

Psicogeriatría 2006-2007

Pedro José Regalado^a, Pilar Azpiazu^a y Joaquín Pujol^b

^aÁrea de Psicogeriatría. CASM Benito Menni. Sant Boi de Llobregat. Barcelona. España.

^bUnitat de Psiquiatria Geriàtrica. Institut Clínic de Neurociències. Hospital Clínic Universitari. Barcelona. España.

Iniciamos esta sección de revisión bibliográfica de las principales novedades en el área de psicogeriatría con la ilusión de contribuir al conocimiento de los avances que se van produciendo en esta área tan importante para la correcta asistencia del paciente geriátrico. Como en toda selección, es inevitable haber dejado en el tintero el comentario de otros artículos que podrían considerarse igual de relevantes, por lo que pedimos al lector la comprensión de los sacrificios que toda selección requiere. Hemos traído a estas páginas las principales revisiones Cochrane sobre psicogeriatría, la novedad del primer anticolinesterásico por vía distinta de la oral, el efecto de las benzodiacepinas en la función cognitiva, el papel del ejercicio físico en la prevención de la demencia, el importante papel del cuidador en la expresión clínica de la demencia y el controvertido estudio CATIE-AD.

Bierman EJ, Comijs HC, Gundy CM, Sonneberg C, Jonker C, Beekman AT. *The effect of chronic benzodiazepine use on cognitive functioning in older persons: good, bad or indifferent?* *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:1194-200.

Basándose en la muestra del estudio longitudinal poblacional LASA (Longitudinal Aging Study Amsterdam), los autores miden el funcionamiento cognitivo general, la velocidad de procesamiento de la información y la memoria episódica con pruebas estandarizadas en los pacientes que toman benzodiacepinas de forma crónica, siguiéndolos a lo largo de 6 años y medio (número inicial = 2.105; número final = 1.351; edad media final = 75,6 años). Tras ajustar por distintos factores de confusión (sociodemográficos, salud física, consumo de alcohol, síntomas ansiosos), encuentran un efecto negativo, aunque discreto, en el funcionamiento cognitivo relacionado con la dosis y con la duración (dosis acumulativa) de la exposición a benzodiacepinas. Pese a que la influencia negativa es débil, el principal sesgo potencial del trabajo radica en la pérdida de individuos a lo largo del estudio, más probable en pacientes frágiles, a su vez más propensos a la ingesta de benzodiacepinas; por tanto, es muy probable que este trabajo subestime los efectos de estos fármacos, lo que da más

valor a sus hallazgos. Este trabajo apoya la hipótesis de que el uso continuado de benzodiacepinas en ancianos puede influir negativamente en el rendimiento cognitivo.

Sink KM, Covinsky KE, Barnes DE, Newcomer RJ, Yaffe K. *Caregiver characteristics are associated with neuropsychiatric symptoms of dementia*. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54:796-803.

El objetivo de este estudio es establecer si determinadas características del cuidador del paciente con demencia se asocian de manera independiente a los síntomas conductuales que suelen presentar estos pacientes durante su evolución.

Se estudió una muestra de 5.788 parejas paciente-cuidador, aprovechando los datos obtenidos en el estudio Medicare Alzheimer's Disease Demonstration and Evaluation (MADDE), estudio de intervención multicéntrico destinado a disminuir la depresión y la sobrecarga de los cuidadores de los pacientes con demencia residentes en la comunidad. Estas parejas paciente-cuidador fueron reclutadas en 8 localizaciones de Estados Unidos y cada una de ellas fue entrevistada por un único entrevistador entre 1989 y 1991. Se recogieron los siguientes datos de los cuidadores: datos demográficos, estado de salud valorado por ellos mismos, horas de dedicación al paciente, su relación con él, valoración funcional tanto de las actividades de la vida diaria básicas como instrumentales, así como la Geriatric Depression Scale para la valoración de la depresión y una medida de su sobrecarga consistente en 8 preguntas pertenecientes a la escala de Zarit. Aparte de los datos demográficos, del paciente se recogieron, mediante entrevista al cuidador, los siguientes datos: estado funcional mediante la valoración de la dependencia para las actividades básicas de la vida diaria, situación cognitiva mediante el Mini-Mental State Examination (MMSE) y se preguntó al cuidador por la presencia o ausencia 12 síntomas psicológicos y conductuales. Los síntomas psicológicos y conductuales valorados fueron: inquietud, verborrea, alucinaciones, paranoia, irritabilidad, agresividad, auto y heteroagresividad, rotura de objetos, preguntas reiterativas, deambulación

