión y a prolongación del intervalo QT, lo que debe tenerse en cuenta en caso de asociación con otros fármacos. Un efecto adverso asociado al uso de trazodona que puede ser grave es el priapismo. Otro grupo farmacológico que puede ser útil es el de los ISRS. Estos fármacos pueden ser especialmente útiles para el tratamiento de la irritabilidad, la depresión y la desinhibición. Se han publicado estudios referentes al citalopram; sin embargo, las dosis útiles alcanzaron los 40 mg/día, lo que supone una limitación para su utilización por el riesgo de prolongación del intervalo QT y de aparición de arritmias ventriculares graves como las *torsades de pointes*. Otros dos estudios abiertos también han reportado la eficacia de la sertralina y la fluvoxamina, especialmente para el control de las esterotipias, de los síntomas obsesivos y de los comportamientos repetitivos.

El uso de fármacos antipsicóticos para el control de los síntomas conductuales en los pacientes con demencia es una cuestión controvertida, más aún, si cabe, en el caso de los pacientes con DFT en los que, además de la mortalidad asociada a su utilización, hay un riesgo mayor de efectos extrapiramidales, en especial, de parkinsonismo atípico. Hasta el momento solo se ha publicado un estudio abierto con olanzapina que comunicó una mejoría de la irritabilidad y la agitación, aunque en una magnitud similar a la demostrada para los ISRS. Otras referencias publicadas han recogido casos aislados o series cortas con respuesta satisfactoria a risperidona, aripiprazol y quetiapina para el control de síntomas delirantes o compulsivos y como apoyo a estrategias de reducción en pacientes con síndrome de Diógenes. Los brotes de agresividad y violencia son característicamente frecuentes en la DFT y pueden desencadenar situaciones de riesgo para el paciente y su entorno y hacerse resistentes a las estrategias conductuales, por lo que es necesario recurrir a medidas farmacológicas para limitar el riesgo de daños. Es posible que

el uso de antipsicóticos deba limitarse a estas situaciones una vez fracasadas las estrategias conductuales y los antidepresivos. En general, se recomienda limitar la utilización de antipsicóticos a la dosis mínima eficaz y reevaluar de forma periódica la situación del paciente para reducir la dosis o suspender su administración una vez que haya cesado el comportamiento más disruptivo. No se ha evaluado el uso de formulaciones de absorción retardada como estrategia para asegurar el cumplimiento terapéutico y tampoco se dispone de trabajos sobre el uso de medicación encubierta sin conocimiento del paciente. Esta última situación, además de las implicaciones éticas, puede desencadenar o reforzar la suspicacia de los pacientes, de manera especial en las fases iniciales del proceso en las que aun mantienen un grado importante de autonomía. Tampoco se han estudiado las estrategias para la comunicación del diagnóstico de DFT al paciente y su familia. Aspecto que puede resultar complejo en un grupo de pacientes que de forma habitual carece por completo de conciencia de enfermedad y que pueden interpretar el diagnóstico como una ofensa o una agresión. En realidad son situaciones que pueden resultar complejas en la consulta diaria y para las que se carece de indicaciones o protocolos apoyados por la evidencia.

Tratamiento farmacológico de la demencia con cuerpos de LEWY

El tratamiento de los pacientes con formas de demencia relacionadas con la presencia de cuerpos de Lewy, entre las que se debe incluir la demencia asociada a la EP, la propia DLB y las formas mixtas de EA con cuerpos de Lewy, plantean dificultades adicionales debidas a las propias características clínicas de todos estos procesos. La presencia frecuente de fluctuaciones en el estado de alerta con episodios de letargo que pueden prolongarse durante días, la frecuencia de alucinaciones visuales, pero también de otros síntomas conductuales, el trastorno del sueño y el parkinsonismo, definen un curso caracterizado, precisamente por la inestabilidad de las manifestaciones clínicas. Además, los pacientes con DLB experimentarán con frecuencia síntomas autonómicos, que pueden empeorar en épocas de calor, como los veranos. También son pacientes muy sensibles a los cambios lumínicos y, de hecho, son un grupo especialmente sensible a los fenómenos de «puesta de sol».

