

Serie

Nuevos Enfoques en el Tratamiento de la Agitación en Alzheimer y otros Tipos de Demencia

Es Necesario Contar con Opciones Fundamentadas para el Tratamiento de los Pacientes con Enfermedad de Alzheimer y otros Tipos de Demencia

Expert Opinion on Pharmacotherapy
21:1-8, Sep 2015

Comentario crítico
Dr. Luis Ignacio Brusco



Es Necesario Contar con Opciones Fundamentadas para el Tratamiento de los Pacientes con Enfermedad de Alzheimer y otros Tipos de Demencia

La agitación y la agresividad son síntomas neuropsiquiátricos que pueden observarse en pacientes con enfermedad de Alzheimer y otros tipos de demencias. Es necesario contar con opciones terapéuticas adicionales y fundamentadas para estos pacientes.

La agitación en pacientes con enfermedad de Alzheimer

Los síntomas neuropsiquiátricos asociados con la demencia representan una carga significativa para los ancianos ya que frecuentemente generan un nivel superior de malestar, discapacidad y gastos en comparación con los síntomas cognitivos. Estos síntomas pueden concebirse como un constructo diagnóstico presente en pacientes con un cuadro neurodegenerativo de inicio reciente, como el deterioro conductual leve, y que tienen un aumento del riesgo de demencia. No obstante, también es posible no observar síntomas cognitivos en estos pacientes. Recientemente, la *International Society to Advance Alzheimer Research and Treatment* propuso investigar los criterios para el diagnóstico de deterioro conductual leve. El cuadro fue interpretado como una extensión del constructo preexistente correspondiente al deterioro conductual leve, en combinación con el deterioro cognitivo leve. La agitación es uno de los síntomas neuropsiquiátricos más frecuentes observados en pacientes con diferentes tipos de demencia, incluidas la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia vascular, la demencia frontotemporal y la demencia por cuerpos de Lewy. Dadas sus repercusiones conductuales, es importante contar con estudios al respecto.

Según lo estimado, hasta el 60% de los pacientes con demencia presenta agitación. A diferencia de la psicosis y la depresión asociadas con la EA, la agitación puede presentarse como único síntoma o dentro de un complejo sintomático. El cuadro clínico característico de los pacientes con agitación puede incluir malestar emocional, hiperactividad psicomotora, irritabilidad perturbadora, desinhibición y agresividad. No obstante, este último síntoma también puede estar ausente. Más aún, existen subtipos diferentes de agitación que se caracterizan, en mayor medida, por la presencia de agresividad asociada con síntomas físicos y verbales, en tanto que otros pacientes presentan subtipos no agresivos.

Hasta el momento no se cuenta con una definición consensuada y aceptada de agitación. Tampoco existe consenso sobre qué síntomas deberían incluirse al definir el síndrome. Recientemente, la *International Psychogeriatric Association* conformó un grupo de trabajo integrado por expertos con el fin de elaborar una definición consensuada de agitación asociada con los trastornos cognitivos. En este caso, la agitación se definió en pacientes con deterioro cognitivo o demencia vinculada con la EA, la enfermedad frontotemporal, por cuerpos de Lewy, vascular, otras demencias, el deterioro cognitivo leve y otros cuadros caracterizados por alteración cognitiva. Según este consenso, los pacientes con agitación tienen una conducta acorde con malestar emocional, hiperactividad motora, agresividad verbal o física y conductas que generan un exceso de discapacidad, más allá de la atribuible a otros trastornos o a la falta de tratamiento. Dado que la agitación asociada con la demencia puede conce-

birse como un síntoma único o como un complejo sintomático, en la actualidad se cuenta con constructos diagnósticos no vinculados con la demencia, como los trastornos psicóticos o afectivos. Según un análisis factorial del *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) realizado por el *Behavioral Subgroup of the European Alzheimer's Disease Consortium* en pacientes con EA, pueden identificarse diferentes síndromes neuropsiquiátricos: afectivo, apático, psicótico e hiperactivo. En este último síndrome se incluyen los pacientes con EA que presentan agitación. Lo antedicho pone de manifiesto la importancia de tener en cuenta los síndromes neuropsiquiátricos y no analizar los síntomas neuropsiquiátricos por separado.