sin propósito y despertar al cuidador constantemente. No se evaluaron la frecuencia y la severidad de los trastornos. Tras un análisis multivariante se determinó que los factores del cuidador asociados a una mayor frecuencia de trastornos psicológicos y de conducta de la demencia fueron la edad del cuidador (cuanto más joven es el cuidador, más frecuentes son los trastornos de conducta), su nivel educativo (a menor nivel educativo, mayor frecuencia de trastornos de conducta), la presencia de síntomas depresivos y la puntuación elevada en la escala de sobrecarga. Estos resultados se obtuvieron después de un ajuste según la gravedad de la demencia y las características demográficas de los pacientes.

Los datos de este trabajo datan de 1989-1990 y además fueron obtenidos de una investigación realizada con un propósito diferente. Como consecuencia de esta antigüedad, no se utilizaron medidas estandarizadas para los síntomas psicológicos y conductuales (p. ej., el NPI) y para la sobrecarga del cuidador (p. ej., el Zarit), aunque mucho de los ítems utilizados posteriormente se introdujeron en estas escalas. Otra limitación importante es que no se ha evaluado la frecuencia y la gravedad de los trastornos psicológicos y conductuales.

No obstante, el gran número de pacientes incluidos y las conclusiones a las que llega nos parecen importantes ya que ponen de relieve un aspecto poco estudiado de la demencia, como es la interacción entre el paciente y el cuidador. Esta interrelación va más allá de la sobrecarga que el paciente pueda causar en el cuidador y afecta también a aspectos de expresión clínica que deberán estudiarse detalladamente en el futuro. La relación entre los trastornos psicológicos y de conducta y la sobrecarga y los rasgos depresivos del cuidador puede ser bidireccional y requiere estudios que aclaren su naturaleza y permitan intervenciones eficaces. Por otro lado, la obtención de unas características del cuidador asociadas con mayor número de trastornos psicológicos y de conducta del paciente permitirá la realización de intervenciones de educación del cuidador específicamente dirigidas a aquellos de mayor riesgo, que probablemente resultarán más eficaces que aquellas dirigidas indiscriminadamente a todos los cuidadores.

Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WM, Terl L, Crane P, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med.* 2006;144:73-81.

Ante la importancia de la demencia para la salud pública, resulta muy importante descubrir factores preventivos que permitan hacer políticas de salud pública eficaces para disminuir la incidencia de la enfermedad. Hay discrepancias en la literatura científica respecto al posible papel protector frente a la demencia del ejercicio físico moderado. Este estudio está encuadrado dentro del Adult Changes in Thought (ACT), que es un estudio poblacional y longi-

tudinal sobre diversos aspectos del envejecimiento y la demencia, realizado en Seattle en 6.782 individuos. Este estudio se realizó sobre 2.581 participantes de este estudio, en los que se estudió la evolución cognitiva mediante el Cognitive Ability Screening Instrument (CASI). Se excluyó a los pacientes que cumplían criterios de demencia; quedaron 1.859 sujetos que se siguieron durante una media de 6,2 años. Se realizaron revaloraciones bianuales de la situación cognitiva. También se valoraron los principales diagnósticos médicos, síntomas depresivos, la salud autopercebida, los hábitos tóxicos y la ingesta de suplementos dietéticos junto con los años de educación y el genotipo apo-E. Se evaluó la actividad física inicial calculada según las veces semanales que se realizaba ejercicio de distintos tipos durante más de 15 min. Según la distribución hallada, se clasificó con actividad física regular a aquellos que se ejercitaban más de 3 veces por semana.