Desde el punto de vista neuroquímico, el déficit colinérgico en la DLB y en la demencia asociada a la EP es mayor que en la EA, y está ligada, además, a un déficit dopaminérgico. Este hecho está en el origen de la utilización de IACHe para el tratamiento de las demencias asociadas a cuerpos de Lewy. Aunque la evidencia más sólida en este sentido es para la rivastigmina, otros estudios también avalan la utilidad de donepezilo. Los estudios sobre la galantamina en estos pacientes son muchos más escasos y aunque la rivastigmina está autorizada para su utilización en la demencia asociada a Parkinson en la Unión Europea y el donepezilo también tiene

autorizada la indicación en DLB en Japón, probablemente el efecto beneficioso de los IChE sea un efecto de clase y las diferencias estén más relacionadas en el perfil de tolerancia y efectos adversos de cada compuesto. Aunque se carece de evidencia al respecto, la experiencia clínica es que la respuesta de estos pacientes a la terapia colinérgica, puede ser más evidente que en la EA. Por áreas se ha comunicado que el tratamiento con IChE consigue mejorías en cognición, específicamente en el dominio de la atención; en los síntomas neuropsiquiátricos, en especial en el control de las alucinaciones visuales y en las fluctuaciones. Como medida global, tanto los ensayos con rivastigmina, como con donepezilo, comunicaron mejorías en la impresión de cambio del cuidador (*Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change [ADCS-CGIC]*). También se ha comunicado que el tratamiento con memantina puede ser de utilidad. Dos ensayos clínicos que incluyeron pacientes con demencia asociada a la EP y pacientes con DLB comunicaron mejorías en la CGIC. No se demostraron diferencias en dominios cognitivos entre el grupo tratado y el grupo placebo. Los síntomas psicológicos y de la conducta también son característicos en la DLB. Además de las alucinaciones visuales y los trastornos del sueño, son muy frecuentes la ansiedad y la depresión. En particular, la ansiedad inmotivada es un síntoma que puede ser muy incapacitante y de difícil control. Además, la sensibilidad que manifiestan los pacientes con DLB a los efectos de los fármacos, especialmente de los antipsicóticos, asociado al trastorno del sueño y a las fluctuaciones que pueden ser impredecibles, suponen un reto para el manejo clínico. Con frecuencia, el tratamiento con antipsicóticos atípicos, u otros psicofármacos pautados para el control de las alucinaciones o la agitación, pueden desencadenar periodos prolongados de letargia que incluso pueden dificultar la adecuada ingesta e hidratación del paciente. Para el control de las alucinaciones, lo primero que hay que tener en mente es que, si no son un motivo de angustia para el paciente, lo mejor es no tratarlas. En caso de que asocien visiones desagradables, además de retirar todos los fármacos con potencial anticolinérgico, la primera opción debe ser el tratamiento con IChE, posiblemente mejor con rivastigmina o donepezilo. Solo en caso de que no se controlen, o si asocian otros síntomas graves como agitación o agresividad, puede considerarse el tratamiento con antipsicóticos atípicos, siempre a dosis bajas. Hay que tener en mente que se ha descrito que los pacientes con DLB tienen un riesgo incluso mayor que los pacientes con EP, de acinesia grave o síndrome neuroléptico maligno. Los fármacos preferibles en este caso son la clozapina y la quetiapina, aunque en el caso del primero, debe vigilarse la serie blanca por el riesgo de agranulocitosis, además, hay que tener en cuenta que tiene una capacidad anticolinérgica no despreciable. Por lo que se refiere a la quetiapina, además del control del intervalo QT en el electrocardiograma (ECG), los datos disponibles, aunque escasos, sugieren que su eficacia es muy limitada. En la actualidad hay un ensayo en marcha para estudiar la seguridad

y la eficacia de la primavanserina en DLB. Este fármaco está autorizado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos para el control de la agitación en la demencia asociada a Parkinson. Una situación poco frecuente, pero que puede presentarse en la práctica clínica es la de pacientes con manifestación clínica alucinatoria asociada a limitaciones en los órganos de los sentidos (síndrome de Charles Bonnet) que habitualmente es benigna, pero que se vuelve resistente al tratamiento. En estos casos debe pensarse en una manifestación inicial de la DLB.



En series publicadas se ha comunicado que una cuarta parte de los pacientes diagnosticados de síndrome de Charles Bonnet, progresan a demencia, y la mayor parte de las veces, a DLB.

Las manifestaciones no cognitivas son habituales en los pacientes con DLB, en especial, el trastorno motor y los síntomas disautonómicos. El parkinsonismo asociado a la DLB suele ser simétrico, con poco temblor, y suele ser resistente al tratamiento con levodopa, aunque a veces puede haber respuestas parciales y puede ser recomendable realizar una prueba con dosis bajas, vigilando muy de cerca los efectos adversos, en particular, las alucinaciones y la ideación delirante. Un estudio reciente en fase 2 comunicó el efecto beneficioso de la zonisamida sobre la clínica motora y puede considerarse como opción fuera de ficha técnica en casos de no respuesta o intolerancia a la levodopa. Los síntomas disautonómicos se van a manifestar como intolerancia al calor o al frío, sudoración excesiva, impotencia y fluctuaciones en la tensión arterial. En concreto, la hipotensión ortostática y los síncope pueden ser muy alarmantes para los pacientes y su familia. Los pacientes con síntomas disautonómicos van a ser más sensibles a los efectos adversos de los IChE, que pueden favorecer los episodios de hipotensión. Las recomendaciones generales incluyen la elevación de la cabecera de la cama y el uso de medias de compresión. Si estas medidas no son eficaces puede recurrirse a mineralcorticoides como la fludrocortisona o agentes simpaticomiméticos como el midodrine. Lo adecuado es comenzar con dosis bajas y adecuar la posología a la respuesta clínica.