Tratamiento de los pacientes con EA que presentan agitación

El tratamiento de los pacientes que presentan agitación asociada con la EA tiene lugar mediante la administración de diferentes tipos de drogas como los antipsicóticos, los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IAC), los antidepresivos y los anticonvulsivos. Los resultados de un análisis secundario de los hallazgos obtenidos en estudios controlados y aleatorizados realizados en pacientes con EA permiten indicar que los IAC podrían disminuir la agitación y mejorar los síntomas neuropsiquiátricos. No obstante, la superioridad frente al placebo fue moderada y la información limitada. En otro estudio aleatorizado se obtuvieron resultados similares, ya que la administración de donepecilo se asoció con una disminución de los síntomas neuropsiquiátricos. Sin embargo, un análisis secundario de dichos resultados indicó la ausencia de diferencias significativas al respecto entre la continuidad o la interrupción del tratamiento con donepecilo en pacientes con EA moderada a grave. Asimismo, en dos estudios aleatorizados y controlados sobre el uso de donepecilo o rivastigmina en pacientes con agitación, no se observaron ventajas en comparación con el placebo. Es decir, dichos hallazgos ponen en duda la utilidad de los beneficios del tratamiento con IAC en pacientes con EA que presentan agitación aguda.

Según los resultados de una revisión sistemática de 14 estudios sobre el uso de IAC para el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos asociados con la EA, sólo en 3 trabajos se hallaron beneficios ante la administración de las drogas en comparación con el placebo. En consecuencia, los autores concluyeron que la información disponible para avalar el tratamiento es limitada. De hecho, la información existente sobre el uso de los IAC en presencia de síntomas neuropsiquiátricos asociados con la EA es suficiente para indicar un efecto terapéutico sobre la depresión, la disforia, la apatía y la ansiedad pero no sobre la agitación y la agresión.

En un estudio aleatorizado y controlado de 12 semanas de duración se comparó galantamina frente a risperidona para el tratamiento de los pacientes con agitación. Los resultados indica-

ron una disminución del nivel de agitación ante la administración de ambas drogas, aunque la mejoría fue mayor entre los individuos que recibieron risperidona. Hasta el momento, la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos no aprobó el uso de ningún fármaco para el tratamiento de los pacientes con agitación vinculada con la demencia y la EA. En cambio, en la Unión Europea y en Australia existe indicación para el uso de risperidona con el fin de controlar la agresión grave a corto plazo en pacientes con EA. Es decir, la mayoría de los fármacos administrados no cuentan con autorización, especialmente los antipsicóticos típicos y atípicos. A pesar de lo antedicho, el uso de antipsicóticos atípicos como el aripiprazol, la olanzapina, la quetiapina y la risperidona es frecuente en pacientes con síntomas neuropsiquiátricos asociados con la EA.

Los antipsicóticos atípicos son las drogas que cuentan con el mayor nivel de información sobre su eficacia a corto plazo. No obstante, los resultados de los metanálisis disponibles no indicaron beneficios significativos en pacientes con síntomas de agitación que no presentan agresividad. Debe considerarse que la FDA lanzó una advertencia sobre el perfil de seguridad de los antipsicóticos atípicos en pacientes ancianos con síntomas neuropsiquiátricos relacionados con la demencia, ya que el tratamiento se asoció con un aumento del índice de mortalidad. Por otro lado, la interrupción del tratamiento con risperidona se vinculó con un aumento del riesgo de recaídas. Además, en un estudio reciente no se observó un incremento del riesgo de muerte o de internación ante la administración de antipsicóticos. Los autores concluyen que hasta el momento no es posible indicar beneficios claros ante la administración de estrategias farmacológicas y no farmacológicas en pacientes con agitación asociada con la demencia y la EA. Esto se debe a la falta de información concluyente sobre la neurobiología de dicho cuadro clínico, entre otras causas.

