

Tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos en la enfermedad de Alzheimer

D. Kaufer

TREATMENT OF NEUROPSYCHIATRIC SYMPTOMS IN ALZHEIMER'S DISEASE

Summary. *The overall goal of all therapeutic interventions in Alzheimer's disease (AD) is the optimisation of the adaptive functions and quality of life of these patients. The general strategy for the use of pharmacological interventions in the treatment of neuropsychiatric manifestations of AD includes the following: 1) An exhaustive evaluation of the psychiatric symptomatology; 2) Establish a hierarchy of the symptoms to treat based on their severity of symptoms and on their impact on the caregiver; 3) The identification of an adequate agent based on the type of symptoms and subject's characteristics; 4) The initial use of low doses with gradual titration, and 5) Changing one drug at a time. Regarding psychotic symptoms, the introduction of new agents (e.g., risperidone) has replaced the use of traditional treatments (e.g., thioridazine) in patients with AD. The presence of psychomotor agitation and aggression can be treated with great variety of drugs, such as antipsychotics, anticonvulsants, antidepressants, and sedatives. Selective serotonin re-uptake inhibitors are the treatment of choice for depressive symptomatology. The cholinesterase inhibitors have shown to be useful in the treatment of hallucinations, anxiety and apathy. [REV NEUROL 2002; 34: 846-50]*

Key words. *Alzheimer's disease. Anticonvulsants. Antidepressants. Antipsychotics. Cholinesterase inhibitors.*

NATURALEZA Y SIGNIFICACIÓN DE LOS SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Las deficiencias cognitivas en varias zonas del cerebro y las afectaciones funcionales de las actividades cotidianas son los sellos distintivos clínicos de la enfermedad de Alzheimer (EA). Los cambios de conducta y de personalidad acompañan con frecuencia a la disminución cognitiva y funcional progresiva inexorable de los pacientes con EA, pero por lo general, los síntomas no cognitivos son más variables. Los síntomas neuropsiquiátricos en la EA varían considerablemente de unos individuos a otros, incluso en pacientes con el mismo grado de deterioro cognitivo, y pueden cambiar claramente en algunos individuos con el paso del tiempo. Un estudio reciente observó que la gravedad de los síntomas cognitivos y de los psiquiátricos no se correlacionaban en las etapas tempranas de la enfermedad, sino que lo hacían en sus etapas más avanzadas [1]. Esta observación coincide con los hallazgos de otros estudios transversales que muestran que los síntomas neuropsiquiátricos tienden a ser más prominentes con el aumento de la gravedad de la demencia [2,3].

Las manifestaciones de la conducta en la EA reflejan los cambios fisiopatológicos que se imbrican parcialmente sobre las deficiencias cognitivas y funcionales subyacentes. Por analogía con los trastornos psiquiátricos en individuos no dementes, se considera que los síntomas neuropsiquiátricos en la EA se asocian más a alteraciones en los sistemas de transmisores moduladores del

sistema nervioso central (SNC) –por ejemplo, la dopamina, la serotonina y la norepinefrina– que a una patología neuronal subyacente [4,5]. Esta observación se sustenta por el empleo de fármacos psicotrópicos convencionales para abordar síntomas neuropsiquiátricos en la EA, como la depresión, la ansiedad y la psicosis. Sin embargo, existen pocos estudios comparativos de estos agentes en la EA. Hay un reconocimiento creciente de que las deficiencias colinérgicas por sí mismas contribuyen a la expresión de varios trastornos neuropsiquiátricos [6].

El espectro de los síntomas neuropsiquiátricos en la EA refleja las alteraciones en una variedad de procesos cerebrales [2,7]. Estas diversas manifestaciones clínicas no cognitivas de la EA pueden clasificarse funcionalmente en cinco categorías principales (Tabla).

Los trastornos neuropsiquiátricos en la EA pueden afectar el funcionamiento adaptativo, al influir negativamente sobre variables como el estado de activación, la entrada de información y el procesamiento de información relevante de tipo personal y acerca del medio, así como la capacidad propia de cada cual para enfrentarse constructivamente a su medio social y físico. Los síntomas psiquiátricos en la EA contribuyen desproporcionadamente, más que los síntomas cognitivos, al agotamiento y carga emocional del cuidador [3,8,9] y se encuentran entre los factores más sólidos que predisponen al ingreso en las residencias geriátricas [10,11]. Una variable de moderación importante en la relación entre los síntomas neuropsiquiátricos y el ingreso en los asilos en los casos de EA es la capacidad individual de los asistentes sociales para afrontar los trastornos neuropsiquiátricos, que pueden ser más relevantes que la cantidad y gravedad de los trastornos neuropsiquiátricos en sí mismos [12].