Tratamiento farmacológico de la demencia vascular

Las manifestaciones clínicas de la demencia vascular se superponen en la mayoría de los casos a las de la EA, si bien se ha comunicado una prevalencia aumentada de síntomas neuropsiquiátricos, en especial, de agitación, trastornos del sueño, depresión, apatía y comportamiento motor aberrante. También es más frecuente el afecto pseudobulbar. Hay que tener en cuenta que la copatología de tipo Alzheimer e incluso Lewy es muy frecuente en los pacientes con daño cerebrovascular. Dado que las manifestaciones cognitivas en la demencia vascular se han relacionado con el déficit colinérgico, se ha

estudiado el efecto de los IChE en estos pacientes, con unos resultados aun menos alentadores que en la EA (en torno a 2 puntos en relación al placebo en el ADAS-COG). Este limitado efecto en cognición no se acompaña de beneficios en los síntomas psicológicos y conductuales. Parece que en pacientes con demencia mixta EA con componente vascular, la galantamina podría aportar algún beneficio adicional. Aun así, ninguno de los tres IChE disponibles cuenta con la indicación para demencia vascular, y dada la posibilidad de efectos adversos importantes, en caso de prescribirse, debería hacerse con un seguimiento estrecho para documentar beneficios, si los hubiera, y hacer un seguimiento de los efectos adversos. Hoy en día, lo más recomendable en estos pacientes es el control estricto de los factores de riesgo vascular. Sí se cuenta con más evidencia para el tratamiento de la depresión post-ictus (DPI). Una situación que puede afectar a una tercera parte de los pacientes que han sufrido un evento vascular y que se asocia a un peor pronóstico. En este caso hay evidencias que apoyan la utilidad de los ISRS para el tratamiento, ya que se asocian a mejora en calidad de vida.



La utilización de IChE no dispone de evidencias sólidas para el tratamiento de la demencia vascular. Probablemente pueda hacerse un ensayo en casos en los que se sospeche copatología de tipo Alzheimer.

ESTRATEGIAS NO FARMACOLÓGICAS DE LA DEMENCIA

Bajo el epígrafe de *terapias no farmacológicas* (TNF) se agrupan una serie de intervenciones muy heterogéneas en su diseño, en sus objetivos y en la población diana, pero que en el deterioro cognitivo y la demencia se han utilizado con el doble objetivo de limitar el deterioro y la discapacidad y también mejorar la calidad de vida de los pacientes y de su entorno. En este ámbito se vienen desarrollando desde los años sesenta, aunque fue fundamentalmente a finales de la década de los noventa cuando surgió la necesidad de sistematizar y evaluar de forma rigurosa todas estas intervenciones. Hoy en día está establecido que las TNF deben estar basadas en el método científico y, por tanto, constituir intervenciones con resultados positivos predecibles. El *International Non-pharmacological Therapies Project* definió las TNF como una intervención no química, teóricamente sustentada, focalizada y replicable, realizada sobre la persona enferma o la persona cuidadora y potencialmente capaz de obtener un beneficio relevante.

En la [tabla 6.2-4](#) se clasifican las TNF en función del grado de recomendación y del sujeto diana de la intervención: el paciente o el cuidador.

Estrategias no farmacológicas para el deterioro cognitivo ligero o la enfermedad de Alzheimer prodrómica