La aparición de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con demencia podría relacionarse con la presencia de desconexiones en las redes frontosubcortical y corticocortical, con la disfunción de los sistemas monoaminérgicos ascendentes, con la enfermedad mediada por la proteína tau, con la excitotoxicidad mediada por el glutamato y con la actividad de mediadores de la inflamación. Dichas disfunciones pueden presentarse juntas y estar implicadas en el inicio de los síntomas. Entre las drogas más promisorias para el tratamiento de los pacientes con síntomas de agitación vinculados con la demencia se incluyen el citalopram, los cannabinoides, el prazosín y la combinación de dextrometorfano y quinidina. De todos modos, hasta el momento ninguno de dichos agentes brindó efectos clínicos relevantes que permitan efectuar recomendaciones para su empleo en la práctica clínica. En un estudio en fase III denominado *Citalopram for Agitation in Alzheimer's Disease*, la administración de citalopram en dosis de 30 mg/día se asoció con una disminución significativa del nivel de agitación en pacientes con EA. No obstante, la droga produjo una prolongación del intervalo QT corregido y empeoramiento cognitivo. En otra investigación se evaluó el tratamiento combinado con dextrometorfano, un antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato y agonista de los receptores sigma-1, y quinidina, un antiarrítmico de clase I. La combinación mejoró significativamente la agitación asociada con la EA, además de reducir la carga del cuidador y vincularse con un buen perfil de tolerabilidad.

Existen fármacos nuevos para el tratamiento de los pacientes con síntomas neuropsiquiátricos asociados con la EA. Por ejemplo, el mibampator es un potenciador de los receptores de ácido propiónico cuya administración mejoró significativamente los síntomas neuropsiquiátricos. Este hallazgo suscitó la realización de otro estudio a doble ciego en pacientes con EA probable y agitación o agresividad. En este caso, no se observaron benefi-

cios significativos ante la administración de 3 mg de mibampator por vía oral, en comparación con el uso de placebo. No obstante, los síntomas conductuales asociados con la disfunción cortical prefrontal mejoraron con la administración de la droga. La ausencia de eficacia podría haberse vinculado con el daño neurodegenerativo de las redes frontolímbicas observado en el inicio del estudio.

Algunos autores sugieren que el inicio del tratamiento farmacológico debe tener lugar al comienzo de la enfermedad, con lo cual es fundamental contar con un diagnóstico temprano de los síntomas neuropsiquiátricos relacionados con la demencia. Entre las alternativas terapéuticas para el tratamiento de los pacientes con agitación relacionada con la EA se incluye el escilo-inositol, un estereoisómero del inositol que neutralizaría el efecto de los oligómeros tóxicos del beta amiloide. Como consecuencia de dicha acción, la droga inhibe la agregación de beta amiloide y tendría un efecto favorable en pacientes con agitación y agresividad asociadas con la EA. No obstante, se discute la eficacia del fármaco ya que los resultados obtenidos ante la aplicación de la *NPI Clinician Rating Scale* no fueron promisorios. De hecho, el efecto sobre la agitación y la agresividad fue significativo pero similar ante el tratamiento con escilo-inositol o la administración de placebo.

En un estudio en fase II sobre el empleo de prazosín en dosis de 8 mg/día o placebo durante 12 semanas en pacientes con agitación asociada con la EA no se obtuvieron datos concluyentes y fiables. En otro ensayo en fase II se evaluó el empleo de delta 9-tetrahidrocannabinol (THC) en pacientes con síntomas neuropsiquiátricos vinculados con la demencia. Luego de 3 semanas, el uso de dosis bajas de la droga no se asoció con una disminución sintomática significativa. No obstante, fue bien tolerada. En cambio, en estudios anteriores sobre el uso de THC se informaron resultados positivos sobre los síntomas neuropsiquiátricos relacionados con la demencia. Es posible que la ausencia de eventos adversos se vincule con el uso de dosis demasiado bajas del fármaco. Es necesario contar con estudios adicionales en los cuales se utilicen dosis adecuadas de THC por vía oral. Esto permitirá conocer el potencial de la droga en pacientes con síntomas neuropsiquiátricos relacionados con la demencia.