EVALUACIÓN DE LOS SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS Y DE SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Se han desarrollado una cantidad de escalas de puntuación clínica de la conducta que están validadas para evaluar los síntomas neuropsiquiátricos en la EA, incluidos el inventario de neuropsiquiatría (INP) (*Neuropsychiatric Inventory*), la escala de evaluación de la conducta funcional para la demencia (EECFD) del

Recibido: 08.03.01. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 04.01.02.

Departamentos de Neurología y Psiquiatría. Escuela de Medicina de la Universidad de Pittsburgh. Pennsylvania, EE.UU.

Correspondencia: Daniel Kaufer, MD. 4 West ADRC, UPMC Montefiore. 200 Lothrop Street, Pittsburgh, PA 15213, USA. Fax: 412 692 2710. E-mail: dkaufer@pitt.edu

Agradecimientos. Este trabajo contó con el apoyo del Instituto Nacional del Envejecimiento de los Estados Unidos. Es una adaptación del Tratamiento de los trastornos de conducta en la enfermedad de Alzheimer, plan de estudios del curso sobre Terapia de la Demencia realizado por la Academia Estadounidense de Neurología en mayo de 2000.

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla. Clasificación de los síntomas neuropsiquiátricos en la EA.

Sistema funcional cerebral	Manifestaciones clínicas
Procesamiento de la percepción sensorial	Alucinaciones y delirios
Regulación psicomotora	Agitación, caminar permanentemente dentro de la casa y agitación nerviosa
Estado anímico y regulación emocional	Depresión, euforia, ansiedad, irritabilidad
'Personalidad' (compromiso social)	Apatía, desinhibición
Control vegetativo	Ciclo sueño y vigilia, comportamiento del apetito

CERAD (consorcio para establecer un registro de la enfermedad de Alzheimer) [13], las escalas de evaluación de la enfermedad de Alzheimer-escala no cognitiva (EEEA-ENC) [14], la escala de medición de patología conductual en la enfermedad de Alzheimer (EMPC-EA) [15] y la lista de comprobación revisada de los problemas de la memoria y del comportamiento (LCRPMC) [16]. Dos rasgos comunes de estas escalas son que todas se basan en los informes de asistentes sociales y que se han diseñado principalmente para su utilización en escenarios de investigación. Todas, menos la LCRPMC, se llevan a cabo por medio de entrevistas que requieren entre 15 minutos y una hora para su completa aplicación y, por tanto, no resulta práctico utilizarlas a diario en los escenarios clínicos.

Se han desarrollado numerosas pruebas breves para determinar el grado de deterioro cognitivo (p. ej., el Miniestado Cognitivo de Folstein). Por el contrario, la carencia de una evaluación análoga mediante cribado de los síntomas neuropsiquiátricos de la demencia ha obstaculizado su identificación y tratamiento. Recientemente, se ha desarrollado un cuestionario breve, el cuestionario abreviado del INP (C-INP) (*Neuropsychiatric Inventory Questionnaire*), que se ha validado transversalmente con la escala patrón [1]. Igual que la versión actual del INP, el C-INP evalúa 12 categorías de síntomas entre los que se encuentran dos dominios neurovegetativos (la conducta nocturna y el comportamiento del apetito). Los síntomas se identifican en base a su presencia durante el mes precedente y reciben una puntuación de 1 a 3 puntos de acuerdo con la gravedad de los síntomas, y de 0 a 5 puntos con respecto al impacto en el cuidador. Además de que ofrece una evaluación breve –entre 5 y 10 minutos– del cribado de las perturbaciones neuropsiquiátricas y de su impacto en los asistentes sociales, el C-INP ha mostrado tener características de respuesta similares a las del INP en la evaluación de las intervenciones terapéuticas [17].

