

Trastornos conductuales en pacientes con enfermedad de Alzheimer

Behavioral disorders in alzheimer's disease patients

M. Fernández Martínez

Servicio de Neurología
Hospital de Cruces
Barakaldo. Bizkaia

Introducción

En términos generales, el concepto de demencia abarca enfermedades de diferente etiología, que se caracterizan por la aparición de múltiples déficit cognitivos (1) que incluyen un trastorno de memoria, y al menos uno de los siguientes: afasia (trastorno de las funciones del lenguaje), agnosia (incapacidad para reconocer el significado de un estímulo), apraxia (incapacidad para ejecutar un movimiento aprendido en respuesta a un estímulo apropiado) o alteración en las funciones ejecutivas (planificación, atención, abstracción, atención). Estos déficit tienen que causar el suficiente deterioro para producir una alteración a nivel social, ocupacional con respecto a niveles previos de funcionamiento del sujeto. La enfermedad de Alzheimer (EA) viene a suponer aproximadamente el 60-70% del conjunto de todas las demencias.

Trastornos de conducta y EA

A los trastornos de la conducta en los pacientes con EA, clásicamente se les ha prestado menos atención, que al propio deterioro cognitivo que de forma progresiva se va produciendo. Sin embargo estos son frecuentes, ya que entre un 50 y un 88% (2, 3) de los pacientes con EA, no institucionalizados presenta alguno de ellos. Las alteraciones de la conducta pueden ocurrir en cualquier momento de la enfermedad, en algunos casos pueden ser el síntoma inicial. Sin embargo pese al empeoramiento de la función cognitiva, no

tiene porqué necesariamente aumentar la frecuencia y la intensidad de los mismos, en ocasiones es llamativo observar a pacientes en una fase de demencia inicial, con muchos trastornos de conducta, y a la inversa pacientes con un deterioro cognitivo importante con pocas alteraciones en su comportamiento. Los trastornos conductuales ocasionan muchos problemas en el propio paciente, pero también en su entorno social y familiar. En los cuidadores (4), son una fuente importante de depresión y de aumento del número de consultas a los médicos de Atención Primaria. En los propios pacientes se asocian a un alto porcentaje de institucionalización. En general los pacientes con enfermedad de Alzheimer que están institucionalizados tienen trastornos de conducta de forma más frecuente e intensa que aquellos que están viviendo en la comunidad. Desde el punto de vista cuantitativo hay que señalar que hasta un 90% de los pacientes con EA tienen al menos un trastorno conductual, y el 50% tienen al menos cuatro de ellos.

Neuroquímica de los trastornos de conducta en la EA

En la EA se produce el déficit de diferentes neurotransmisores, el más constante es la acetilcolina. Pero también se produce el déficit de otros neurotransmisores: gaba, serotonina, norepinefrina, somatostatina (5). En cierta medida existe una correlación entre la disminución de los niveles de algunos neurotransmisores y las alteraciones de conducta. Así por ejemplo el déficit de serotonina y GABA se asocia a conductas más agresivas. La depresión se relaciona con la deficiencia de serotonina y norepinefrina. Algunos cambios conductuales responden mejor que otros al tratamiento, como por ejemplo la depresión, la ansiedad, las alucinaciones, y las ideas delirantes frente a otras conductas como la apatía.

Trastornos conductuales en la EA (tabla 1)

I. Trastornos del humor y del afecto

- Depresión.
 - Ansiedad.
 - Reacciones catastróficas.
 - Euforia-manía
- Depresión: La incidencia de depresión puede llegar hasta el 86% de los pacientes con EA. A veces existe una discrepancia entre la información que proporciona el familiar (6) y el propio paciente a este respecto. La depresión en ocasiones es difícil de valorar, por que la apatía, que es el trastorno conductual más frecuente, se puede confundir habitualmente con la depresión. Los pacientes con EA y depresión habitualmente no cumplen los criterios de depresión mayor. La depresión es más frecuente en las fases iniciales de la demencia, y se manifiesta por lloros, tristeza y signos vegetativos leves. En los pacientes con demencia moderada prevalece más la labilidad emocional. Algunos síntomas como la pérdida de peso, el insomnio y la pérdida de inte-