El DCL y la EA prodrómica, aunque con diferencias en su definición dado que el concepto de EA prodrómica se basa

en biomarcadores y, por tanto, selecciona a aquellos sujetos con evidencia patológica de la EA, identifican grupos de personas en riesgo de evolucionar a demencia clínica. Hoy en día no hay evidencias que apoyen el uso de IChE en el DCL. Un ensayo con donepezilo y vitamina E comunicó una mejoría transitoria en las variables de cognición en el grupo tratado con donepezilo. Sin embargo, este efecto beneficioso desapareció al año de evolución y el riesgo de conversión a demencia fue similar en el grupo activo y en el grupo placebo. Se ha calculado que la prevalencia del DCL es cuantitativamente mayor que el de la demencia, por lo que intervenciones eficaces en este grupo que lograrán retrasar el declive de estos pacientes, aun cuando sus resultados fueran modestos, tendrían un impacto significativo, tanto sobre los propios pacientes como en el ámbito epidemiológico sobre las poblaciones. Los estudios epidemiológicos también han proyectado que el control efectivo de los factores modificables, asociados al riesgo de demencia podrían prevenir o retrasar hasta el 30 % de los casos. Con base en este conocimiento se han diseñado y evaluado intervenciones, unas, monocomponente, basadas en la administración de nutraceuticos o la promoción del ejercicio físico, y otras con una orientación multicomponente y que incluyen el control de factores de riesgo, como la hipertensión, la modificación de estilos de vida con programas de modificación de hábitos dietéticos y ejercicio físico, y el entrenamiento cognitivo, además de potenciar la interacción social de los participantes. Dentro del primer grupo, el estudio LipiDiDiet evaluó los beneficios de la administración de un suplemento nutricional, Fortasyn Connect, en la EA prodrómica. Fortasyn Connect incluye en su composición una combinación de vitaminas, minerales y ácidos grasos, aunque en su desarrollo teórico la hipótesis de trabajo fue que, a diferencia de otros suplementos, la administración conjunta de ácido docosahexanoico (DHA) y uridina monofosfato como cofactor podía revertir el déficit de este ácido graso en las membranas neuronales. Aunque el estudio LipiDiDiet no alcanzó significación en el criterio de valoración primario, sí mostró resultados a favor de Fortasyn Connect en las secundarias, concretamente en los dominios de atención, memoria y función ejecutiva, además de preservar el volumen hipocámpal como marcador biológico de la EA. Los programas de ejercicio físico también han demostrado ser beneficiosos en este grupo de pacientes. Un metaanálisis que revisó 46 ensayos que incluyeron un total de 5.099 participantes demostró beneficios en cognición global, memoria de trabajo, en lenguaje y en la reducción de síntomas conductuales. Evidencias previas basadas en estudios observacionales ya habían comunicado que en una cohorte de sujetos portadores de mutaciones causantes de EA familiar, aquellos que mantenían una actividad física regular presentaron un retraso significativo en la edad de debut clínico frente al grupo con escasa o nula actividad. Dentro de las intervenciones multicomponente, el citado estudio FINGER fue de los primeros que demostró que un programa de modificación de estilo de

Tabla 2.6-4. Agrupación de intervenciones no farmacológicas por grado de evidencia y sujeto diana de la intervención

Grado de recomendación	Persona enferma	Cuidador familiar	Cuidador profesional
A		Intervención multicomponente	
B	Estimulación cognitiva Entrenamiento AVD Musicoterapia Terapia conductual Ejercicio físico	Educación y asesoramiento Gestión de casos	Prevención de sujeciones
C	Ayudas externas Reminiscencia Validación Terapia de luz	Apoyo al cuidador Cuidados de respiro	

AVD: actividades de la vida diaria.

vida basado en la promoción de una dieta saludable y el ejercicio físico lograba mejorías en cognición en una población anciana con riesgo elevado de demencia. Otra intervención similar, *Train the brain study*, pero en este caso desarrollada en pacientes con diagnóstico de DCL y con una duración de 7 meses demostró beneficios en cognición y en marcadores biológicos como la perfusión en la formación parahipocámpal y la conservación del volumen de la sustancia gris. Otro estudio realizado, en este caso, sobre población de raza negra, comunicó hallazgos similares, lo que constituye una prueba de que el beneficio puede ser generalizable.

Estrategias para la rehabilitación funcional: retrasar la dependencia

El deterioro funcional que experimentan muchas personas con EA avanzada es mayor que el atribuible a la propia fase clínica de la enfermedad. Esta situación de «exceso de discapacidad», afecta de manera especial a personas institucionalizadas y puede definirse como la diferencia entre la capacidad funcional de la persona enferma y su capacidad potencial. En este sentido, hay constancia de que los medios pobres en estímulos junto con las actitudes excesivamente proteccionistas contribuyen al exceso de deterioro.

La mayor parte de las estrategias enfocadas a la limitación de la discapacidad se basan en la preservación relativa de memorias no dependientes del hipocampo, como la memoria de procedimiento. La memoria procedimental está implicada directamente en el aprendizaje y mantenimiento de los patrones motores. El reentrenamiento de los pacientes en las actividades de la vida diaria consiste fundamentalmente en la práctica y la repetición de las tareas. Los programas de este tipo se diseñan insistiendo en la práctica repetida de las habilidades que se quieren reforzar. Se ofrecen estímulos a través de múltiples canales sensoriales y se limita en lo posible la demanda cognitiva. Se ha demostrado que las actividades básicas son más susceptibles de recuperación que las instru-

mentales. Ejemplos de este tipo son la micción programada para reducir los episodios de incontinencia, o la ayuda gradual para recuperar la independencia para la alimentación.

