

## DEMENCIAS: ABORDAJE TERAPÉUTICO DESDE ATENCIÓN PRIMARIA

La demencia es una patología que genera gran discapacidad y dependencia, que no sólo afecta al paciente sino también a los familiares, conllevando un coste social y sanitario muy elevado.

Su carácter crónico y el abordaje terapéutico que incluye la detección, el tratamiento y el seguimiento, le hace ser una patología muy presente en el ámbito de la Atención Primaria (AP).

La aparición en la última década de fármacos específicos para el tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer (EA), así como el interés socio-sanitario que suscita el conocimiento y manejo de las demencias, ha ocasionado un cambio en el tratamiento de estos pacientes, que creemos necesario abordar desde este boletín<sup>(1,2,3)</sup>.

**Cómo citar este boletín:** Comité Editorial de las Áreas 1, 2, 3, 5 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Demencias: abordaje terapéutico desde Atención Primaria. *Notas Farmacoter* 2008;15(2):3-8.

### INTRODUCCIÓN

Actualmente hay en el mundo alrededor de 600 millones de personas de 60 años o más, cifra que está previsto se duplique hacia el año 2025, llegando a los 2000 millones en el 2050. El envejecimiento de la población lleva acompañado un aumento de las enfermedades crónicas entre las que se encuentran las demencias en general y la EA en particular. En la actualidad y en el entorno de los países occidentales, la prevalencia de demencia para los mayores de 65 años es del 5-10%, y se duplica aproximadamente cada cuatro años hasta llegar a un 30% en la década de los 80 años.

En esta revisión abordaremos de forma general el tratamiento de las demencias, aunque haremos mención con mayor frecuencia a la EA por ser la más estudiada<sup>(1-3)</sup>.

### DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La demencia es un síndrome clínico plurietiológico caracterizado por un deterioro global de las funciones cognitivas, de carácter orgánico y que cursa sin alteración del nivel de conciencia. El deterioro cognitivo es adquirido, por lo general crónico y progresivo, y afecta a las capacidades funcionales del sujeto de manera suficiente como para interferir en sus actividades familiares, sociales o laborales habituales<sup>(1-4)</sup>.

Las manifestaciones clínicas se pueden clasificar en tres grupos:

### CONCLUSIONES:

- En el momento actual, no existe un tratamiento farmacológico para la demencia que sea curativo, por lo que la enfermedad debe abordarse de forma multidisciplinar, incluyendo tratamientos no farmacológicos y atención al cuidador del paciente.
- En el tratamiento del deterioro cognitivo, los IACE son los fármacos más estudiados. La evidencia disponible en la EA leve a moderada indica que retrasan levemente (al menos 6 meses) el progreso de la enfermedad y que su utilización debe ser reevaluada en función de la respuesta y de los efectos adversos. Memantina debe reservarse para la EA en fases moderadamente grave y grave.
- Aunque el tratamiento de elección de los trastornos conductuales lo constituyen los neurolépticos, su eficacia es reducida y sus efectos adversos importantes. Se tendrá en cuenta que tanto neurolépticos típicos como atípicos tienen problemas de seguridad y sólo se usarán el tiempo preciso hasta controlar los síntomas.
- El objetivo final del tratamiento de la demencia debe ir orientado a mejorar la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores. En este sentido se debería dar mayor formación a los profesionales de Atención Primaria, así como dotar de más recursos socio-sanitarios que apoyen este objetivo.

- **Síntomas cognitivos:** trastornos de memoria, afasia, desorientación, pérdida de la capacidad ejecutiva.
- **Síntomas psicológicos** (tristeza, euforia, irritabilidad, ansiedad, ideas delirantes, alucinaciones, cambios de personalidad) y **conductuales** (inquietud/agitación, trastornos del sueño, comportamientos repetitivos).
- **Síntomas funcionales:** incapacidad para realizar tareas complejas, dependencia para las actividades instrumentales y básicas de la vida diaria.

La etiología de la demencia es muy diversa y los criterios de clasificación más empleados en la actualidad hacen referencia tanto a las características clínicas del síndrome demencial como a su etiología.

- **Demencias degenerativas:** EA, Enfermedad de Parkinson.
- **Demencias secundarias:** Demencias vasculares.
- **Demencias combinadas o de etiología múltiple:** EA con enfermedad cerebrovascular asociada.