En la actualidad existen estudios en curso en fase II y III sobre el empleo de drogas nuevas en pacientes con agitación y EA. Por ejemplo, el brexpiprazol es una molécula nueva con características similares frente a aripiprazol en términos químicos y estructurales. Este fármaco actúa sobre diferentes sistemas monoaminérgicos y tiene un efecto de agonismo parcial sobre los receptores dopaminérgicos D_2 y serotoninérgicos 5-HT_{1A} y de antagonismo sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} y adrenérgicos alfa 1. Actualmente la FDA evalúa su empleo en pacientes con esquizofrenia o trastorno depresivo mayor. También existen estudios en fase III en curso sobre el uso de brexpiprazol en pacientes con agitación asociada con la EA. En el primero de dichas investigaciones se evalúa la seguridad, la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento con 1 o 2 mg de la droga durante 3 meses, en comparación con la administración de placebo en 420 pacientes con EA probable. El criterio principal de valoración es el cambio del puntaje del *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* desde el inicio hasta el final del tratamiento. Asimismo, los autores evalúan los cambios del nivel de agresividad, el estado clínico global y la calidad de vida. En el segundo de los estudios mencionados, se analizan los efectos del brexpiprazol administrado en dosis flexibles de 0.5 a 2 mg/día en 230 pacientes. Se aguarda la obtención de los resultados correspondientes.

El ORM-12741 es un antagonista de los receptores alfa-2c adrenérgicos que se administra por vía oral y modula la actividad

Tabla 1. Puntos destacados del artículo.

- Los síntomas neuropsiquiátricos, especialmente la agitación, generalmente son más molestos y discapacitantes y generan más costos en comparación con los síntomas cognitivos en pacientes con enfermedad de Alzheimer.
- El uso de antipsicóticos atípicos fuera de prescripción para el tratamiento de la agitación asociada con la enfermedad de Alzheimer sólo tiene una eficacia moderada o nula en comparación con el placebo, además de aumentar el riesgo de los eventos cerebrovasculares y la mortalidad.
- En los consensos y trabajos vigentes se recomiendan los abordajes no farmacológicos como primera línea terapéutica.
- Aún es necesario contar con medicamentos eficaces para los pacientes que presentan agitación y agresividad asociadas con la enfermedad de Alzheimer y la demencia y que no respondieron al tratamiento no farmacológico.
- La información obtenida en estudios aleatorizados y controlados recientes sobre el uso de drogas nuevas o con otras indicaciones resultó interesante y promisoria para los pacientes con enfermedad de Alzheimer que presentan agitación, aunque existen limitaciones relacionadas con la seguridad de dichos tratamientos.
- La realización de estudios adicionales en fase II y III brindará información sobre la utilidad de los fármacos nuevos para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y otras demencias que presentan agitación.

cerebral en presencia de estrés. Hasta el momento se llevaron a cabo 7 estudios en fase I en más de 200 voluntarios sanos residentes en Finlandia, Francia y los Países Bajos. En junio de 2015 comenzó un estudio en fase II con el fin de evaluar la eficacia del tratamiento con ORM-12741 en 300 pacientes con agitación y agresividad relacionadas con la EA. Se estima que dicha investigación se completará en febrero de 2017.

Discusión

De acuerdo con las recomendaciones vigentes para el tratamiento de los pacientes con síntomas neuropsiquiátricos asociados con la EA, en primer lugar debe intentarse un tratamiento no farmacológico, con excepción de los sujetos que se presentan en situaciones de emergencia al generar un riesgo para sí mismos o para terceros. Las opciones terapéuticas a considerar incluyen la educación de los cuidadores, el entrenamiento en la resolución de problemas y las estrategias dirigidas a inducir determinadas conductas.