Terapias no farmacológicas para el control de los síntomas conductuales

Programas no estructurados

La formación de los cuidadores en técnicas y estrategias para el abordaje de los pacientes con EA que faciliten el mantenimiento de la capacidad funcional de los pacientes y la convivencia diaria, además de evitar la aparición de conductas anómalas, ha demostrado su utilidad, tanto para mejorar la calidad de vida de los pacientes, como para disminuir el estrés de los cuidadores. **Véase una descripción más detallada en la videoclase.**

Programas estructurados

Programas de cuidados centrados en la persona

Los programas centrados en la persona colocan al paciente con demencia en el centro del diseño del plan de cuidados, de forma que lo que prima sea el respeto de sus deseos y necesidades como individuo. En el año 2009, el estudio *Caring for Aged Dementia Care Resident Study* (CADRES) demostró la eficacia tanto de un programa de cuidados centrados en la persona como parte de un protocolo de formación sobre el manejo de la agitación en enfermos institucionalizados.

Musicoterapia

La terapia con música consiste en el uso de la música o sus elementos (melodía, ritmo, armonía) por un terapeuta musical con el objetivo de estimular las capacidades cognitivas, emocionales o sociales. Las terapias con música pueden

aplicarse tanto de forma activa—sesiones de ejercicios con música, improvisación musical o tocar instrumentos— como pasiva, en la que se reproduce música ambiental como parte de otras actividades o en determinados momentos de día. La música permite el mantenimiento de una forma de comunicación, especialmente en pacientes con limitaciones en el lenguaje. Se ha demostrado que las regiones cerebrales relacionadas con la memoria musical se mantienen relativamente indemnes en la EA, y la receptividad musical puede conservarse hasta las fases avanzadas de la demencia. Además de la propia utilidad de la música, también puede implementarse en intervenciones multicomponente como una técnica asociada a los protocolos basados en la reminiscencia. De esta forma, melodías del pasado pueden evocar recuerdos y experiencias latentes en la memoria de los pacientes. Hasta ahora se han publicado seis revisiones sistemáticas sobre la utilidad de la música y se han demostrado efectos consistentes para el control de síntomas conductuales, en especial para los síntomas depresivos y la ansiedad, y de forma global, en las escalas de conducta. Sin embargo, no hay evidencia sólida que demuestre la utilidad de la música para el control de la agresividad y la agitación. Además, hay también dudas sobre el mantenimiento de los beneficios a largo plazo, principalmente una vez que ha finalizado la sesión con música.

Técnicas de manejo conductual

Las técnicas de manejo conductual incluyen una amplia variedad de intervenciones que incluyen, entre otras, el análisis funcional de determinadas conductas (las conductas emergen en respuesta a estímulos ambientales y, si se identifican, pueden modificarse), entrenamiento en rutinas, técnicas de relajación progresiva, entrenamiento en técnicas de comunicación, o estrategias de refuerzo de comportamientos deseables. Estas técnicas han sido evaluadas en ensayos clínicos y, aunque por su propia naturaleza las intervenciones no son homogéneas y hay cuestiones que aun no están claramente resueltas, como el mantenimiento del ciego, se considera que son eficaces para el control de los síntomas conductuales con un grado de evidencia B.

Otras técnicas no farmacológicas

Terapia de orientación a la realidad y reminiscencia

La *terapia de orientación a la realidad* (TOR) surgió como un método para mejorar la calidad de vida de las personas mayores confusas. Se fundamenta en la presentación de información rica en claves de orientación (el día, la hora, el tiempo atmosférico, etc.) para favorecer la comprensión del medio. La TOR puede administrarse de forma continua a lo largo de todo el día por parte de las personas cuidadoras, o en formatos de clases grupales. El beneficio esperado es una mejor integración del paciente con su entorno.

La *reminiscencia* o *terapia del recuerdo* parte del concepto psicoanalítico de «revisión de la vida», en el aspecto más asociado al conocimiento actual sobre la organización de la memoria. La base está en utilizar aquellos recuerdos más consolidados y a los que se puede acceder de forma independiente del hipocampo, para ofrecer claves vitales a los pacientes a partir de su propia biografía. Como técnica emplea el recuerdo verbal de experiencias pasadas con ayudas visuales, como la fotografía, o la música.