Tras ajustar las distintas variables que podían influir en el análisis, se encontró una diferencia significativa entre los sujetos que realizaban ejercicio físico más de 3 veces por semana y aquellos que lo hacían con menor frecuencia. El riesgo relativo de presentar demencia de los sujetos con mayor actividad física frente a los que se ejercitaban menos era de 0,68 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,48 a 0,96), lo que corresponde a una reducción del riesgo de demencia del 32%. Además, podrían corresponder, más que a una prevención de la aparición de la enfermedad, a un retraso en la aparición de la demencia.

Pese a que este estudio no contempla la realización de ejercicio físico anterior al inicio de éste y que tampoco valora en detalle su intensidad, por tratarse de un estudio poblacional con un alto número de pacientes y un estudio de los principales factores de confusión parece un estudio digno de reseñar.

Por otro lado, los efectos preventivos que han encontrado se refieren a un grado de ejercicio físico muy moderado y asequible, lo que podría abrir las puertas, de confirmarse, a intervenciones de salud pública sencillas y de fácil realización. Es necesario que se realicen nuevas investigaciones en esta línea, especialmente para estudiar mejor la relación entre el funcionamiento físico y la realización de ejercicio y cómo ésta puede prevenir o retrasar la aparición de la demencia.

REVISIONES COCHRANE

Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba para el deterioro cognitivo y la demencia. (Revisión Cochrane 1 febrero 2007) En biblioteca Cochrane Plus. Num. 4. Oxford: John Wiley & Sons, Ltd.

Los resultados obtenidos de los ensayos clínicos aleatorizados, analizados doble ciego y comparados con placebo han demostrado que los efectos adversos comparados con el placebo son escasos. Muchos de los ensayos iniciales uti-

lizaron métodos poco adecuados. Los resultados de los estudios analizados se dicotomizaron: los que no presentaron mejoría o una mejoría mínima y los que empeoraron. Los revisores opinan que los resultados con ginkgo biloba son inconsistentes y poco convincentes.

Birks J, Flicker L. *Donepecilo para el deterioro cognitivo leve* (Revisión Cochrane 24 de Mayo 2006). En: Biblioteca Cochrane Plus. Num. 4 2007. Oxford: John Wiley & Sons, Ltd.

Se incluyeron todos los ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, que incluían pacientes con deterioro cognitivo leve, tratados con donepecilo frente a placebo. Se trata de 2 estudios con 782 pacientes, MMSE > 23. Fueron valorados por separado debido a que sus objetivos eran muy distintos.

Los revisores concluyen que en el primer estudio existe un efecto moderado en relación con la mejoría cognitiva; sólo mostró beneficios la valoración con el ADAS-cog de 13 ítems, pero no para otras pruebas cognitivas. El donepecilo se asoció a un mayor número de efectos adversos, especialmente de tipo digestivo. En el segundo estudio no existe evidencia de que el donepecilo retrase el inicio de la enfermedad de Alzheimer. Concluyen que los supuestos beneficios son menores en las formas de deterioro cognitivo leve y la duración de éstos es limitada.

Mc Guinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. *Efectos de la reducción de la presión arterial sobre el desarrollo de deterioro cognitivo y demencia en pacientes sin enfermedad cerebrovascular previa manifiesta*. (Revisión Cochrane 8 de febrero de 2006). En: Biblioteca Cochrane Plus. Num. 4 2007. Oxford: John Wiley & Sons, Ltd.

La hipertensión es muy prevalente en las personas ancianas, es conocido que es un factor de riesgo directo para la demencia vascular y estudios recientes apoyan que también repercuten sobre la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer. Por ello, los autores eligieron ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y tratados con un bloqueador de los canales del calcio, un diurético o un bloqueador de los receptores de angiotensina, o medidas no farmacológicas para reducir la presión arterial.

Se seleccionaron 3 ensayos que incluyeron a 12.091 pacientes hipertensos, con una presión media de 170/84. El resultado combinado de los 3 ensayos que valoraron deterioro cognitivo no detectó ninguna diferencia significativa entre el fármaco y el placebo. La reducción de la presión arterial dio lugar a una disminución del riesgo relativo de demencia del 11%, que no fue estadísticamente significativo. Los niveles de presión arterial se redujeron en los 2 ensayos que evaluaron este resultado. Existieron problemas en el grupo control debido a que muchos de los pacientes superaron los valores establecidos e iniciaron tratamiento.

Los revisores concluyen que no hubo evidencia convincente de que la disminución de la presión arterial prevenga del desarrollo de la demencia o de los trastornos cognitivos en los pacientes hipertensos sin evidencia de enfermedad cerebrovascular y ponen de manifiesto el sesgo evidente en relación con el grupo control que como ya hemos mencionado acabaron con tratamiento.

Loneragan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. *Antipsicóticos para el delirium*. Revisión Cochrane 2 de febrero de 2007). En: Biblioteca Cochrane Plus. Num. 4 2007. Oxford: John Wiley & Sons, Ltd.

Los autores han seleccionado 3 estudios que compararon el haloperidol con risperidona, olanzapina y placebo en el tratamiento del delirium y de la incidencia de efectos adversos. No encontraron estudios que compararan quetiapina con haloperidol en el tratamiento del delirium.

La disminución en las puntuaciones en la escala de delirium no fue significativamente diferente al comparar haloperidol a dosis bajas con los atípicos.

El haloperidol a dosis bajas (< 3 mg/día) no tuvo una incidencia de efectos adversos mayor que los atípicos. El haloperidol a dosis superiores a 4,5 mg/día se asoció a mayor número de efectos extrapiramidales en comparación con olanzapina.

Los revisores concluyen que estas observaciones se ven moderadas por el hecho de que se basan en estudios pequeños, que requieren ser corroborados antes de que puedan convertirse en recomendaciones específicas para el tratamiento del delirium.

Winblad B, Cummings J, Andreasen N, et al. *A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease— rivastigmine patch versus capsule*. Int J Geriatr Psychiatry. 2007;22:456-67.

Los objetivos principales del estudio consisten en la evaluación de la eficacia, seguridad y tolerabilidad de dos presentaciones en forma de parche transcutáneo de rivastigmina. La muestra utilizada fueron pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 50 y los 85 años, con diagnóstico de demencia tipo Alzheimer según el DSM IV y de forma probable de acuerdo con criterios NINCS/ARDRA y puntuaciones del MMSE situadas entre 10 y 20. Debían estar controlados ambientalmente con contacto diario con un cuidador responsable.

Se excluyó a los pacientes con enfermedades avanzadas o progresivas o aquellos en tratamiento con fármacos dopaminérgicos, anticolinérgicos u otros inhibidores de la acetilcolinesterasa durante las últimas 4 semanas. Se recogieron pacientes en 100 centros de estudio pertenecientes a 21 países.

El total de pacientes fue aleatorizado en 4 grupos del mismo tamaño; se asignó a 293 pacientes a parches de 10 cm², a 303 a parches de 20 cm², a 297 a cápsula y a 302 a

placebo. El número total fue de 1.195 pacientes; 970 (81,2%) de ellos completaron el estudio. La exposición al fármaco usando un parche de 10 cm² es comparable a la administración por vía oral de la dosis máxima habitual de 12 mg/día.

El estudio se realizó doble ciego y se utilizaron las escalas ADAS-Cog y ADAS-CGIC, y para la evaluación de las variables secundarias se emplearon ADCS-ADL, NPI, MMSE, test del Reloj y Trail Making test apartado A.

En una extensa tabla, que puede consultarse en el original, se detallan los resultados referidos a cada una de las variables.

En la semana 24, un 27,4, un 32,8 y un 28,5% de los pacientes pertenecientes a los grupos parche de 10 cm², de 20 cm² y cápsulas de rivastigmina, respectivamente, mostraban aumentos de 4 puntos sobre la basal en las puntuaciones del ADAS-Cog, mientras que sólo el 19,3% del grupo placebo mostraba estos resultados.

Las diferencias en ADAS-CGIC fueron significativas ($p = 0,05$) frente a placebo. En el análisis ITT-LOCF el grupo parche de 20 cm² no mostró diferencias significativas frente al placebo; sin embargo, los análisis OC-RDO y iTT-RDO fueron estadísticamente significativos para rivastigmina frente a placebo.

El estudio de las variables secundarias mostró significación con resultados favorables a rivastigmina, parches o cápsulas, en ADSC-ADL, MMSE, y Trail making Test, pero no en NPI, escala de distrés NPU y prueba de dibujo del reloj de 10 puntos.

En cuanto a la tolerancia, los efectos secundarios más frecuentes fueron náuseas y vómitos, con cifras alrededor del 7-8 % en los grupos que utilizaron parches o placebo y del 12% en los que utilizaron cápsulas. El 4% de los pacientes que utilizaron parches con placebo mostraron leves irritaciones cutáneas y el 7% en los que utilizaron rivastigmina. La adhesión a los parches fue satisfactoria a las 24 h, en un 96% de los casos.

La magnitud del efecto beneficioso en la muestra estudiada es modesta, al igual que la mostrada en anteriores estudios, que habían puesto de manifiesto un efecto positivo de los parches de rivastigmina ligeramente inferior al conseguido con su administración por vía oral.

Se trata de un estudio con un número de casos adecuado para las hipótesis planteadas, que permite demostrar una equivalencia de beneficio en la evolución del deterioro, y minimizar el número de pacientes que deben mantenerse en dosis inferiores a las máximas y con una indiscutible facilidad de empleo para los cuidadores.

Si bien, como en todos los anticolinesterásicos, los resultados son modestos, hay que tener en cuenta que se miden a través de variaciones en escalas cuyos parámetros tienen una repercusión incierta en comparación con los beneficios que pueden representar para la calidad de vida del paciente y sus cuidadores.

La idea de emplear anticolinesterásicos que mantienen un nivel de acción durante las 24 h del día sería opuesta a

la de aquellos que se formulan para ofrecer unos picos diurnos con valles nocturnos a efectos de respetar la secreción relacionada con el ritmo nictameral. Sin embargo, el empleo de estos últimos no ha permitido obtener en la clínica beneficios que confirmasen la interesante aproximación teórica en que se sustentan; los resultados modestos son determinantes para unos y otros.

Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. N Engl J Med. 2006;355:1525-38.

La relevancia de este trabajo, realizado en el marco del estudio CATIE, ha comportado que hayan existido opiniones en el sentido de que hay un antes y un después de éste en el sentido de su trascendencia hacia las decisiones terapéuticas. Un impacto tan inusual justifica su selección para esta sección, si bien teniendo en cuenta la amplia difusión que ha tenido nos parece más importante comentar su realización y conclusiones que dedicar espacio a reproducir extensamente partes del mismo.

Los determinantes de su interés se derivan de tratarse de un estudio desvinculado de la industria farmacéutica, patrocinado y pagado con fondos públicos y efectuado por investigadores conocidos que trabajaron de forma independiente.

En resumen, se aleatorizó a 421 pacientes con diagnóstico EA probable con MM entre 5 y 26 que presentasen alucinaciones, agresividad o agitación desarrolladas después del inicio de la demencia, y que plantearan situaciones disruptivas que a juicio de los tratantes justificaran el empleo de antipsicóticos.

Estos síntomas debían estar presentes en forma diaria durante la última semana o en forma intermitente durante las últimas 4 semanas; además debían presentar puntuaciones elevadas o moderadas en la Escala BPRS para desorganización conceptual, conducta alucinatoria o desconfianza. También se aceptaron niveles severos o moderados de puntuación para alucinaciones, delirios, agitación o conducta motriz aberrante en el NPI. Los criterios de exclusión comportaban eliminar otros tipos de demencia (vascular, cuerpos de Lewy, etc.).

Las dosis fueron iguales o inferiores a 5 mg de olanzapina, 1 mg de risperidona o 50 mg de quetiapina.

Los cuidadores recibieron 2 sesiones de asesoría durante las 18 semanas y podían tener acceso a los miembros del equipo si lo precisaban. Se utilizó la escala CGIC para valorar los cambios clínicamente. Alrededor del 60% de los pacientes estaba en tratamiento con un anticolinesterásico.

No se encontraron diferencias significativas en cuanto al tiempo que tardó en discontinuarse la medicación por cualquier motivo. El tiempo medio de discontinuación por falta de eficacia, expresado en semanas, fue: olanzapina 22,1, risperidona 26,7, quetiapina 9,1, y placebo 9,0. Las retiradas por intolerancia afectaron al 24% de los pacien-

tes con olanzapina, al 16,5 % de los que tomaban quetiapina, al 18% de los tratados con risperidona y al 5% de los asignados a placebo. No se observaron diferencias significativas entre las valoraciones de CGIC.

Se produjo una mejoría en el siguiente porcentaje de pacientes: 32% para olanzapina, 26% para quetiapina, 29% para risperidona y 21% para placebo.

Los autores hacen en la discusión del texto literalmente las siguientes afirmaciones: “Aunque las diferencias entre grupos podrían ser significativas en un ensayo mas amplio, nuestros resultados sugieren que no existe un beneficio clínico amplio con el tratamiento con antipsicóticos atípicos comparado con placebo”. (...) “Aunque la eficacia de los neurolepticos atípicos es superior al placebo, los efectos adversos limitan su efectividad global y su uso podría restringirse a pacientes con escasos o nulo efectos secundarios y en aquellos que presenten beneficio”. (...) “El uso de IAC no influye en los resultados.”

Empezando por la última afirmación, resulta sorprendente que en un ensayo presentado como riguroso se haga una afirmación tan categórica sin explicación alguna.

Si la eficacia es superior al placebo, su uso no debería ser restringido sólo en relación con los efectos secundarios sino de acuerdo a la valoración de la relación riesgo-beneficio, como se hace con cualquier fármaco.

Si las diferencias podrían ser significativas en un estudio más amplio, podemos pensar que se trata de una sugerencia para realizar otro macroensayo, ya que la no existencia de un beneficio clínico amplio con atípicos —mucho peor

con los típicos, claro— nos parece una conclusión de auténtico Perogrullo, ya que desconocemos la existencia de estudios que apoyen la idea de que los atípicos ofrecen beneficios excelentes en esta indicación.

La existencia de pacientes con formas evolutivas graves (MM inferior a 10) comporta un sesgo importante para este tipo de síntomas.

Dejando aparte la pobreza de las “conclusiones” de los autores, nos parece necesario resaltar que las dosis que se utilizaron fueron determinadas por las propias industrias fabricantes —muy probablemente, temerosas de posibles efectos adversos— y que todos estamos de acuerdo en que no son comparables entre sí (en el caso de la quetiapina los autores reconocen que las dosis son entre la mitad y un cuarto inferiores a las que figuran en los ensayos abiertos).

No aparece comentario alguno acerca de si se tuvo en cuenta qué tanto por ciento de conductas agresivas fue secundario a fenómenos de falsos reconocimientos, ya que ninguna de las escalas utilizadas es sensible a este aspecto y realmente resultaría paradójico intentar tratar la agitación por este motivo con un neuroleptico. El hecho de que en la práctica clínica se utilicen (sin un criterio racional) con esta indicación no debería afectar al diseño de un estudio realizado por relevantes expertos.

En resumen, un estudio alejado de la realidad clínica que ha comportado el empleo de grandes medios para obtener resultados que difieren bien poco de los que muestra la simple experiencia con pacientes.

FE DE ERRORES

– La autora de la necrológica de Paul B. Baltes (Rev Esp Geriatr Gerontol. 2006;43:65-6) es Rocío Fernández-Ballesteros. Facultad de Psicología. Universidad Autónoma de Madrid. España.

– El artículo “Influencia del conocimiento sobre la vejez en la severidad de la preocupación en personas mayores”, de R. Nuevo, I. Montorio e I. Cabrera (Rev Esp Geriatr Gerontol. 2006;41:111-16) fue financiado por el proyecto Influencia de la ansiedad sobre el procesamiento cognitivo de la información SEJ2004_06971/PSIC del Plan Nacional del MEC.