La que con mayor frecuencia se presenta en todo el mundo es la EA, que aproximadamente supone entre el 50 y el 60% de las demencias, seguida de la de causa vascular, con una prevalencia entre 15 y 25% (aunque algunas series se acercan al 40%) y la asociación entre ambas (6-15%).

Mención especial merece el **deterioro cognitivo ligero (DCL)** por ser motivo de consulta muy frecuente. Se define como una situación clínica de deterioro cognitivo (fallos cognitivos sobre

todo de memoria) que no llega a ser demencia, en pacientes que no pueden ser considerados normales<sup>(1)</sup>. En estos casos, no está indicada la administración de fármacos para la demencia.

## ABORDAJE TERAPÉUTICO

### • TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Se considera el primer escalón del tratamiento y aunque puede ser complementario al tratamiento farmacológico, en ningún caso puede sustituirlo. A pesar de que muchas de las medidas no farmacológicas vienen aplicándose desde hace décadas, no existen estudios bien diseñados que avalen cuáles son las más eficaces y en la mayoría de los casos se aplican de forma no sistematizada ni estructurada<sup>(1)</sup>. Recientemente se ha publicado un ensayo clínico adecuado, desde el punto de vista metodológico, llevado a cabo en residencias de pacientes con demencia, en el que se entrena al personal de enfermería para que se les apliquen a estos pacientes medidas no farmacológicas: ayuda a orientarse en domicilio, recuerdo del pasado, implicación de los cuidadores, etc. Dichas medidas han demostrado reducir el número de pacientes que tomaban neurolépticos para el control de los síntomas conductuales<sup>(5)</sup>.

Aunque son necesarios más estudios que permitan determinar la eficacia de estas intervenciones y consecuentemente aconsejar su aplicación de forma generalizada, sería de gran utilidad impartir formación a médicos y enfermeras de AP, con el fin de que ellos a su vez pudiesen apoyar a los cuidadores de estos pacientes.

A continuación se detallan una serie de intervenciones dirigidas fundamentalmente a la mejora y mantenimiento de la función cognitiva, sensorial y ocupacional del paciente, así como algunas recomendaciones prácticas, que pueden ser útiles en el abordaje del paciente desde AP<sup>(6)</sup>.

#### Intervenciones sobre el entorno

- Favorecer la orientación temporal, manteniendo una rutina y horarios de comida, baño, paseo.
- Adaptación cognitiva del domicilio, señalizando habitaciones, organizando armarios.
- Adaptación sensorial del medio físico, favoreciendo un ambiente agradable, evitando el exceso de muebles, reducción de ruidos.
- Medidas de seguridad para prevenir caídas y accidentes, evitar la ocultación de objetos o prevenir el riesgo de extravío del paciente.

#### Intervenciones sobre el enfermo

Intervenciones cognitivas dirigidas a estimular las capacidades mentales, disminuir la desorientación y mejorar el rendimiento cognitivo y funcional del paciente. Se relacionan algunas de ellas.

- Terapia de orientación a la realidad en el tiempo, espacio y persona.
- Reminiscencia: consistente en reactivar el pasado personal del paciente para mantener su propia identidad y reforzar su autoestima.
- Estimulación de la memoria y estimulación cognitiva múltiple: útiles en fases tempranas de la enfermedad, para mejorar la memoria, el lenguaje, la concentración, orientación.

- Musicoterapia, estimulación física y realización de actividades.

#### Intervenciones sobre la familia y el cuidador

Incluyen apoyo emocional al cuidador y familia, información sobre la enfermedad, desarrollo de habilidades frente a los problemas derivados del cuidado: técnicas de relajación para superar la ansiedad, aumentar las actividades placenteras.

### • TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Hasta la fecha no existe tratamiento curativo para las demencias, exceptuando un pequeño número de demencias secundarias (1-3% del total). Esto es debido a que su etiología es desconocida y por tanto no existen tratamientos etiopatogénicos. Sólo disponemos de algunos fármacos que son útiles para el tratamiento sintomático y que consiguen mantener el estado funcional del paciente y retrasar su deterioro cognitivo<sup>(1,2,7)</sup>.

En la actualidad se están investigando un gran número de fármacos para el tratamiento de la demencia, sobre todo en relación a la EA.