Otro componente esencial para la evaluación de los síntomas neuropsiquiátricos en la EA es la caracterización del modo y del contexto de su expresión. Las dimensiones contextuales que tienen implicaciones importantes para la interpretación y la identificación apropiadas de los síntomas neuropsiquiátricos en la EA incluyen:

1. *Factores temporales*: cambios agudos frente a cambios perniciosos, presencia crónica frente a presencia intermitente, y la relación con el círculo circadiano; p. ej., el fenómeno de la desorientación crepuscular.
2. *Factores ambientales*: desencadenantes sociales, detonantes ambientales y apoyo de los asistentes sociales.

3. *Factores individuales*: estado cognitivo y funcional, comorbilidad médica, medicaciones con y sin receta, trastornos neuropsiquiátricos coincidentes, género y antecedentes culturales.

TRATAMIENTO: PRINCIPIOS GENERALES

El objetivo final de todas las intervenciones terapéuticas en la EA es la optimización de las funciones adaptativas y la mejoría de la calidad de vida. Un corolario de este criterio es la reducción de la carga física y psicológica sobre los asistentes sociales de los enfermos de Alzheimer. Aunque a veces se pasa por alto el concepto de prevención con respecto a los trastornos neuropsiquiátricos en la EA, algunos factores de riesgo asociados a las conductas problemáticas pueden abordarse preventivamente. Esto incluye proporcionar un ambiente estructurado, protegido y seguro, el mantenimiento de hábitos, la estimulación de la participación en actividades constructivas y de interacción social, la atención de las condiciones médicas y de las limitaciones físicas que se puedan remediar (p. ej., las afectaciones de tipo sensorial), la información a los asistentes sociales sobre los recursos educativos y de apoyo, el aseguramiento de la alimentación y del sueño adecuados, y el aumento del estado cognitivo y funcional. Ya se utilicen como medida preventiva –un enfoque de primera línea para evidenciar los síntomas– o conjuntamente con tratamientos farmacológicos sintomáticos, las manipulaciones no farmacológicas de la conducta y del medio desempeñan un papel integral en el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos de la EA.

A continuación se resume una estrategia general respecto al empleo de las intervenciones farmacológicas para tratar los síntomas neuropsiquiátricos en la EA:

1. Evaluación exhaustiva de los síntomas neuropsiquiátricos presentes.
2. Establecimiento de una jerarquía de síntomas objetivos basada en las tasas de síntomas e impacto.
3. Identificación de los agentes adecuados para abordar los síntomas objetivos sobre la base de los factores individuales.
4. Empleo de la dosis inicial más baja posible, con una valoración gradual de las dosis.
5. Cambio de una sola variable de fármaco a la vez.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: PERCEPCIÓN SENSORIAL ANORMAL

Los trastornos de los procesos de percepción sensorial (psicosis) en la EA pueden asumir varias formas: la percepción adulterada de los estímulos sensoriales (alucinaciones), las creencias falsas –a veces de naturaleza paranoica– que se mantienen a pesar de que las evidencias demuestran todo lo contrario (delirios), y los síndromes de identificación errónea, como creer que la propia casa no es el hogar o que los cónyuges han sido sustituidos por impostores. Aunque estos fenómenos tienen definiciones únicas e involucran presumiblemente distintos sustratos neurológicos aunque imbricados, no siempre resulta sencillo diferenciarlos en la práctica clínica. Las intervenciones farmacológicas de los síntomas psicóticos en la EA deben reservarse para aquellas circunstancias en las cuales las manifestaciones del síntoma son un trastorno o representan una amenaza para la seguridad del paciente o de otras personas.

Aunque el núcleo central de los rasgos psicóticos de la esquizofrenia difiere un tanto de las manifestaciones psicóticas en los pacientes de EA, el tratamiento exitoso de las psicosis con rasgos

esquizofrénicos por medio de antagonistas del receptor de dopamina proporcionó una base lógica histórica para su empleo en los casos de demencia. Se han llevado a cabo diversos estudios comparativos de agentes antipsicóticos típicos (p. ej., el haloperidol) para el tratamiento de síntomas psicóticos de la demencia, pero su generalización está limitada por la inclusión frecuente de poblaciones con demencias mixtas, por las diferencias en la duración del tratamiento y de las dosis, y por el empleo de varios parámetros de interés como síntomas objetivos. Dos metanálisis de dichos estudios [18,19] coinciden en sus hallazgos generales en que los agentes antipsicóticos típicos producen un beneficio modesto sobre los síntomas psicóticos en comparación con el placebo. Sin embargo, los efectos antipsicóticos de estos agentes son contrarrestados, por lo menos parcialmente, por la mayor incidencia de los efectos secundarios extrapiramidales, por la hipotensión ortostática, por su potencial para afectar la cognición de manera adversa (particularmente con agentes fuertemente anticolinérgicos) y por el riesgo de una discinesia tardía.