TABLA 1
Principales trastornos de conducta en la EA

I. TRASTORNOS DEL HUMOR Y DEL AFECTO
1º Depresión
2º Ansiedad
3º Reacciones catastróficas
4º Euforia-manía
II. PSICOSIS:
1º Ideas delirantes
2º Alucinaciones
3º Agitación
III. CAMBIOS EN LA PERSONALIDAD:
Apatía, desinhibición, impulsividad
IV. CAMBIOS NEUROVEGETATIVOS.
1º Trastornos en el sueño y vigilia
2º Trastornos del apetito
3º Trastornos de la sexualidad
V. CAMBIOS PSICOMOTORES.
1º Conducta errante
2º Hurgar
3º Hipercesinesia
4º Agresión
5º Acatisia

Correspondencia:
M. Fernández Martínez
Servicio de Neurología.
Hospital de Cruces.
Plaza de Cruces s/n.
48903 Barakaldo. Bizkaia.
Tfn.: 94-6006363. Fax:94-6006075.
Correo electrónico: mfernandezm@meditex.es

Enviado: 15-5-2002
Aceptado: 1-2-2003

rés son comunes a la depresión y a la propia demencia.

La memoria y la cognición se afectan en los pacientes que tienen una depresión aislada. Ante todo paciente con deterioro cognitivo, siempre debe valorarse la posibilidad de una depresión, y descartar un “falso” deterioro cognitivo, lo que en otro tiempo se denominó “pseudodemencia depresiva”. La fisiopatología de la depresión en los pacientes con EA esta motivada por la disfunción noradrenérgica, serotoninérgica, dopaminérgica que se produce. Es importante el tratamiento precoz. En los pacientes con deterioro cognitivo y depresión, el tratamiento de esta última, puede mejorar los síntomas cognitivos.

- **Ansiedad:** La frecuencia es variable, entre el 40-60% de los pacientes. En muchos casos el propio paciente tiene dificultad para expresarla.

Es más frecuente en fases iniciales cuando el paciente tiene preservada la conciencia del propio deterioro (7). Los síntomas comprenderían desde la aprensión, el nerviosismo y la inquietud a la agitación y el insomnio

- **Las reacciones catastróficas:** Las reacciones catastróficas incluyen síntomas como la paranoia, los gritos excesivos, la hiperactividad, la obstinación, y la furia. Se producen con más frecuencia en pacientes con deterioro más severo, sobre todo cuando estos se enfrentan a situaciones nuevas, estresantes, con hiperestimulación.

- **Euforia-manía:** Es mucho menos común que la depresión. Dependiendo de las estadísticas afecta al 3-17% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Es más frecuente en las demencias frontotemporales.

II. Psicosis

La pueden llegar a padecer entre el 10 y el 75% de los pacientes.

Los síntomas psicóticos fundamentalmente consisten en trastornos del pensamiento, en los que aparece una incapacidad para distinguir entre la realidad y las percepciones internas. La frecuencia y severidad disminuyen con la progresión de la enfermedad. En general aquellos pacientes que tienen síntomas psicóticos tendrán una evolución más rápida de su deterioro y un peor pronóstico.

Los trastornos psicóticos, fundamentalmente incluyen las ideas delirantes y las alucinaciones, así como la agitación.

- **Ideas delirantes:** Serían una falsa creencia debida a una percepción de la realidad

incorrecta. Ocurre entre el 10 y el 70% de los casos y no se relaciona claramente con el deterioro cognitivo, ni con las alteraciones del humor.

El origen está en la disfunción temporo-límbica que se produce en la EA, y la manifestación más común son las falsas identificaciones.

- **Alucinaciones:** Son falsas percepciones, no relacionadas con estímulos. Las modalidades son auditivas, visuales, sensitivas, olfativas y del gusto.

La frecuencia también es muy variable dependiendo de los autores y oscila entre el 5 y el 50%. En fases iniciales de la EA es rara.

Las más frecuentes son las visuales, que habitualmente son complejas, el segundo lugar lo ocupan las auditivas.

Los pacientes con demencia de mayor edad, los que están más confusos y los que tienen mayores deficiencias sensitivas, visuales y auditivas son los que tienen un riesgo aumentado de presentar alucinaciones.

- **Agitación:** En la agitación se implica un déficit serotoninérgico. Incluye desde los gritos a la agresión física, y a la inquietud psicomotora. Ocurre entre el 48 y el 70% de los casos, la intensidad muy variable de unos pacientes a otros.

III. Cambios en la personalidad

Los cambios en la personalidad prácticamente ocurren en todos los pacientes con EA. A veces son el síntoma inicial. Incluirían a la apatía, la irritabilidad, la desinhibición, la falta de colaboración, las conductas demandantes, de sospecha, agresividad

La apatía es el trastorno de la conducta más común en los pacientes con EA, ocurre hasta en un 90% de los casos(3). Las manifestaciones más comunes son la pérdida de la iniciativa, de la motivación, del interés, la indiferencia y la pasividad. La disfunción prefrontal o temporal anterior que se produce en la EA explicaría este síntoma.

La irritabilidad se definiría como las fluctuaciones emocionales que oscilan entre la frustración y la impaciencia. Ocurre en un 42% de los pacientes.

La desinhibición y la impulsividad son más frecuentes en las demencia frontales.

IV. Cambios neurovegetativos

- Trastornos en el sueño y vigilia.
- Trastornos del apetito.
- Trastornos de la sexualidad.

El origen de los cambios vegetativos es poco claro. Los factores que influyen en su

aparición incluyen desde una disminución de la exposición a la luz y a otros estímulos ambientales, a la disminución de estímulos físicos, mentales y sociales. La afectación de estructuras del tronco cerebral, hipotálamo y glándula pineal estarían implicados en su génesis

- **Trastornos en el sueño y vigilia:** El Insomnio ocurre en el 45% (9) de los casos. Los registros EEG que se realizan en estos pacientes muestran un aumento de la frecuencia de despertares y una disminución de la frecuencia del sueño lento. Lógicamente en muchos casos se asocia a hipersomnia diurna.

En los pacientes con deterioro avanzado son frecuentes los síntomas confusionales al atardecer, con gritos, agitación, inquietud, incremento de la conducta verbal. El aumento del deterioro cognitivo, el aislamiento social y la pérdida de los ritmos circadianos son los principales responsables.

- **Trastornos del apetito:** El más frecuente es la anorexia, que en fases avanzadas de la enfermedad, puede llegar a ser un problema, y los cambios en los hábitos de la comida, o las conductas alimentarias anómalas (10). Menos frecuentes es la hiperfagia, también más común en las demencias frontales. La causa serían las alteraciones neuroendocrinas e hipotalámicas, y las alteraciones en los sistemas serotoninérgicos.

- **Trastornos de la sexualidad:** Oscilan desde la hiposexualidad, que es más frecuente en la EA, a la hipersexualidad más frecuente en las demencias frontotemporales (S. de Kluver-Bucy) (11)

V. Cambios psicomotores

Son indicativos de ansiedad. Entre ellos se incluirían:

- Conducta errante-entre el 10 y el 60%.
- Hurgar.
- Hiperkinesia.
- Agresión.
- Acatisia.

Estas alteraciones pueden responder a fármacos Beta-bloqueantes.

Tratamiento de las alteraciones de la conducta en pacientes con enfermedad de Alzheimer

Consideraciones pretratamiento

En los pacientes con EA siempre hay que revisar la medicación concomitante y sus probables efectos adversos, descartar enfermedades intercurrentes y analizar los

cambios que se hayan podido producir en el medio en el que el paciente se desenvuelve.

Muchas veces el tratamiento de los trastornos de conducta está mediatizado por el grado de sufrimiento del familiar. Hay que considerar siempre las intervenciones no farmacológicas y las farmacológicas.

Tratamiento no farmacológico

Incluyen estrategias como la modificación del entorno, procurando disminuir la estimulación en el paciente agitado y aumentarla en el deprimido y educar al cuidador, ya que la EA es una enfermedad que pone a prueba la paciencia de los cuidadores en múltiples ocasiones. También es importante informar a los familiares de los recursos sociales, ya que pueden aliviar la carga económica y humana que supone la enfermedad.

Tratamiento farmacológico

Antes de iniciar un tratamiento con fármacos, hay que tener en cuenta una serie de consideraciones (tabla 2). En primer lugar hay que definir los síntomas diana que el paciente presenta, y priorizar los síntomas que son más frecuentes.

TABLA 2

Consideraciones pretratamiento

- | |
|---|
| 1º Definir síntomas "diana" |
| 2º Priorizar síntomas |
| 3º Comenzar con monoterapia |
| 4º Usar fármacos de vida corta intermedia |

Es preferible comenzar con un tratamiento en monoterapia, iniciando éste con las dosis más bajas, y si se requiere haciendo los incrementos de dosis de manera escalonada. Tener en cuenta las interacciones con otros fármacos.

Siempre que sea posible habrá que utilizar fármacos de vida media corta o intermedia, y recordar que el tratamiento de las alteraciones conductuales de la EA, requiere paciencia por parte del médico y de su familia. Dentro del arsenal terapéutico del que disponemos, los neurolépticos se tendrán que utilizar solamente cuando la gravedad de los síntomas conductuales de los pacientes o la intensidad de los mismos lo requiera.

Tipos de fármacos (tabla 3)

Antidepresivos

Las indicaciones serían la depresión, el pánico y la ansiedad. En la actualidad los

TABLA 3

Fármacos empleados en trastornos de conducta en EA

- | |
|--|
| 1º Antidepresivos |
| 2º Ansiolíticos |
| 3º Hipnóticos |
| 4º Beta-bloqueantes |
| 5º Estimulantes |
| 6º Neurolépticos |
| 7º Inhibidores de la acetilcolinesterasa |

más utilizados son los inhibidores de la recaptación de la serotonina, entre los que habría que incluir la fluoxetina, paroxetina, fluvoxamida, citalopram y sertralina. También se pueden utilizar como primera elección los antidepresivos atípicos como la trazodona, nefazodona, venlafaxina y mirtazepina que son muy útiles cuando se asocian ansiedad y depresión.

Los antidepresivos tricíclicos por sus efectos secundarios, principalmente anticolinérgicos, no son recomendables

Ansiolíticos

Las Benzodiazepinas son útiles en aquellos pacientes que presentan ansiedad y agitación leves. Hay que recordar que pueden tener un efecto paradójico, produciendo un aumento de la agitación y de la desinhibición. La excesiva sedación puede ser responsable de caídas y de su consecuencia más temible, las fracturas. Las benzodiazepinas de vida media más corta como el lorazepam, temazepam y oxazepam son las más recomendables.

La Buspirona también puede ser muy útil en pacientes con ansiedad, agitación y agresividad

Hipnóticos

Como fármacos hipnóticos pueden ser útiles las benzodiazepinas, el zolpidem que no produce tolerancia, ni rebote REM, y la Melatonina que ayuda a regular el ritmo circadiano. Los antihistamínicos y los barbitúricos no son fármacos recomendables ya que pueden aumentar la confusión en pacientes con EA.

Beta-bloqueantes

Los más empleados son el propanolol y pindolol.

Son útiles en la agitación, agresividad, irritabilidad, y en la conducta motora sin finalidad. Están contraindicados en pacientes con asma, diabetes e hipertiroidismo. No producen sedación.

Estimulantes

La apatía es el trastorno de conducta más frecuente en la EA, y aunque algunos autores han propuesto el uso de anfetaminas y metilfenidato, estos fármacos no parecen recomendables por sus efectos secundarios. Los agonistas dopaminérgicos como la amantadina y la bromocriptina pueden ser de utilidad en estos pacientes.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (IAC) como la tacrina, el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina, han demostrado cierta mejoría en los trastornos de conducta en las fases iniciales de la EA. Por este motivo ante una demencia incipiente con alteraciones conductuales leves se recomienda iniciar primero tratamiento con IAC.

Neurolépticos

En la medida de lo posible siempre hay que procurar empezar el tratamiento con otros fármacos. La principal función que desempeñan los neurolépticos en la EA, es en el tratamiento de los síntomas psicóticos como las alucinaciones, las ideas delirantes, la conducta agitada y agresiva. Tendrían un papel fundamental en los trastornos del sueño severos, la inquietud motora difícil de contener y los síntomas confusionales que suelen ocurrir al atardecer.

Su principal mecanismo de acción es el bloqueo de los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos. Los fármacos neurolépticos se pueden clasificar en típicos, que son los neurolépticos clásicos, y los atípicos (tabla 4), de más reciente aparición.

TABLA 4

Neurolépticos atípicos

- | | |
|---------------|--------------|
| • Risperidona | • Olanzapina |
| • Clozapina | • Quetiapina |

Los neurolépticos atípicos son fármacos muy potentes y eficaces, producen menos efectos extrapiramidales, son menos cardiotoxicos, y producen menos sedación que los típicos. Por otra parte tienen una incidencia menor de discinesia tardía.

Tener en cuenta que los trastornos de conducta son variables en frecuencia e intensidad-también han de serlo las dosis, y los fármacos a emplear.

Conclusiones

1. Los trastornos del comportamiento son frecuentes en la enfermedad de Alzheimer.
2. Son una fuente importante de estrés, para el cuidador y para el propio paciente.
3. El diagnóstico correcto permite un tratamiento adecuado.
4. Los fármacos que se empleen, se utilizarán en las dosis más bajas y efectivas.
5. Intentar siempre la monoterapia, introducir un segundo o sucesivos fármacos, cuando no se controlen los síntomas.
6. Iniciar el tratamiento con los fármacos más “suaves”, como ansiolíticos, anti-depresivos.

Referencias bibliográficas

1. APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, 1994. American Psychiatric Association.
2. Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1990;147:1049-51.
3. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1996;46:130-5.
4. Cummings J L. “Neuropsychiatric assessment and intervention in Alzheimer's disease”. *International Psychogeriatrics* 1996. 8: 25-30.
5. Sky AJ, Grossberg GT. The use of psychotropic medication in the management of problem behaviors in the patient with Alzheimer's disease. *Med Clin North Am*. 1994;78:811-22.
6. Mackenzie TB, Robiner WN, Knopman DS. Differences between patient and family assessments of depression in Alzheimer's disease.

- Am J Psychiatry. 1989;146:1174-8.
7. Salzman C. Treatment of agitation, anxiety, and depression in dementia. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24:39-42.
8. Cummings, J L J. I. Victoroff. “Noncognitive neuropsychiatric syndromes in Alzheimer's disease”. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology* 1990;3: 140-158.
9. Vitiello MV, Prinz PN, Williams DE, Frommlet MS, Ries RK, Sleep disturbances in patients with mild-stage Alzheimer's disease. *J Gerontol*. 1990 Jul;45:131-8.
10. Merriam AE, Aronson MK, Gaston P, Wey SL, Katz I. The psychiatric symptoms of Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*. 1988;36:7-12.
11. Lilly R, Cummings JL, Benson DF, Frankel M. The human Kluver-Bucy syndrome. *Neurology*. 1983;33:1141-5.
12. Marin RS, Fogel BS, Hawkins J, Duffy J, Krupp B. Apathy: a treatable syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995;7:23-30.