Debido a la importancia de los trastornos conductuales y psiquiátricos en esta enfermedad, se hará mención no sólo al tratamiento farmacológico de los síntomas de deterioro cognitivo, sino también al tratamiento de los síntomas no cognitivos de carácter psicológico y conductual.

#### a) Tratamiento de los síntomas cognitivos

Los pacientes con EA presentan un déficit de acetilcolina en la neurotransmisión, por lo que se vienen desarrollando desde el año 1993 fármacos cuyo mecanismo de acción se basa en aumentar la cantidad disponible de este neurotransmisor en las sinapsis neuronales.

En este sentido, en 1993 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó en Estados Unidos la tacrina, el primer fármaco específico para la EA y que fue retirado del mercado en el año 2005 debido a efectos adversos graves (elevación de transaminasas hepáticas y alteraciones digestivas). Posteriormente se han aprobado 4 fármacos más. **Donepezilo**, **rivastigmina** y **galantamina**, que son inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE), es decir con acción colinérgica<sup>(8)</sup>. Y el último comercializado es **memantina**, que presenta un mecanismo de acción diferente por ser un antagonista no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutamato. Bloquea los receptores NMDA, reduciendo los efectos de los niveles tóxicos de este neurotransmisor, que se encuentran elevados en los pacientes con EA<sup>(8)</sup>.

Todos ellos son de Diagnóstico Hospitalario, lo que significa que la indicación debe ser hecha en Atención Especializada. La continuidad del tratamiento la lleva a cabo el médico de familia, por lo que es necesario que conozca todos los aspectos de estos fármacos.

Los fármacos que se van a analizar a continuación deben ser considerados como agentes paliativos cuya utilidad y eficacia son muy limitadas. No existe evidencia científica suficiente para su utilización generalizada<sup>(1,2,7)</sup>.

#### Inhibidores de la acetil colinesterasa (IACE)

**Donepezilo** y **galantamina** están indicados en el tratamiento sintomático de la EA de leve a moderadamente grave. **Rivastigmina**, además de esta indicación, tiene aprobado

recientemente el tratamiento sintomático de la demencia leve a moderadamente grave en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática<sup>(8)</sup>.

Con respecto a su eficacia, en tres recientes revisiones sistemáticas los IACE se muestran eficaces para la EA leve a moderada, pero sólo consiguen retrasar levemente (al menos 6 meses) el deterioro cognitivo del enfermo. Se asocian a una reducción de los problemas funcionales de estos pacientes y no existen diferencias entre ellos en cuanto a eficacia<sup>(9-11)</sup>.

Antes de instaurar tratamiento con estos fármacos se debe tener en cuenta que:

- No todos los pacientes responden de la misma forma a estos medicamentos.
- No se puede predecir qué pacientes se beneficiarán del tratamiento ni cuánto tiempo durará esta mejoría.
- No se conoce con exactitud la duración óptima del tratamiento.
- Se debe reevaluar periódicamente la necesidad de mantenerlo o retirarlo en caso de no ser evidente el beneficio terapéutico.

Aunque con una incidencia diferente, todos ellos comparten efectos adversos que es necesario tener en cuenta al instaurar el tratamiento. En algunos casos desaparecen o se minimizan con el incremento gradual de las dosis, pero en otros dan lugar al abandono del tratamiento (alteraciones de la marcha, síntomas parkinsonianos) o es necesario tratarlos (domperidona para las náuseas y vómitos), ya que son dosis dependientes<sup>(12)</sup>.

Las principales características de estos fármacos se recogen en la **tabla 1**.

### Donepezilo

El tratamiento se inicia con 5 mg/día por vía oral, en una sola dosis administrada inmediatamente antes de acostarse. Esta dosis se debe mantener durante al menos un mes, con el fin de permitir evaluar las primeras respuestas clínicas al tratamiento y que se alcancen las concentraciones del estado estable. Tras la evaluación clínica del tratamiento, la dosis puede incrementarse hasta 10 mg/día, administrados de la misma forma<sup>(8)</sup>.

Ofrece algunas ventajas con respecto a otros IACE como su mejor tolerancia, la escalada de dosis es más sencilla que con los otros y la comodidad posológica. Presenta los efectos secundarios típicamente colinérgicos a nivel gastrointestinal (causantes de la mayor parte de los abandonos terapéuticos), sobre todo a la dosis de 10 mg/día. Al ser su metabolismo hepático, es preciso tener en cuenta las interacciones con otros fármacos<sup>(8)</sup>.