En una revisión sistemática realizada en forma reciente se evaluó la aplicación de intervenciones sensoriales, psicológicas y conductuales en individuos con agitación relacionada con la

demencia. Los resultados obtenidos indicaron que la atención centrada en el paciente, el entrenamiento en habilidades de comunicación y la aplicación de estrategias estructuradas de musicoterapia y de terapias sensoriales pueden disminuir la agitación en sujetos con demencia residentes en hogares de ancianos. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan evaluar las intervenciones disponibles para los pacientes con agitación y demencia que residen en sus propios hogares.

El abordaje de los individuos con agresividad y agitación graves, persistentes o recurrentes asociadas con la EA que no responden al tratamiento no farmacológico representa un desafío. La elaboración de drogas nuevas destinadas a disminuir los síntomas neuropsiquiátricos y la agitación asociados con la EA requiere contar con parámetros de evaluación válidos y fiables, así como con modelos neurobiológicos, neuroimágenes y biomarcadores adecuados. A la hora de realizar estudios adicionales es importante contar con una definición consensuada de agitación y agresividad en pacientes con EA y otras demencias. Se recomienda analizar los beneficios de la administración temprana de tratamientos farmacológicos, escoger criterios de valoración apropiados, definir las intervenciones no farmacológicas y farmacológicas, así como la estrategia a aplicar en el grupo placebo y considerar la participación de los cuidadores. Otra cuestión que puede resultar importante es la valoración del perfil genético de los pacientes. En este sentido, los autores destacaron que la apolipoproteína E (APOE) es un modificador fenotípico importante en pacientes con EA de inicio tardío. Además, constituye un marcador genético que puede modificar la respuesta al tratamiento farmacológico y el perfil sintomático de estos individuos. De hecho, la presencia del alelo APOE4 se asoció con un aumento del nivel de agitación, agresividad, alucinaciones, delirios y depresión o ansiedad en sujetos con EA. Por este motivo, la consideración de factores genéticos puede ser importante a la hora de diseñar los estudios sobre el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos asociados con la demencia y la EA.

Conclusión

Si bien existe un interés considerable acerca del tratamiento farmacológico de los pacientes con EA que presentan agitación, los avances logrados en dicho campo son limitados. Los estudios clínicos aleatorizados y controlados realizados hasta el momento arrojaron resultados heterogéneos, en tanto que en muchos casos hay limitaciones metodológicas que impiden la obtención de datos fidedignos. No obstante, existe información sobre el uso de drogas nuevas o no utilizadas clásicamente en pacientes con EA que podrían resultar útiles en presencia de agitación. Es necesario contar con más información para obtener conclusiones definitivas al respecto.

Título original: Progresses in Treating Agitation: A Major Clinical Challenge in Alzheimer's Disease

Traducción textual: Progresos en el Tratamiento de los Pacientes con Agitación: Un Desafío Importante en Presencia de Enfermedad de Alzheimer

Autores: Panza F, Solfrizzi V, Logroscino G y colaboradores

Fuente: Expert Opinion on Pharmacotherapy 21:1-8, Sep 2015

Comentario crítico

Signos y Síntomas de Agitación en la Enfermedad de Alzheimer

**Luis Ignacio Brusco**

Médico, Doctor en Medicina, Doctor en Filosofía, Profesor de Psiquiatría y Salud Mental, Profesor de Neurología del Comportamiento, Profesor Adjunto de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA); Director del Centro de Neuropsiquiatría y de Neurología del Comportamiento (CENECON), Hospital de Clínicas «José de San Martín», UBA; Director del Instituto de Neurociencias Cognitivas de la Argentina (INEAR), Investigador Independiente de Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina.