Snoezelen (estimulación multisensorial)

La estimulación multisensorial se desarrolló a partir de la idea de que los ambientes pobres en estímulos contribuían a la aparición de los trastornos de conducta. Estos programas combinan la relajación con la utilización de estímulos sensoriales, como luces, sonidos y superficies táctiles. Las sesiones se desarrollan en espacios diseñados en especial para este propósito y duran entre 30 y 60 minutos.

En la actualidad, lo más frecuente es que tanto las técnicas de TOR, como la reminiscencia o la terapia de estímulos sensoriales, junto con otras estrategias de tipo psicosocial y que favorecen el bienestar emocional de la persona enferma, se administren en forma de sesiones grupales que combinan unas y otras estrategias con la intención de favorecer la interacción entre los participantes y la empatía con los cuidadores. Globalmente, este tipo de programas se integran dentro de lo que se denomina estimulación cognitiva que tiene una doble diana, la cognitiva y la social.

Intervenciones sobre los cuidadores

Las familias son las responsables de la administración de la mayoría de los cuidados a las personas con demencia. Las personas cuidadoras tienen un riesgo elevado de sufrir problemas físicos, trastornos afectivos como la ansiedad y la depresión que conllevan aparejado un coste socioeconómico alto. Las situaciones de sobrecarga del cuidador se han identificado como uno de los principales predictores de institucionalización. La institucionalización, además del coste económico, que muchas veces recae casi exclusivamente sobre las familias, implica, muchas veces, sentimientos de culpa que viven como un fracaso personal y del colectivo familiar. La intervención sobre las familias, además de mejorar la situación anímica de la persona cuidadora, puede contribuir a la reducción del estrés, pero también de los costes económicos, tanto de los derivados de la atención médica, como de la reducción de los días perdidos de trabajo. Las intervenciones sobre los cuidadores son la acción psicosocial más eficaz para reducir la depresión en la persona responsable del cuidado. Se han realizado trabajos que demuestran que los programas de apoyo a las personas cuidadoras retrasan la institucionalización e incrementan la supervivencia. Las intervenciones sobre los cuidadores pueden mejorar la sensación subjetiva de

bienestar, la morbilidad psicológica, las habilidades y conocimientos, y pueden reducir la carga atribuible a los síntomas conductuales. El estudio de Brodaty *et al* de la aplicación de un programa sobre cuidadores en tres países diferentes comunicó un retraso en la institucionalización en el grupo de la intervención sobre el grupo control.

Las estrategias sobre el cuidador, además de la propia atención sobre su bienestar y la detección precoz de depresión, se han basado en las los siguientes factores:

- **Apoyo formativo al cuidador.** Provisión de información relacionada con la demencia y sus causas y sesiones grupales de apoyo que buscan la descarga o el refuerzo afectivo. Pueden citarse los grupos de autoayuda o las redes de cuidadores.
- **Educación y entrenamiento.** Formación en técnicas de tipo cognitivo-conductual dirigidas al manejo de la conducta del paciente y a la resolución de los problemas de la vida cotidiana.
- **Asesoramiento (*counselling*) y gestión de casos.** Se basa en la existencia de puntos de ayuda fácilmente accesibles, por ejemplo, de forma telefónica, a los que el cuidador puede recurrir cada vez que lo necesita y que están atendidos por personal experimentado en el cuidado de personas con demencia. En este sentido son muy ilustrativas las experiencias del grupo de Nueva York de la Dra. M. Mitelman, que ha logrado establecer redes de este tipo y que ha comunicado resultados beneficiosos de la intervención, tanto sobre los cuidadores como los pacientes.

Utilidad de la rehabilitación en los pacientes con afasia primaria progresiva

Bajo el término afasia primaria progresiva (APP) se agrupan tres cuadros principales bien caracterizados: la afasia primaria

no fluente, la afasia semántica y la afasia logopéica, junto con otros cuadros peor definidos y en los que suele dominar la anomia. En cualquier caso, lo cierto es que para muchos pacientes, la manifestación clínica de afasia va a ser un síntoma aislado durante periodos largos de su enfermedad antes de que se vean comprometidos otros dominios cognitivos y desemboquen en demencia. Por tanto, en todos estos casos, la limitación funcional del paciente vendrá impuesta por las dificultades de comunicación, por lo que potenciar todas las capacidades comunicativas se convierte en un objetivo principal del tratamiento. Esta situación de afasia como síntoma aislado durante muchos años es más frecuente en los casos de afasia progresiva no fluente, en los casos de afasia anómica, que puede preceder a la forma no fluente, y en casos de afasia logopéica, muchas veces como manifestación precoz de la EA. También hay que tener en cuenta que, en su evolución, algunos pacientes con afasia primaria progresiva, en particular, los de la forma no fluente, desarrollarán clínica motora y, lo más importante, disartria y disfagia, que también habrá que tener en cuenta. La evidencia disponible sugiere que tanto las terapias de base fonológica, como semántica, facilitan el mantenimiento del vocabulario, aunque es más cuestionable el tiempo que se mantiene este efecto. Otros estudios basados en comunicaciones aisladas o series de casos sugieren también beneficios de las terapias de refuerzo de acciones, que mejoran el almacén verbal. En cualquier caso, es recomendable remitir siempre al paciente con afasia a un servicio especializado en el que se pueda evaluar adecuadamente el déficit y diseñar una estrategia terapéutica individualizada con el objetivo de preservar la comunicación el mayor tiempo posible.

★ CONCLUSIONES

- El tratamiento sintomático de los pacientes con deterioro cognitivo y demencia requiere un diseño a largo plazo que será necesario ajustar conforme evoluciona la enfermedad. De esta forma, fármacos útiles en un momento dado pueden dejar de serlo en el futuro, y viceversa.
- La relación entre terapias farmacológicas y no farmacológicas no debe entenderse como dicotómica, en la mayor parte de los casos, la combinación de estrategias terapéuticas será la que tenga las mayores opciones de éxito. Hay que considerar siempre al cuidador principal, tanto como un objetivo del tratamiento como un colaborador imprescindible en la estrategia terapéutica.
- No hay que perder de vista la paciencia y hay que saber transmitirlo a los cuidadores. Las intervenciones casi nunca van a tener éxito en el corto plazo.
- Los episodios de descompensación y los cambios terapéuticos obligarán a revisiones más frecuentes.
- En otras fases, el paciente puede mantenerse en una situación de estabilidad que el terapeuta puede aprovechar para centrarse más en la información y la formación a los cuidadores.

BIBLIOGRAFÍA

- Armstrong, M. J. (2019). Lewy body dementias. *CONTINUUM Life-long Learning in Neurology*, 25(1), 128–146. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000685>
- Birks, J. S., Chong, L. Y., & Grimley Evans, J. (2015, September 22). Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Vol. 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001191.pub4>
- Birks, J., & Craig, D. (2006, January 25). Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Vol. 2006. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004746.pub2>
- Blanco-Silvente, L., Castells, X., Saez, M., Barceló, M. A., Garre-Olmo, J., Vilalta-Franch, J., & Capellà, D. (2017). Discontinuation, Efficacy, and Safety of Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis and Meta-Regression of 43 Randomized Clinical Trials Enrolling 16 106 Patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(7), 519–528. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx012>
- Blesa, R., Toriyama, K., Ueda, K., Knox, S., & Grossberg, G. (2018). Strategies for Continued Successful Treatment in Patients with Alzheimer's Disease: An Overview of Switching Between Pharmacological Agents. *Current Alzheimer Research*, 15(10), 964–974. <https://doi.org/10.2174/1567205015666180613112040>
- Cipriani, G., Lucetti, C., Nuti, A., & Danti, S. (2014). Wandering and dementia. *Psychogeriatrics*, 14(2), 135–142. <https://doi.org/10.1111/psyg.12044>
- Cohen-Mansfield, J. (2018). Non-pharmacological interventions for persons with dementia: What are they and how should they be studied? *International Psychogeriatrics*, 30(3), 281–283. <https://doi.org/10.1017/S104161021800039X>
- Consortium, B. (2017). Randomized trial on the effects of a combined physical/cognitive training in aged MCI subjects: the Train the Brain study. *Scientific Reports*, 7(January), 39471. <https://doi.org/10.1038/srep39471>
- Chakraborty, S., Lennon, J. C., Malkaram, S. A., Zeng, Y., Fisher, D. W., & Dong, H. (2019, June 21). Serotonergic system, cognition, and BPSD in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*, Vol. 704, pp. 36–44. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.03.050>
- Chen, Y. D., Zhang, J., Wang, Y., Yuan, J. L., & Hu, W. L. (2016). Efficacy of cholinesterase inhibitors in vascular dementia: An updated meta-analysis. *European Neurology*, 75(3–4), 132–141. <https://doi.org/10.1159/000444253>
- Deardorff, W. J., & Grossberg, G. T. (2019). Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 165). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64012-3.00002-2>
- Firbank, M., Kobeleva, X., Cherry, G., Killen, A., Gallagher, P., Burn, D. J., ... Taylor, J.-P. (n.d.). Neural Correlates of Attention-Executive Dysfunction in Lewy Body Dementia and Alzheimer's Disease. <https://doi.org/10.1002/hbm.23100>
- Gitlin, L. N., Kales, H. C., Lyketsos, C. G., & Plank Althouse Professor, E. (2012). Managing Behavioral Symptoms in Dementia Using Nonpharmacologic Approaches: An Overview. *JAMA*, 308, 2020–2029. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.36918>
- Haam, J., & Yakel, J. L. (2017). Cholinergic modulation of the hippocampal region and memory function. *Journal of Neurochemistry*, 142, 111–121. <https://doi.org/10.1111/jnc.14052>
- Hansen, R. A., Gartlehner, G., Webb, A. P., Morgan, L. C., Moore, C. G., & Jonas, D. E. (2008). Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Interventions in Aging*, 3(2), 211–225. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18686744>
- Hodes, J. F., Oakley, C. I., O'Keefe, J. H., Lu, P., Galvin, J. E., Saif, N., ... Isaacson, R. S. (2019). Alzheimer's "prevention" vs. "Risk reduction": Transcending semantics for clinical practice. *Frontiers in Neurology*, 10(JAN), 1–8. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01179>
- Howard, R., McShane, R., Lindesay, J., Ritchie, C., Baldwin, A., Barber, R., ... Phillips, P. (2012). Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine*, 366(10), 893–903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106668>
- Howes, L. G. (2014). Cardiovascular effects of drugs used to treat Alzheimer's disease. *Drug Safety*, 37(6), 391–395. <https://doi.org/10.1007/s40264-014-0161-z>
- Isaacson, R. S., Ganzer, C. A., Hristov, H., Hackett, K., Caesar, E., Cohen, R., ... Krikorian, R. (2018). The clinical practice of risk reduction for Alzheimer's disease: A precision medicine approach. *Alzheimer's and Dementia*, 14(12), 1663–1673. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.08.004>
- Kandimalla, R., Reddy, P. H., & Hemachandra Reddy, P. (2017). Therapeutics of Neurotransmitters in Alzheimer's Disease HHS Public Access. *J Alzheimers Dis*, 57(4), 1049–1069. <https://doi.org/10.3233/JAD-161118>
- Kudlicka, A., Martyr, A., Bahar-Fuchs, A., Woods, B., & Clare, L. (2019). Cognitive rehabilitation for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013388>
- Matsunaga, S., Kishi, T., & Iwata, N. (2015). Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(5), 1–11. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu115>
- Meyer, J. M., Cummings, M. A., Proctor, G., & Stahl, S. M. (2016). Psychopharmacology of Persistent Violence and Aggression. *Psychiatric Clinics of North America*, 39(4), 541–556. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.07.012>
- Miller, B., & Llibre Guerra, J. J. (2019). Frontotemporal dementia. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 165). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64012-3.00003-4>
- Murata, M., Odawara, T., Hasegawa, K., Iiyama, S., Nakamura, M., Tagawa, M., & Kosaka, K. (2018). Adjunct zonisamide to levodopa for DLB parkinsonism: A randomized double-blind phase 2 study. *Neurology*, 90(8), e664–e672. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005010>
- Rockwood, K., Mitnitski, A., Richard, M., Kurth, M., Kesslak, P., & Abushakra, S. (2015). Neuropsychiatric symptom clusters targeted for treatment at earlier versus later stages of dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 30(4), 357–367. <https://doi.org/10.1002/gps.4136>
- Sepehry AA, Lee PE, Hsiung GYR, Beattie BL, Jacova C. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors in Alzheimer's disease with Comorbid depression: A meta-analysis of depression and cognitive outcomes. *Drugs and Aging*, 2012;29(10):793–806.
- Smith, D., Lovell, J., Weller, C., Kennedy, B., Winbolt, M., Young, C., & Ibrahim, J. (2017). A systematic review of medication nonadherence in persons with dementia or cognitive impairment. *PLoS ONE*, 12(2), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170651>
- Tampi, R. R., Young, J. J., & Tampi, D. (2019). Behavioral symptomatology and psychopharmacology of Lewy body dementia. In *Handbook of Clinical Neurology* (1st ed., Vol. 165). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64012-3.00005-8>
- Van Der Linde, R. M., Denning, T., Matthews, F. E., & Brayne, C. (2014). Grouping of behavioural and psychological symptoms of dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 29(6), 562–568. <https://doi.org/10.1002/gps.4037>
- Volkmer, A., Rogalski, E., Henry, M., Taylor-Rubin, C., Ruggiero, L., Khayum, R., ... Rohrer, J. D. (2019). Speech and language therapy approaches to managing primary progressive aphasia. *Practical Neurology*, 1–9. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-001921>