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo en EA grave, en el que se concluye que podría mejorar ciertos aspectos cognitivos y funcionales de la enfermedad<sup>(13)</sup>.

### Rivastigmina

Su eficacia es similar al resto y depende de la dosis (máxima 12 mg/24 h). Requiere un incremento gradual y lento, ya que suele presentar problemas de intolerancia; la dosis inicial es de 1,5 mg/12 h y si se tolera después de como mínimo dos semanas, puede incrementarse a 3 mg/12 h. Los posteriores aumentos deben estar basados en la buena tolerancia de las dosis previamente administradas y sólo deben ser contemplados tras un mínimo de 2 semanas de tratamiento con la dosis precedente<sup>(8)</sup>.

Su metabolismo es extrahepático, lo que hace poco probable que presente interacciones farmacocinéticas. Al tener aprobada su utilización en demencia asociada a enfermedad de Parkinson idiopática, habrá que estar especialmente atentos a la aparición de un agravamiento de los síntomas parkinsonianos, en cuyo caso se debe valorar la continuidad del tratamiento<sup>(12)</sup>.

### Galantamina

Su eficacia es también modesta como la del resto de IACE y requiere escalada de dosis lenta para evitar efectos adversos. La dosis de inicio recomendada es de 4 mg/12 h durante 4 semanas y la dosis de mantenimiento inicial es de 8 mg/12 h, que se debe mantener durante 4 semanas como mínimo. Para llegar a la dosis máxima de mantenimiento (12 mg/12 h) debe valorarse de forma individualizada el beneficio clínico y la tolerabilidad. Al ser su metabolismo hepático, es preciso tener en cuenta las interacciones con otros fármacos<sup>(8)</sup>.

En el año 2005 fue motivo de revisión, ya que los resultados preliminares de dos ensayos clínicos en pacientes con deterioro cognitivo leve parecían indicar un incremento de mortalidad de origen cardiovascular en los pacientes que tomaban el fármaco en relación con el grupo placebo<sup>(14)</sup>. Esta circunstancia dio lugar a recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en el tratamiento con galantamina:

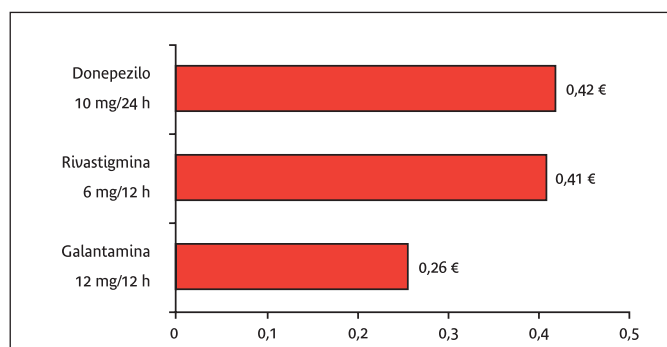
- Galantamina (Reminyl®) no está autorizada para su uso en pacientes con deterioro cognitivo u otras alteraciones cognitivas diferentes a la demencia de tipo Alzheimer, por lo que no debe de ser utilizado como tratamiento en este tipo de pacientes.
- El uso de galantamina en pacientes con demencia de tipo Alzheimer debe de realizarse de acuerdo a las condiciones establecidas en la ficha técnica de la especialidad, realizándose un seguimiento regular del paciente con objeto de evaluar la eficacia del tratamiento y la aparición de posibles reacciones adversas.
- En el caso de que la eficacia obtenida sea incierta o la situación del paciente empeore, se recomienda suspender el tratamiento.

### Antagonistas no competitivos de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)

La **memantina** es el fármaco de comercialización más reciente y el único que está autorizado para el tratamiento de la EA, en sus formas moderadamente graves a graves<sup>(8)</sup>. Los ensayos indican que presenta un efecto beneficioso modesto a los 6 meses de tratamiento en estas formas de la enfermedad. En los pacientes con demencia leve a moderada, el efecto beneficioso también es escaso<sup>(15)</sup>.