Unos de los problemas más frecuentes y de más difícil tratamiento en la enfermedad de Alzheimer es la agitación de los pacientes. Este síntoma puede darse dentro de un contexto psicótico o puramente motor, que puede ocasionar situaciones no sólo incómodas sino también de riesgo para el enfermo y para sus cuidadores. Por eso, esta agitación fue clasificada en verbal o motora y agresiva o no agresiva. Por ejemplo, una conducta verbal motora agresiva sería un insulto y otra verbal no agresiva sería un sonido o palabra estereotipada que repite frecuentemente el paciente. Con respecto al componente motor agresivo, el concepto es claro. Motor no agresivo es, por ejemplo, el caminar del sujeto en forma anárquica (llamado también *wandering*), o cuando camina sobre un mismo vector de ida y vuelta (como un león en su jaula). Esto pone en riesgo la vida del paciente, ya sea por posibles caídas o por la deshidratación consecuente al ejercicio interminable.

La pregunta es cómo detener estas situaciones. En primer lugar, los antipsicóticos deberían administrarse sólo cuando el paciente presenta psicosis; es decir, cuando presenta agitación motora agresiva con ideación psicótica. Pero si el enfermo presenta ansiedad, ante esa situación lo indicado son los ansiolíticos, como el lorazepam, aunque en realidad no sea alguien con un trastorno de ansiedad típico. A veces, los pacientes que toman ansiolíticos presentan un fenómeno paradójico en el que se excitan aún más. Las benzodiazepinas disminuyen todavía más la memoria declarativa de trabajo, que está conservada en los sujetos con enfermedad de Alzheimer leve y moderada (se encuentra afectada la memoria anterógrada hipocámpal), y es un efecto reversible si se retira la medicación. El gran inconveniente de estos medicamentos, fundamental-

mente de los antipsicóticos, es que presentan dos grandes problemas en este tipo de pacientes: las caídas y los trastornos deglutorios. Ambas son situaciones que llevan a infecciones posteriores y a un aumento de la mortalidad. Así, en el estudio multicéntrico CATIE, se comparó la mortalidad ocasionada por los antipsicóticos atípicos, y se concluyó que producen aumento de la mortalidad cuando se utilizan como tratamiento en las psicosis de la tercera edad. Esto concluyó en una advertencia: los antipsicóticos atípicos no están indicados en el tratamiento de la psicosis de la vejez, lo cual puede ser leído en los respectivos prospectos.

Fue así como luego se hizo otro estudio, llamado DART-AD, que comparó los antipsicóticos atípicos y típicos y todos mostraron un incremento en la mortalidad, ya que a los tres años de tratamiento, la mortalidad entre quienes utilizaron estos fármacos era del doble en comparación con los que no los usaban. Entonces, no existe una medicación específica para la agitación no psicótica en estos pacientes.

El *European Alzheimer's Disease Consortium* (EADC) creó un subgrupo para el estudio de las alteraciones conductuales de las demencias, así como la *International Psychogeriatric Association* (IPA) y la *International Society to Advance Alzheimer Research and Treatment* (ISTAART) crearon un conjunto de criterios para clasificar estos síntomas. La ISTAART propuso investigar los criterios para el diagnóstico de deterioro conductual leve (el cuadro fue interpretado como una extensión del constructo preexistente correspondiente al deterioro conductual leve, en combinación con el deterioro cognitivo leve).

La agitación es uno de los síntomas neuropsiquiátricos más frecuentes observados en individuos con diferentes tipos de demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular, la demencia frontotemporal y la demencia por cuerpos de Lewy. Se conocen nuevos protocolos y se ha planteado el uso de citalopram, ácido valproico, carbamazepina, entre otros fármacos, sin muchos resultados; por ello, existe actualmente un protocolo, realizado por Jeffrey Cummings y Constantine Lyketsos, con una combinación de fármacos con dextrometorfano y quinidina; este tratamiento se muestra promisorio y ha sido ya aprobado para la afeción seudobulbar (en comorbilidad con labilidad emocional que ocasiona llanto o risa desproporcionada a la situación vivida). Debemos saber que los síntomas conductuales de la enfermedad de Alzheimer, antes desconocidos, hoy se consideran uno de los principales problemas, son la causa principal de internación de estos pacientes y han obligado a utilizar antipsicóticos, los cuales no han sido muy eficaces y han incrementado la mortalidad de los pacientes.