La introducción reciente de nuevos agentes antipsicóticos atípicos ha suplantado en gran medida el empleo de agentes antipsicóticos tradicionales en la EA, debido a su menor cantidad de efectos secundarios globales. Entre los cuatro agentes antipsicóticos atípicos disponibles en la actualidad, tres constituyen tratamientos de primera línea, mientras que la clozapina se reserva típicamente para los casos resistentes a tratamiento debido al riesgo de desarrollar agranulocitosis que pueden presentar los pacientes tratados con esta medicación.

La risperidona (Risperdal[®]) ha demostrado reducir significativamente los registros de psicosis y agresividad en relación con el placebo en una población predominante de casos de EA durante un gran ensayo multicéntrico comparativo con placebo [20]. La dosis óptima de risperidona observada en este estudio fue de 1 mg/día, debido a que las dosis más elevadas producían efectos secundarios (síntomas extrapiramidales, somnolencia e hipotensión ortostática o postural) sin ningún beneficio terapéutico adicional. Mucho más recientemente, un gran estudio aleatorio multicéntrico controlado con placebo, que comparó el haloperidol y la risperidona entre la población mixta de una residencia de pacientes dementes, mostró una eficacia antipsicótica similar en ambos tratamientos activos, aunque el haloperidol se asoció a una carga mayor de efectos secundarios extrapiramidales y cognitivos [21]. Los resultados de ambos estudios sugieren una dosis óptima dentro de un intervalo de 0,25 a 2 mg/día, con una dosis efectiva media de 1 mg/día.

La olanzapina (Zyprexa[®]) es otro agente antipsicótico atípico que se ha estudiado en individuos afectados de demencia senil con trastornos psicóticos. El informe preliminar de un gran estudio de dosis múltiples comparativo con placebo entre pacientes con EA observó reducciones significativas en los síntomas psicóticos y de agitación, con dosis de 5 y 10 mg/día, en relación con el placebo durante un período de seis semanas [22]. Una dosis de 15 mg/día no resultó eficaz y se observó una mayor reducción de los síntomas con la dosis de 5 mg/día, comparada con un grupo de tratamiento con una dosis de 10 mg/día. Los efectos secundarios más frecuentemente descritos fueron la sedación y las alteraciones en la marcha, aunque también podrían producirse efectos extrapiramidales y anticolinérgicos. El límite de la dosis clínicamente eficaz de olanzapina es de 2,5 a 10 mg/día.

La quetiapina (Seroquel[®]) es un agente antipsicótico de introducción reciente que está aún por estudiarse en pacientes con EA. Un gran ensayo abierto de 12 semanas de quetiapina para el tra-

tamiento de los síntomas psicóticos en la enfermedad de Parkinson y otros trastornos psicóticos en la etapa tardía de la vida mostró importantes reducciones de la hostilidad y un efecto menor sobre los síntomas psicóticos con una dosis media de 100 mg/día [23]. La somnolencia, los mareos y la hipotensión postural fueron los efectos secundarios más frecuentemente comunicados, mientras que los efectos secundarios extrapiramidales sólo aparecieron en un 6% de los casos. El intervalo de la dosis estándar de quetiapina es de 25 a 150 mg/día.

Recientemente se ha evidenciado que las terapias inhibitoras de la colinesterasa también pueden desempeñar un papel beneficioso en el tratamiento de los síntomas psicóticos de la EA. Un estudio placebo/control multicéntrico a seis meses con metrifonato demostró una diferencia significativa entre el grupo tratado y el no tratado: que esta medicación reduce la aparición de alucinaciones en los pacientes con EA [24]. Un análisis retrospectivo de los datos tomados de un estudio multicéntrico, controlado con placebo, de tacrina (Cognex[®]) en la EA mostró una reducción significativa de los delirios durante el tratamiento [25]. Un estudio abierto de donepecilo (Aricept[®]) ha demostrado también el efecto beneficioso de este agente sobre las alucinaciones en los pacientes con EA [17].