La tolerancia a la memantina es buena, aunque también requiere escalada de dosis. La dosis inicial es de 5 mg/24 h, pudiendo incrementarse en otros 5 mg/24 h en intervalos semanales hasta un máximo de 20 mg/día y siempre bajo supervisión médica y monitorización, pudiendo administrarse con o sin alimento. Se debe ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal moderada (en grave todavía no hay datos). Presenta múltiples interacciones. Su administración concomitante con otros IACE no está contraindicada y en la actualidad se sigue ensayando esta asociación. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, ha mostrado una mayor eficacia en la fase moderada y severa de la EA cuando se asocian memantina y donepezilo, aunque se precisan más estudios que confirmen estos resultados<sup>(16)</sup>.

**Gráfica 1. Coste/día de los IACE (dosis máximas de mantenimiento).**



Fuente: BOT. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <http://www.portalfarma.com> (acceso: diciembre 2007).

## Otros fármacos en estudio

### Vitamina E

La evidencia actual acerca de su eficacia en el tratamiento de pacientes con EA es insuficiente, por lo que para determinar su posible beneficio se deben hacer más estudios<sup>(17)</sup>. En un reciente trabajo se concluye que ofrece serias dudas en cuanto a su eficacia para detener la progresión de la EA<sup>(18)</sup>.

### Ginkgo biloba

Es un fármaco muy prescrito para el tratamiento de las demencias a pesar de no tener aprobada esta indicación. No existen pruebas convincentes de que sea eficaz en estas patologías ni en el deterioro cognitivo. Puede interactuar con diuréticos tiazídicos, aspirina y trazodona<sup>(7,19)</sup>.

## b) Tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos

Los problemas conductuales que acompañan a la demencia se conocen desde antiguo y son de frecuente aparición en la evolución clínica de la enfermedad. Se estima que al menos el 90% de los pacientes con demencia desarrollan trastornos de conducta<sup>(1,2,4,7)</sup>.

El tratamiento farmacológico de estos trastornos tiene por objeto:

- Mejorar la calidad de vida del enfermo y evitar complicaciones propias de la evolución natural de la enfermedad.
- Evitar la sobrecarga familiar y retrasar el ingreso precoz en residencias, donde estos síntomas aparecen con mayor frecuencia.

Antes de iniciar el tratamiento sintomático de estas alteraciones, debe descartarse la existencia de patología orgánica subyacente (infecciones respiratorias, urinarias, dolor), así como tener en cuenta si ha habido incorporación de nuevos fármacos (interacciones, cambio de dosis, retirada).

Los síntomas que requieren tratamiento farmacológico se pueden agrupar en:

- Trastornos afectivos, como la depresión, la ansiedad.
- Trastornos del pensamiento y de la conducta, psicosis, alucinaciones, agitación, agresividad.
- Trastornos del sueño.

Como norma general, se iniciará tratamiento farmacológico cuando sea estrictamente necesario, valorando el carácter fluctuante de los síntomas y teniendo en cuenta interacciones, efectos secundarios y polifarmacia. Estos tratamientos se deben combinar con terapias no farmacológicas y reevaluar periódicamente la posibilidad de interrupción de los mismos. También se debe tener en cuenta que muchos de estos fármacos que se usan de forma habitual no tienen probada su eficacia en estas situaciones.

tuante de los síntomas y teniendo en cuenta interacciones, efectos secundarios y polifarmacia. Estos tratamientos se deben combinar con terapias no farmacológicas y reevaluar periódicamente la posibilidad de interrupción de los mismos. También se debe tener en cuenta que muchos de estos fármacos que se usan de forma habitual no tienen probada su eficacia en estas situaciones.

### Depresión<sup>(2,7)</sup>

Se sabe que el síndrome depresivo está presente en el 20-50% de los pacientes con demencia en las fases iniciales. Hay muchos síntomas que son compartidos entre depresión y demencia haciendo difícil el diagnóstico. Considerando todo esto y teniendo en cuenta que la depresión puede complicar la demencia añadiendo un deterioro en la calidad de vida al paciente, la mayoría de las guías recomiendan instaurar tratamiento antidepresivo aunque no se cumplan criterios diagnósticos estrictos.

Asimismo se señalan a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como antidepresivos de elección: fluoxetina, paroxetina, sertralina y citalopram. Existen pocos estudios comparativos que nos permitan establecer el de primera elección en esta patología, por lo que tendremos en consideración los efectos secundarios y las interacciones. En algunas guías se propone el uso de trazodona para pacientes con síntomas depresivos y demencia asociada a agitación.

Están contraindicados los antidepresivos tricíclicos por sus efectos anticolinérgicos, cardiotóxicos y ortostáticos.

El tratamiento deberá empezarse con dosis bajas (las dosis máximas en ancianos son menores), mantenerse durante 3 meses y prolongarse, si hay respuesta terapéutica, al menos 6-12 meses.

### Ansiedad

Es poco frecuente que la ansiedad se presente como síntoma aislado en los pacientes con demencia. Habitualmente se asocia a cuadros depresivos y de agitación, por lo que debe ser tratada con antidepresivos o antipsicóticos, ambos sedativos.

En aquellos casos en los que aparezca de forma aislada (acontecimiento estresante), pueden utilizarse benzodiazepinas de vida media corta (lorazepam, oxazepam), siempre a la menor dosis posible y durante poco tiempo ya que numerosos estudios demuestran que pueden provocar deterioro agudo del estado cognitivo<sup>(1,2)</sup>.

### Trastornos psicóticos y alteraciones de la conducta

Suelen estar presentes en el 50% de los pacientes, sobre todo en las fases más avanzadas de la enfermedad. Producen un deterioro importante de la calidad de vida del paciente y de sus cuidadores, y con frecuencia son motivo de urgencia médica.

Los síntomas psicóticos (paranoia, delirio, alucinaciones) son menos frecuentes que las alteraciones de la conducta, pero producen disconfort en el enfermo y pueden generar violencia. Las alteraciones de la conducta suelen manifestarse en forma de agitación, agresividad, hiperactividad, desinhibición...

Los neurolepticos son los fármacos más estudiados en este tipo de trastornos y constituyen el tratamiento de elección. Dentro de este grupo tenemos los antipsicóticos típicos (haloperidol, clorpromazina) y los atípicos (risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona).

Tabla 1. Características de los fármacos utilizados en la EA.

	Donepezilo	Rivastigmina	Galantamina	Memantina
<b>Marca comercial</b>	Aricept®	Exelon®, rometax®	Reminyl®	Axura®, Ebixa®
<b>Dosis inicial</b> <b>Dosis mantenimiento</b>	5 mg/24 h 10 mg/24 h	1,5 mg/12 h 4,5-6 mg/12 h	4 mg/12 h 8-12 mg/12 h	5 mg/24 h 10 mg/24 h
<b>Efectos adversos</b>	Náuseas (11%) Diarrea (10%) Vómitos (5%) Mareos (8%)	Náuseas (47%) Diarrea (19%) Vómitos (31%) Mareos (21%)	Náuseas (24%) Diarrea (9%) Vómitos (13%) Mareos (9%)	Alucinaciones, confusión, vértigo, cefalea, fatiga (1-10%), agitación (9%)
<b>Precauciones</b>	Asma/EPOC, ulcus gastroduodenal activo, enfermedad del seno, alteraciones de la conducción cardíaca supraventricular, retención urinaria			Insuficiencia renal moderada, epilepsia, IC III-IV, IAM reciente
<b>Interacciones</b>	Ketoconazol, itraconazol, fluoxetina, fenitoína, carbamazepina, alcohol, betabloqueantes	Poco probables	Ketoconazol, itraconazol, fluoxetina, fenitoína, carbamazepina, alcohol, betabloqueantes	Aumento efectos L-dopa, agonistas dopaminérgicos y anticolinérgicos. Reducción efectos barbitúricos y neurolépticos. Riesgo de psicosis con dextrometorfano, amantadina, fenitoína
<b>Observaciones</b>	Tras la interrupción del tratamiento se ha observado una reducción gradual de los efectos beneficiosos y no hay evidencia de un efecto rebote.	Administrar con las comidas.  Si se interrumpe el tratamiento varios días, reiniciar con dosis de 1,5 mg/12 h.	Administrar con las comidas.  Si aparecen efectos adversos gastrointestinales con dosis de mantenimiento, reducir dosis a la anterior bien tolerada.	Los factores que aumenten pH urinario pueden requerir control riguroso del paciente.