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: TRASTORNOS PSICOMOTORES

Los trastornos psicomotores en la EA incluyen un amplio espectro de manifestaciones neuropsiquiátricas que varían entre la agitación nerviosa y otros actos motores repetitivos sin propósito definido, y la agresión abierta. Estos síntomas normalmente no se presentan de manera aislada y se abordan mejor desde el punto de vista terapéutico mediante la evaluación del contexto de su expresión. Las benzodiazepinas son útiles para el tratamiento de la agitación grave aguda, aunque implican el riesgo de inducir ansiedad paradójica. El tratamiento a largo plazo con benzodiazepina debe evitarse debido a los efectos secundarios cognitivos adversos, a menos que todas las demás opciones terapéuticas se hayan agotado. La inquietud y la agitación nerviosa pueden tener una respuesta positiva al tratamiento con trazodona (Desyrel[®]), con dosis de 25 a 300 mg/día, y con un control cuidadoso de la hipotensión postural y del priapismo en los pacientes varones [26]. Las conductas agitadas asociadas a los síntomas de depresión, ansiedad e irritabilidad pueden responder a tratamientos con inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (ISRS), como el citalopram (Celexa[®]) [27]. Los agentes antipsicóticos atípicos son el tratamiento elegido para la agitación que tiene lugar junto con los síntomas psicóticos. Otros agentes que podrían desempeñar un papel en el tratamiento de las conductas agitadas en los pacientes con EA incluyen los anticonvulsivos carbamacepina (Tegretol[®]) y valproato (Depakote[®]) [28], y el ansiolítico buspirona (Buspar[®]) [29]. Las evidencias preliminares sugieren que la terapia con estrógeno conjugado puede también desempeñar un papel en el tratamiento de la conducta agresiva de los pacientes varones con EA.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: ESTADOS DE ÁNIMO Y TRASTORNOS EMOCIONALES

Aunque la presencia de síntomas depresivos se observa a menudo en la mayoría de los pacientes con EA, particularmente en las etapas tempranas de la enfermedad, cuando el paciente todavía

mantiene una relativa preservación de su estado psicológico, la depresión aguda total es un hecho relativamente poco frecuente. Los ISRS constituyen el tratamiento de los síntomas depresivos en la EA, según los resultados de los estudios realizados con citalopram [27] y paroxetina (Paxil®) [30]. El último estudio –comparación doble ciego de paroxetina e imipramina– no mostró beneficios significativos con esta última, mientras que los casos tratados con paroxetina tuvieron una reducción significativa de los síntomas depresivos en relación con el placebo. Dada la eficacia similar para el tratamiento de la depresión idiopática entre éstos y otros ISRS, como la fluoxetina (Prozac®), la sertralina (Zoloft®) y la fluvoxamina (Luvox®), es probable que sus efectos antidepressivos y ansiolíticos sean similares en los pacientes con EA, aunque carecemos de datos comparativos. Los efectos secundarios más frecuentes de estos agentes son el insomnio y la anorexia, aunque la paroxetina puede ser más sedante que otros ISRS.

La euforia constituye una manifestación sintomática atípica en la EA y es más frecuente en la demencia frontotemporal. Aunque a menudo estos síntomas no son lo suficientemente graves como para requerir intervención, los antiepilépticos pueden desempe-

ñar un papel en su tratamiento cuando se indican sobre la base de sus propiedades para estabilizar los estados anímicos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: ALTERACIONES DE LA PERSONALIDAD

La apatía, la pasividad y la diferencia emocional se encuentran entre las manifestaciones neuropsiquiátricas más frecuentemente asociadas a la EA [2,3,31]. Tales cambios de personalidad aparecen generalmente pronto y se confunden a menudo con la depresión, aunque la ausencia de un estado de ánimo negativo y los signos vegetativos pueden resultar útiles en la diferenciación clínica de ambos tipos de síntomas.

Dada la interrelación fenomenológica entre la apatía y la depresión, podría esperarse que los ISRS y otros antidepressivos tuvieran un efecto beneficioso sobre las conductas apáticas en los pacientes con EA, aunque se carece de datos acerca de esta cuestión. Existe evidencia preliminar de que las terapias inhibitorias de colinesterasa, como la tacrina [32], el donepecilo [17] y el metrifonato [33], puedan tener un efecto beneficioso para aminorar las conductas apáticas y pasivas en la EA.

BIBLIOGRAFÍA

- Kaufers DI, Cummings JL, Ketchel P, Smith V, MacMillan A, Shelley T, et al. The Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q): validation of a Brief Clinical Form of the Neuropsychiatric Inventory. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 233-9.
- Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46: 130-5.
- Kaufers DI, Cummings JL, Christine D, Bray T, Castellon S, MacMillan A, et al. Assessing the impact of behavioral disturbances in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. *JAGS* 1998; 46: 210-5.
- Palmer AM, DeKosky ST. Monoamine neurons in aging and Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Gen Sect)* 1993; 91: 135-59.
- Raskind MA, Peskind ER. Neurologic bases of noncognitive behavioral problems in Alzheimer's disease. *Alz Dis Assoc Disord* 1994; 8 (Suppl 3): 54-60.
- Cummings JL, Kaufers DI. Neuropsychiatric aspects of Alzheimer's disease: the cholinergic hypothesis revisited. *Neurology* 1996; 47: 876-83.
- Cummings JL, Victoroff JL. Noncognitive neuropsychiatric syndromes in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1990; 3: 140-58.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thomson S, Carusi DA, Gerabein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-14.
- Schulz R, O'Brien AT, Bookwala J, Fleissner K. Psychiatric and physical morbidity effects of dementia caregiving: prevalence, correlates, and causes. *Gerontologist* 1995; 35: 771-91.
- Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M. Psychiatric problems and nursing home placement in of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 1049-51.
- O'Donnell BF, Drachman DA, Barnes HJ, Petersen KE, Swearer JM, Lew RA. Incontinence and troublesome behaviors predict institutionalization in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1992; 5: 45-52.
- Mittleman MS, Ferris SH, Shulman E, Steinberg G, Levin B. A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer's disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276: 1725-31.
- Tariot PN, Mack JL, Patterson MB, Edland SD, Weiner MF, Fillenbaum G, et al. and the CERAD Behavioral Pathology Committee. The CERAD Behavioral Rating Scale for Dementia (BRSD). *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1349-57.
- Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1356-64.
- Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotis A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1987; 48: 9-15.
- Teri L, Truax P, Logsdon R, Uomoto J, Zarit S, Vitaliano PP. Assessment of behavioral problems in dementia: the Revised Memory and Behavior Problems Checklist. *Psychol Aging* 1992; 7: 622-31.
- Kaufers DI, Pollock BG, Catt KE, López OL, DeKosky ST. An open-label study of donepezil in Alzheimer's Disease: neuropsychiatric symptom responses and caregiver distress. *Neurology* 1998; 50 (Suppl 4): A89.
- Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A meta-analysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 553-63.
- Lancot KL, Best TS, Mittmann N, Liu BA, Oh PI, Einarson TR, Naranjo CA, et al. Efficacy and safety of neuroleptics in behavioral disorders associated with dementia. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 550-61.
- Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 107-15.
- De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53: 946-55.
- Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, et al. Olanzapine in the treatment of psychosis and behavioral disturbances associated with Alzheimer's disease [abstract]. *American Psychiatric Association* 1999.
- McManus DQ, Arvantis LA, Kowalczyk BB. Quetiapine, a novel antipsychotic: experience in elderly patients with psychotic disorders. *Serquel Trial 48 Study group. J Clin Psychiatry* 1999; 60: 292-8.
- Morris JC, Cyrus PA, Orazem J, Mas J, Bieber F, Ruzicka BJ, et al. Metrifonate benefits cognitive, behavioral, and global function in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50: 1222-30.
- Raskind MA, Sadowsky CH, Sigmund WR, Beitler PJ, Auster SB. Effect of tacrine on language, praxis, and noncognitive behavioral problems in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1997; 54: 836-40.
- Lebert F, Pasquier F, Petit H. Behavioral effects of trazodone in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 514-8.
- Nyth AL, Gottfries CG. The clinical efficacy of citalopram in treatment of emotional disturbances in dementia disorders. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 894-901.
- Tariot PN, Schneider LS, Katz IR. Anticonvulsant and other non-neuroleptic treatment of agitation in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995; 8 (Suppl 1): S28-S39.
- Sakauye KM, Camp CJ, Ford PA. Effects of buspirone on agitation associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 1993; 1: 82-4.
- Katona CL, Hunter BN, Bray J. A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 100-8.
- Rubin EH, Morris JC, Storandt M, Berg L. Behavioral changes in patients with mild senile dementia of the Alzheimer's type. *Psychiatry Res* 1986; 21: 55-62.
- Kaufers DI, Cummings JL, Christine D. Differential neuropsychiatric symptom responses to tacrine in Alzheimer's disease: Relationship to dementia severity. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 55-63.
- Kaufers DI. Beyond the cholinergic hypothesis. The effect of metrifonate and other cholinesterase-inhibitors on neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Demen Geriatr Cogn Disord* 1998; 9 (Suppl 2): 8-14.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Resumen. El objetivo final de todas las intervenciones terapéuticas en la enfermedad de Alzheimer (EA) es la optimización de las funciones adaptativas y la mejoría de la calidad de vida. La estrategia general respecto al empleo de las intervenciones farmacológicas para tratar los síntomas neuropsiquiátricos en la EA es: 1) Evaluación exhaustiva de los síntomas neuropsiquiátricos presentes; 2) Establecimiento de una jerarquía de síntomas objetivos basada en las tasas de síntomas e impacto en el cuidador; 3) Identificación de los agentes adecuados para abordar los síntomas objetivos sobre la base de los factores individuales; 4) Empleo de la dosis inicial más baja posible, con una valoración gradual de las dosis; y 5) Cambio de una sola variable de fármaco a la vez. Con respecto al tratamiento de los síntomas psicóticos, la introducción reciente de nuevos agentes antipsicóticos (p. ej., risperidona) ha sustituido en gran medida el empleo de agentes antipsicóticos tradicionales (p. ej., tioridacina) en la EA. La agitación psicomotora y la agresividad pueden tratarse con una gran variedad de fármacos, entre los que se encuentran agentes antipsicóticos, anticonvulsionantes y antidepresivos. Los inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina constituyen el tratamiento de elección para los síntomas depresivos. Los inhibidores de las colinesterasas han mostrado tener un efecto positivo en pacientes con alucinaciones, ansiedad y apatía. [REV NEUROL 2002; 34: 846-50]

Palabras clave. Anticonvulsionantes. Antidepresivos. Antipsicóticos. Enfermedad de Alzheimer. Inhibidores de las colinesterasas.

TRATAMENTO DOS SINTOMAS NEUROPSIQUIÁTRICOS NA DOENÇA DE ALZHEIMER

Resumo. O objetivo final de todas as intervenções terapêuticas na doença de Alzheimer (DA) é a otimização das funções adaptativas e a melhoria da qualidade de vida. A estratégia geral para a utilização das intervenções farmacológicas para tratar os sintomas neuropsiquiátricos da DA: 1) A avaliação exhaustiva dos sintomas neuropsiquiátricos presentes, 2) O estabelecimento de uma hierarquia de sintomas objetivos baseada nas taxas de sintomas e no impacto sobre o cuidador, 3) A identificação dos agentes adequados para abordar os sintomas objetivos sobre a base dos factores individuais, 4) A utilização da dose inicial mais baixa possível com uma avaliação gradual da dose e 5) A alteração de uma só variável de fármaco de cada vez. Relativamente ao tratamento dos sintomas psicóticos, a introdução recente de novos agentes antipsicóticos (por exemplo a risperidona) suplantou em grande medida a utilização de agentes antipsicóticos tradicionais (por exemplo a tioridazina) na DA. A agitação psicomotora e a agressividade podem ser tratadas com uma grande variedade de fármacos entre os quais encontramos os agentes antipsicóticos, os anticonvulsivantes e os antidepressivos. Os inibidores selectivos da reabsorção da serotonina constituem o tratamento de eleição para os sintomas depressivos. Os inibidores das colinesterases demonstraram possuir um efeito positivo em doentes com alucinações, ansiedade e apatia. [REV NEUROL 2002; 34: 846-50]

Palavras chave. Anticonvulsivantes. Antidepressivos. Antipsicóticos. Doença de Alzheimer. Inibidores das colinesterases.