Desde el año 2004 se viene desarrollando una gran polémica sobre la **seguridad** de unos y otros<sup>(20)</sup>. En el caso de los atípicos, los resultados de ensayos clínicos en pacientes con demencia mostraron un incremento de la mortalidad (olanzapina) y del riesgo de accidente cerebrovascular (olanzapina y risperidona) con respecto a los grupos placebo. Ello fue motivo de revisión por parte de las autoridades sanitarias, así como de grupos de expertos, concluyéndose que:

- **Olanzapina:** no está autorizada para el tratamiento de psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia y por lo tanto, no debe utilizarse en este grupo de pacientes.
- **Risperidona:** se considera suficientemente probado que aumenta el riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes ancianos con demencia, concluyendo que el balance beneficio-riesgo en este tipo de pacientes sólo es favorable en el tratamiento sintomático de episodios graves de agresividad o cuadros psicóticos severos que no respondan a otras medidas y para los que se hayan descartado otras etiologías, manteniendo el tratamiento durante el menor tiempo posible.
- Con respecto a los **antipsicóticos típicos:** los datos disponibles hasta la fecha, aunque cada vez van siendo más abundantes, aún son limitados y no permiten descartar o confirmar diferencias con risperidona u olanzapina en relación con el aumento de riesgo de mortalidad, accidente cerebrovascular, ni de otros efectos adversos. Un estudio de cohortes retrospectivo llevado a cabo en EEUU para aclarar la alarma surgida, sugirió que los antipsicóticos convencionales podrían ser tan inseguros como los atípicos<sup>(21)</sup>.

Estudios recientemente publicados refuerzan los datos ya existentes: la tasa de mortalidad es mayor en los grupos de pacientes que toman antipsicóticos y los neurolépticos clásicos (haloperidol) presentan riesgos parecidos a los atípicos<sup>(22,23)</sup>.

En cuanto a la **eficacia**, la evidencia sugiere que los antipsicóticos atípicos risperidona y olanzapina, son útiles para reducir la agresividad; risperidona reduce la psicosis, y ambas se asocian con eventos adversos graves cerebrovasculares y síntomas extra-piramidales, por lo que no deben usarse de forma sistemática<sup>(24)</sup>. Se siguen llevando a cabo ensayos que indican que el balance beneficio-riesgo de estos fármacos es desfavorable<sup>(25)</sup>.

Con respecto al haloperidol, la evidencia disponible indica que su eficacia para tratar las manifestaciones de agitación en la demencia es escasa y le adjudica algún beneficio en los episodios de agresión. Por ello, se recomienda no usarlo de forma sistemática en este tipo de pacientes<sup>(26,27)</sup>.

Como normas generales, en la utilización de **antipsicóticos:**

- No deben usarse más que el tiempo preciso para controlar los síntomas debido a sus efectos adversos documentados.
- Los neurolépticos atípicos presentan menos efectos parkinsonianos, siempre que se usen a dosis bajas.
- Los neurolépticos típicos presentan efectos extrapiramidales (haloperidol) y anticolinérgicos.
- El fármaco debe seleccionarse en función del paciente.

Además de los antipsicóticos, otros grupos de fármacos están siendo estudiados en el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos de las demencias: antidepresivos, anticonvulsivantes (carbamazepina, valproato), tranquilizantes. De todos ellos los que parecen presentar alguna eficacia son los IACE, que se siguen ensayando en la actualidad en esta indicación<sup>(27)</sup>.

### Trastornos del sueño

Antes de iniciar tratamiento con fármacos para los trastornos del sueño, se deben agotar las medidas no farmacológicas (higiene de sueño). Si éstas fallan se utilizarán fármacos, aten-

diendo en la elección a la presencia de síntomas asociados (psicosis, depresión) y teniendo en cuenta que la evidencia disponible en cuanto a su utilización en demencia es muy limitada y no existen estudios específicos.

El empleo de benzodiazepinas no ha sido estudiado en el anciano con demencia. En caso de utilizarlas para ocasiones puntuales, se elegirán las de vida media corta o intermedia (lorazepam, lormetazepam, oxazepam) a la dosis mínima eficaz, ya que las de semivida larga se asocian a una mayor incidencia de sedación diurna y empeoramiento del rendimiento

cognitivo. El zolpidem suele proponerse como tratamiento de segunda elección.

También se usan antipsicóticos a dosis bajas teniendo en cuenta que pueden producir sedación diurna. Si el paciente está deprimido, se puede usar trazodona.

Junto con el insomnio también aparecen trastornos del ritmo sueño/vigilia. En estos casos se puede usar clometiazol, oxazepam, antipsicóticos o antidepresivos, ambos que produzcan sedación<sup>(1,2,7)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Trabajo de Demencias de la semFYC. Demencias desde la Atención Primaria. Barcelona: Semfyc ediciones; 2005.
2. Servicio Canario de Salud. Guía de Práctica Clínica de la Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Consejería de Sanidad. Gobierno de Canarias. 2003. Disponible en: <http://www.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/menuestru/index.jsp/>
3. Sociedad Española de Psicogeriatría. Consenso Español sobre Demencias. 2ª ed. Barcelona: SANED; 2005. p.3-29.
4. National Institute for Health and Clinical excellence (NICE). Dementia; November 2006.
5. Fossey J, Ballard C, Juszczak E, James I, Alder N, Jacoby R, Howard R. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial. *BMJ* 2006;332:756-761.
6. Fernández MC, Garrido A. En: Semfyc, eds. Demencias desde la Atención Primaria. Barcelona:Semfyc; 2005.
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of patients with dementia. A National Clinical Guideline, 2006.
8. Fichas Técnicas de Aricept®, Exelon®, Prometax®, Reminyl®, Axura® y Ebixa®. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
9. Birks J. Inhibidores de la colinesterasa para la enfermedad de Alzheimer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2007. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
10. Takeda A, Loveman E, Clegg A, Kirby J, Picot E, Payne E et al. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamina on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 17-28.
11. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, Van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005; 331:321-327.
12. Anónimo. Anticholinérgicos: tremblements et aggravation de symptômes parkinsoniens. *Rev Prescrire* 2006; 26(278): 824-826.
13. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Batsman S, Wetterholm AL et al. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006; 367:1057-65.
14. AEMPS. Galantamina (Reminyl®): incremento de la mortalidad en pacientes con deterioro cognitivo leve. Datos preliminares de dos ensayos clínicos. Nota informativa 2005/02 (26/01/2005). Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>.
15. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantina para la demencia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2007. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
16. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 317-24.
17. Tabet N, Birks J, Grimley Evans J. Vitamina E para la enfermedad de Alzheimer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 4, 2007. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
18. Petersen R, Thomas R, Grundman M. Vitamin E and Donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005;352.
19. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba para el deterioro cognitivo y la demencia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 4, 2007. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
20. AEMPS. Nuevos datos de seguridad sobre los antipsicóticos olanzapina y risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia. Nota informativa 2004/03 (9/3/2004). Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>.
21. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005; 353 (22): 2335-41.
22. Anónimo. Neuroleptics could cause early death in Alzheimer's patients. *Scrip* 2007;3249/50:31.
23. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K et al. Antipsychotic Drug Use and Mortality in Older Adults with Dementia. *Ann Intern Med* 2007;146:775-86.
24. Ballard C, Waite J. Efectividad de los fármacos antipsicóticos atípicos para el tratamiento de la agresividad y la psicosis en la enfermedad de Alzheimer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2007. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
25. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006; 355(15):1525-38.
26. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol para la agitación en la demencia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 2, 2007. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
27. Sink K, Holden K, Yaffe K. Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric symptoms of dementia. A review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596-608.

**COMITÉ EDITORIAL:** Almodóvar M<sup>a</sup> J, Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Aylón R, Domínguez A, García C, Martínez H, Mateo C, Morera T, Pérez A, Saiz LC, Sevillano M<sup>a</sup> L, Siguín R.

**EDITA:** Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3, 5 y 7.  
**ISSN: 1575-5487 – Depósito Legal: M.16.281-1999**

**CORRESPONDENCIA:** Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria del Área 2. C/ O'Donnell 55, 5ª Planta, 28009 Madrid. Tfno.: 91 557 60 32.  
[farmac.gapm02@salud.madrid.org](mailto:farmac.gapm02@salud.madrid.org)

**DISPONIBLE EN:** Internet (<http://www.madrid.org>; <http://www.infodoctor.org/notas>), en la Intranet del Servicio Madrileño de Salud (<http://intranet.salud.madrid.org>) y de la Consejería de Sanidad y Consumo (<http://saluda.salud.madrid.org>)

Miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Fármacos:

