

Uso de antidepresivos en pacientes institucionalizados con demencia y agitación: reporte de casos

Judith Szulik

Médica psiquiatra
Jefa del área de Psiquiatría de Fundación Nuevo Hogar Ledor Vador
Docente de la Carrera de médico Especialista en Psiquiatría,
Facultad de Medicina, UBA
Miembro de International Psychogeriatric Association
E-mail:Judith.szu@gmail.com

Micaela Tassara

Médica especialista en geriatría
Médica de planta del Nuevo Hogar LeDor VaDor

Hugo Pisa

Médico especialista en psiquiatría
Psiquiatra del Nuevo Hogar LeDor VaDor
Director Médico de Integra Más

Resumen

Los síntomas psicológicos y conductuales en las demencias son frecuentes: afectan al 90% de los pacientes en algún momento de la evolución de la enfermedad. Su presencia determina en general la institucionalización de la persona. Asimismo, en ese contexto, puede conducir a una prescripción abusiva de antipsicóticos, a pesar de la poca evidencia respecto de su eficacia y perfil de efectos adversos. Siguiendo esta línea, el objetivo de este trabajo se centrará en el “uso” y “utilidad” de un grupo poco estudiado en pacientes agitados con demencia: los antidepresivos. Transmitiremos una experiencia clínica a partir del reporte de diez casos de pacientes institucionalizados.

Palabras clave: Demencia - Agitación - Antidepresivos - Síntomas conductuales.

USE OF ANTIDEPRESSANTS IN INSTITUTIONALIZED PATIENTS WITH DEMENTIA AND AGITATION: CASE REPORT

Abstract

Psychological and behavioral symptoms in dementias are frequent: they affect 90% of patients at some point in the evolution of the disease. Their presence determines in general the institutionalization of the person. Also, in that context, it may lead to an abusive prescription of antipsychotics, despite little evidence regarding its efficacy and adverse effects profile. Following this line, the objective of this work will focus on the “use” and “utility” of an under-examined pharmacological class in agitated patients with dementia: antidepressants. We will share a clinical experience from the report of ten cases of institutionalized patients.

Keywords: Dementia - Agitation - Antidepressants - Behavioral symptoms.

Introducción

Debido al incremento de la expectativa de vida sumado al envejecimiento poblacional, las demencias constituyen y constituirán un problema de salud cada vez mayor. Su prevalencia global se estima que es del 3,9% en personas mayores de 60 años (1). En particular, la enfermedad de Alzheimer (el tipo más frecuente), se calcula que afecta a un 20-30% de los pacientes ambulatorios y entre un 40-60% a los residentes de una institución geriátrica (2).

Los síntomas psicológicos y conductuales en las demencias son frecuentes: afectan al 90% de los pacientes en algún momento de la evolución de la enfermedad (3). Cohen-Mansfield define *agitación* como "la actividad inapropiada, verbal, vocal o motora no atribuible por un observador externo como resultado evidente de una necesidad insatisfecha o de confusión del paciente". La agitación puede ser agresiva y no agresiva. La autora diferencia así cuatro tipos de comportamientos agitados:

- 1) Comportamientos físicos *no agresivos*: inquietud, manierismos, manipulación inadecuada de objetos, vestirse inapropiadamente o quitarse la ropa, ocultar cosas;
- 2) Comportamientos físicos *agresivos*: golpear, arañar, rasguñar, empujar, patear, agarrar objetos o personas;
- 3) Comportamientos verbales *no agresivos*: negativismo, demandas constantes de atención, quejas, frases repetitivas, interrupciones irrelevantes o relevantes;
- 4) Comportamientos verbales *agresivos*: gritos, ruidos, insultos, explosiones temperamentales (4, 5).

La presencia de agitación frecuentemente determina la institucionalización (6). Y asimismo, puede hacer peligrar la misma: algunas instituciones "se niegan" a recibir o a que la persona continúe en el lugar, debido a que ciertas conductas resultan disruptivas para el entorno. Por último, constituyen en muchos casos situaciones de difícil manejo que ponen en tensión la estabilidad del equipo tratante (7), ocasionando, no pocas veces, conductas negligentes y de violencia por parte del personal u otros residentes.

Si bien la *aproximación psicosocial*, comprendida como la amplia gama de intervenciones que se diseñan y aplican tanto para aliviar al paciente como para mitigar la carga y el estrés de los cuidadores, constituye –sin duda– el abordaje central del tratamiento, en ocasiones resulta insuficiente. En estos casos, una de las intervenciones con la que contamos son los psicofármacos. Pero es sabido que la agitación del paciente con demencia puede conducir a una prescripción abusiva de los mismos, sobre todo de antipsicóticos atípicos, a pesar de la poca evidencia respecto de su eficacia y perfil de efectos adversos (8). En este sentido pretendemos ser cautos al considerar la inclusión de un psicofármaco como parte del tratamiento. Siguiendo esta línea, nuestro objetivo e interés se centrará en el "uso" y "utilidad" de un grupo poco estudiado en estas situaciones: los *antidepresivos*. A partir del reporte de diez casos de pacientes institucionalizados, buscamos transmitir una experiencia clínica, que no es otra cosa que una búsqueda de alternativas

al momento de tratar a estos pacientes, en los cuales el denominador común sigue siendo la complejidad y dificultad del manejo.

Pacientes y métodos

Todos los datos de historia clínica que se exponen corresponden a pacientes que se encontraban institucionalizados en el Hogar LeDor VaDor durante el año 2015. Se tuvieron en cuenta como criterios de inclusión que los mismos hubieran presentado en algún momento comportamientos agitados –según la definición de Cohen Mansfield– en el contexto de un síndrome demencial; y que hubieran recibido como parte del tratamiento un antipsicótico.

Caso 1

Varón de 89 años.

Antecedentes clínicos: Fibrilación auricular (anticoagulado), ex tabaquista, EPOC moderado, ACV con secuela (paresia braquiocrural derecha), deterioro funcional. Dependiente para todas las ABVD (actividades básicas de la vida diaria).

Antecedentes neurológicos: Diagnóstico de demencia de causa mixta de 7 años de evolución con deterioro cognitivo severo.

Antecedentes psiquiátricos: Conducta vocal disruptiva, gritos frecuentes (insultos en general). Situación que generaba malestar al personal a cargo y a otros residentes.

Tratamiento: Fue medicado con varios antipsicóticos: quetiapina 100 mg; risperidona 1.5 mg; haloperidol 6 mg. Otros: divalproato de sodio 500 mg. Todos sin resultados.

Los gritos cedieron con el inicio de paroxetina 20 mg.

Caso 2

Mujer de 90 años.

Antecedentes clínicos: Diabetes Mellitus insulino requiriente, Mieloma múltiple en tratamiento, IAM, hipertensión arterial, dislipemia.

Antecedentes neurológicos: Demencia de causa mixta de 5 años de evolución con deterioro cognitivo moderado.

Antecedentes psiquiátricos: Agitación verbal no agresiva: inquietud, pedidos constantes de ayuda, necesidad de estar acompañada continuamente, dolores precordiales inespecíficos.

Tratamiento: Inicialmente fue medicada con quetiapina 100 mg sin respuesta. Los síntomas mejoran luego del inicio de Citalopram 20 mg.

Caso 3

Varón de 91 años.

Antecedentes clínicos: Hipertensión arterial, enfermedad coronaria, cataratas con disminución de la agudeza visual, inestabilidad en la marcha, caídas a repetición con múltiples traumatismos encéfalo craneanos.

Antecedentes neurológicos: Demencia con deterioro cognitivo moderado de causa mixta.

Antecedentes psiquiátricos: delirios de robo, ánimo depresivo, ansiedad.

Tratamiento: Se inicia con quetiapina 50 mg; luego risperidona 1 mg sin resultados. Se evidencia una mejoría a partir del inicio de paroxetina 20 mg.

Caso 4

Varón de 89 años.

Antecedentes clínicos: Hipertensión arterial.

Antecedentes neurológicos: Demencia de causa mixta con deterioro cognitivo moderado.

Antecedentes psiquiátricos: Al ingreso a la institución presentó múltiples episodios de agitación psicomotriz con agresividad verbal y física permanente. Se estabiliza con antipsicóticos (quetiapina 150 mg); pero presenta síntomas de negativismo a la ingesta y apatía.

Tratamiento: Se inicia escitalopram 10 mg con buena respuesta.

Caso 5

Mujer de 82 años.

Antecedentes clínicos: Síndrome mielodisplásico, fractura de cadera con osteosíntesis.

Antecedentes neurológicos: Demencia por cuerpos de Lewy de años de evolución con deterioro cognitivo y funcional severo.

Antecedentes psiquiátricos: llanto sin causa aparente.

Tratamiento: Inicialmente fue tratada con quetiapina 50 mg con escasa respuesta. Se rotó a paroxetina en forma progresiva hasta 20 mg. Los síntomas desaparecieron.

Caso 6

Mujer de 86 años.

Antecedentes clínicos: Hipertensión arterial, broncoespasmo, fractura de cadera con infección de prótesis por lo que posteriormente requiere institucionalización.

Antecedentes neurológicos: Demencia de tipo Alzheimer con deterioro cognitivo moderado.

Antecedentes psiquiátricos: agitación no agresiva, inquietud, pedidos reiterados de comida.

Tratamiento: Inicialmente recibe quetiapina 50 mg sin respuesta. Se inicia escitalopram progresivamente hasta 20 mg con mejoría de los síntomas ansiosos.

Caso 7

Mujer de 71 años.

Antecedentes clínicos: Hipotiroidismo, cáncer de endometrio tratado quirúrgicamente con histerectomía.

Antecedentes neurológicos: Retraso mental con evolución a síndrome demencial.

Antecedentes psiquiátricos: Conducta vocal disruptiva: gritos y perseveraciones.

Tratamiento: Estaba medicada con quetiapina 150 mg, trazodone 100 mg y divalproato de sodio 250 mg, sin respuesta. Se agrega mirtazapina 30 mg. Disminuyen los síntomas.

Caso 8

Mujer de 90 años.

Antecedentes clínicos: Hipertensión arterial, cirugía de aneurisma de aorta abdominal ascendente, operada de cataratas, colitis isquémica.

Antecedentes neurológicos: Demencia de causa vascular con deterioro cognitivo moderado.

Antecedentes psiquiátricos: ansiedad, demandas continuas de atención.

Tratamiento: risperidona hasta 1.5 mg sin respuesta. Posteriormente se agrega al esquema de medicación mirtazapina 30 mg, a partir de lo cual evidencia una mejoría de los síntomas.

Caso 9

Mujer de 100 años.

Antecedentes clínicos: Hipertensión, fractura de hombro izquierdo que requirió reemplazo humeral, infecciones urinarias a repetición.

Antecedentes neurológicos: Demencia de tipo Alzheimer con deterioro cognitivo severo.

Antecedentes psiquiátricos: Conductas agresivas frente a la asistencia del personal de enfermería en la higiene y baño. Negativismo a la ingesta.

Tratamiento: Paroxetina 20 mg. Evidencia una mejoría parcial.

Caso 10

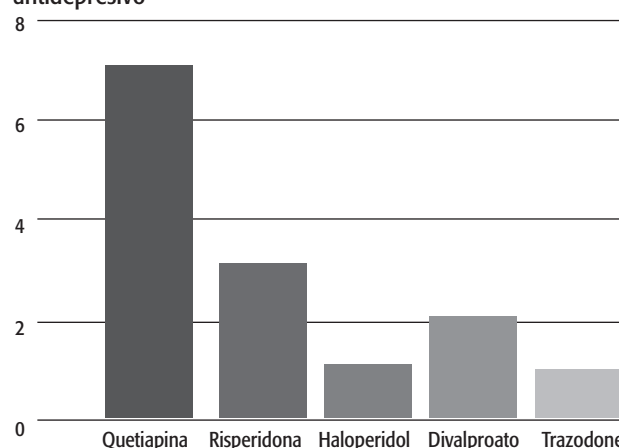
Varón de 97 años.

Antecedentes clínicos: Infarto de miocardio hace 25 años, insuficiencia cardíaca, marcapasos por bradicardia.

Antecedentes neurológicos: Demencia vascular con deterioro cognitivo moderado.

Antecedentes psiquiátricos: Enfermedad bipolar que requirió TEC en 1990. Presenta en forma reciente conducta vocal disruptiva (canto perseverante). Se inicia paroxetina 10 mg con buena respuesta.

Figura 1. Medicaciones indicadas previo al inicio de un antidepresivo



Discusión

Entre los síntomas conductuales de las demencias la agitación es uno de los más prevalentes: ocurre en el 20-30% de los pacientes ambulatorios; cifra que se eleva al 40-60% en las residencias geriátricas (9).

Más allá de que coincidimos en que la primera línea de abordaje son las intervenciones no-farmacológicas llevadas a cabo a partir de una aproximación psicosocial, nos preguntamos al igual que otros autores (10) si la me-

dicación antidepresiva puede aliviar la agitación en los pacientes con síndromes demenciales. Sobre todo tras haber reparado en los probables y potenciales desencadenantes (como por ejemplo un cambio ambiental), descartado una causa médica (*delirium*), la presencia de dolor, de efectos adversos de las medicaciones y de depresión.

Teniendo en cuenta, además, que las medicaciones prescritas con mayor frecuencia en estos casos son los antipsicóticos atípicos, a pesar de su eficacia limitada y de los efectos adversos que pueden ocasionar (hipotensión ortostática, somnolencia, síndromes extrapiramidales, falta de coordinación, síndrome metabólico, prolongación del segmento QT en ECG y eventos cerebrovasculares) (3, 11-13).

Una de las hipótesis que intentan explicar la causa de la agitación, sobre todo en la enfermedad de Alzheimer, es la que atribuye al efecto neurodegenerativo de la enfermedad la alteración del sistema de monoaminérgico del cerebro, en particular la vía ascendente serotoninérgica. En este sentido se demostró una correlación entre los síntomas de agitación y la disminución de la actividad metabólica temporal derecha, corteza frontal derecha y cíngula bilateral (14). Esta situación nos habilita a considerar que medicaciones que actúen de forma específica en esta vía podrían ser útiles en el alivio de la agitación, en contraste con los antipsicóticos que actúan sobre todo a nivel dopaminérgico.

En los casos descriptos, tras haber implementado diversas intervenciones no-farmacológicas, no obtuvimos buenos resultados con los antipsicóticos ni con otros psicofármacos tales como divalproato de sodio y trazodone. Conseguimos, sin embargo, con el uso de antidepresivos una disminución en algunos casos, y una resolución total en otros, de las manifestaciones de agitación, lo que impactó a su vez de forma significativa en la calidad de vida de los pacientes y de toda la estructura de cuidados.

En esta línea de trabajo encontramos coincidencias con otros autores quienes incluso relatan situaciones similares: ante la falta de respuesta a las intervenciones no-farmacológicas, utilizaron antipsicóticos con los que tampoco tuvieron respuesta, motivo por el cual rotaron a o agregaron un antidepresivo. Un ejemplo son los artículos que sugieren al citalopram como una alternativa válida ante los casos de agitación en pacientes con demencia (15, 16). Ambos artículos refieren que los pacientes no tenían depresión y la dosis efectiva fue a partir de los 10 mg. Pero señalan (17) que a partir de los 30 mg se evidenciaron alteraciones cognitivas y prolongación del segmento QTc en el ECG. Otro trabajo hace referencia a cómo influye la variación genética en HTR2A y loci HTR2C en la respuesta a citalopram. Sin duda, una línea de investigación a tener en cuenta en un futuro (18).

Dos trabajos de revisión son categóricos al afirmar que los antidepresivos son una alternativa efectiva para los síntomas de agitación en los pacientes con demencia, al mismo tiempo que son bien tolerados. Sobre todo ponderan a sertralina y citalopram, pero son cautos con su recomendación debido a que no hay pruebas suficientes sobre su seguridad a largo plazo (19, 20).

Llama la atención la poca literatura relacionada con el uso de escitalopram. Un artículo advierte que todos los ISRS pueden producir acatisia, síntoma que en general es poco reconocido y atribuido a este grupo farmacológico. De igual manera da cuenta (en una paciente de 53 años) de que el escitalopram sería el que con menor frecuencia la produce; sin embargo describe un caso severo de acatisia por este psicofármaco (21). Si bien el trabajo en cuestión no se refiere a un caso de demencia, consideramos importante mencionarlo debido a que dicho antidepresivo es uno de los más utilizados en el adulto mayor.

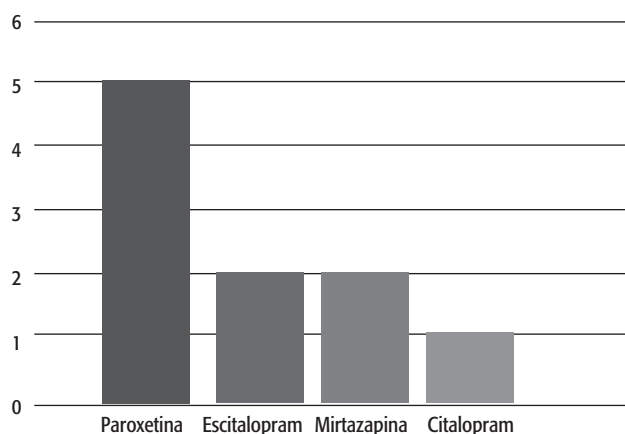
Por otro lado, la fluvoxamina es un ISRS que se utiliza poco en nuestro medio. Un trabajo lo ubica como alternativa para el manejo de los síntomas conductuales y psicológicos en las demencias en dosis de 75 a 150 mg; no obstante, su debilidad radica en que es un reporte de tres casos (22).

La mirtazapina se usa habitual y *folclóricamente* como indicación ante casos en los cuales predomina una alteración del sueño en concomitancia con un trastorno depresivo (o no). En nuestro caso obtuvimos una respuesta favorable en los dos pacientes a los que se les indicó; al contrario, se reportaron efectos adversos severos en pacientes adultos mayores, a pesar de tener un perfil de tolerabilidad mayor que los antidepresivos tricíclicos. Se observó la presencia de delirios, alucinaciones, agitación psicomotriz y alteraciones del sensorio en los pacientes que presentaban depresión en el contexto de una enfermedad cerebral subclínica. La hipótesis más fuerte es que se debería al aumento central de norepinefrina en un cerebro vulnerable (23). Otro artículo hace referencia a un dato poco conocido –a partir del estudio de ocho casos–: el uso de mirtazapina en bajas dosis (hasta 15 mg) ante un cuadro de acatisia debido a aripiprazol u otros antipsicóticos atípicos (24).

Por último queremos referirnos al uso de paroxetina, la cual fue el antidepresivo que más se indicó en nuestro trabajo. Si llevamos a cabo una búsqueda en la base de datos PubMed con las palabras claves *paroxetine AND agitation AND dementia*, obtenemos como resultado seis artículos, de los cuales el último es del año 2006. Esta situación, para nuestra sorpresa, le otorga al presente artículo una mayor relevancia. De las publicaciones mencionadas, uno de los artículos se centra, justamente, en evaluar la seguridad y la eficacia de paroxetina como alternativa a los antipsicóticos para el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia. A su vez, los pacientes que fueron incluidos se encontraban en dos residencias de ancianos (ocho residentes) y en una clínica geriátrica ambulatoria (siete pacientes). Los síntomas que exhibían fueron agitación verbal en forma de preguntas repetitivas o solicitud injustificada de atención. Todos los pacientes recibieron paroxetina en dosis de 10 a 40 mg por día. El Inventario de Cohen-Mansfield Agitación (CMAI) se utilizó para evaluar la frecuencia de agitación verbal. Una puntuación basal se obtuvo antes de empezar con paroxetina. Todos los pacientes tuvieron una reducción (2-4 puntos por elemento) en las puntuaciones

CMAI al final del primer mes de tratamiento con esta droga. Asimismo, las puntuaciones se redujeron aún más en cinco de los pacientes al final del tercer mes. En general, el psicofármaco fue bien tolerado (25). Sin embargo sugerimos estar atentos y evaluar las posibles interacciones que puede tener paroxetina con –por ejemplo– los anticolinesterásicos y las medicaciones antihipertensivas.

Figura 2. Antidepresivos indicados



Para finalizar, queremos dejar abierto el interrogante sobre el motivo por el cual algunos pacientes responden al uso de antidepresivos. Hablamos sobre la alteración que se produciría en la vía serotoninérgica en los pacientes con demencia. Pero no hablamos –en definitiva– de pacientes a los cuales no se les diagnostica una depresión debido a la dificultad que plantea el diagnóstico en aquellos que presentan un deterioro cognitivo severo. Hablamos, entonces, de un verdadero desafío de la práctica asistencial en una institución geriátrica.

Conclusiones

Los antidepresivos se presentan como una alternativa válida para el tratamiento de los síntomas de agitación en pacientes institucionalizados con demencia. Tienen un perfil de efectos adversos más benigno que el de los antipsicóticos. En nuestro caso la experiencia con paroxetina fue positiva. De todas formas consideramos que hay que ser prudentes con su manejo debido a que son necesarios mayores trabajos que profundicen con respecto a su uso. ■

Referencias bibliográficas

1. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005 Dec 17;366(9503):2112-7.
2. Steinberg M, Shao H, Zandi P, et al. Cache County Investigators. Point and five-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache county study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:170-7.
3. Ballard C, Corbett A, Chitramohan R, Aarsland D. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer's disease: controversies and possible solutions. *Current Opinion in Psychiatry* 2009, 22:532–540.
4. Cohen-Mansfield J. Conceptualization of agitation: Results based on the Cohen-Mansfield agitation inventory and the agitation behavior mapping instrument. *Int Psychogeriatr* 1996, 8 (3): 309-15.
5. Cohen-Mansfield J. Nonpharmacologic interventions for inappropriate behaviours in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001 Fall;9(4):361-81.
6. Steele C, Rovner B, Chase G, Folstein, M. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *The American Journal of Psychiatry* 1990, 147: 1049–1051.
7. Mune L, Pisa H. Aproximación psicossocial de los síntomas conductuales y psicológicos de las demencias en las instituciones geriátricas. *Vertex* 2015; vol XXVI, número120.
8. Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ* 2004, Jul 10;329(7457):75.
9. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2010; 22(03):346-72.
10. Porsteinsson AP, Smith JS, Keltz MA, Antonisdottir IM. Can antidepressant medication relieve agitation in Alzheimer's disease? *Expert Rev Neurother* 2014 Sep;14(9):969-71.
11. Small GW. Treating dementia and agitation. *JAMA* 2014;311(7):677-8.
12. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005; 293:596–608.
13. Steinberg M, Lyketsos CG. Atypical antipsychotic use in patients with dementia: managing safety concerns. *Am J Psychiatry* 2012; 169:900–906.
14. Melrose RJ, Ettenhofer ML, Harwood D, et al. Cerebral metabolism, cognition, and functional abilities in Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2011;24(3):127-34.
15. Kotbi N, Singh A, Kneifati-Hayek J, Odom A, Alexopoulos G. Citalopram in agitated and delusional demented patients who failed treatment with antipsychotic agents. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014 Apr 1;26(2):E62.
16. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(7):682-91.
17. Underwood BR, Fox C. Citalopram decreases agitation in the context of Alzheimer's disease, but at doses higher than those commonly prescribed and at the expense of side effects. *Evid Based Med* 2014 Oct;19(5):181.
18. Peters ME, Vaidya V, Drye LT, Devanand DP, Mintzer JE, Pollock BG, Porsteinsson AP, Rosenberg PB, Schneider LS, Shade DM, Weintraub D, Yesavage J, Lyketsos CG, Avramopoulos D; CitAD Research Group. Citalopram for the Treatment of Agitation in Alzheimer Dementia: Genetic Influences. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2016 Mar;29(2):59-64.
19. Henry G, Williamson D, Tampi RR. Efficacy and tolerability of antidepressants in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a literature review of evidence. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2011 May;26(3):169-83.
20. Bui Q. Antidepressants for agitation and psychosis in patients with dementia. *Am Fam Physician* 2012 Jan 1;85(1):20-2.
21. Basu B, Gangopadhyay T, Dutta N, Mandal B, De S, Mondal S. A case of akathisia induced by escitalopram: case report & review of literature. *Curr Drug Saf* 2014 Mar;9(1):56-9.
22. Kurita M, Sato T, Nishino S, Ohtomo K, Shirakawa H, Mashiko H, Niwa S, Nakahata N. Effects of fluvoxamine on behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease: a report of three cases. *Fukushima J Med Sci* 2006 Dec;52(2):143-8.
23. Bailer U, Fischer P, Küfferle B, Stastny J, Kasper S. Occurrence of mirtazapine-induced delirium in organic brain disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2000 Jul;15(4):239-43.
24. Poyurovsky M, Bergman J, Pashinian A, Weizman A. Beneficial effect of low-dose mirtazapine in acute aripiprazole-induced akathisia. *Int Clin Psychopharmacol* 2014 Sep;29(5):296-8.
25. Ramadan FH, Naughton BJ, Bassanelli AG. Treatment of verbal agitation with a selective serotonin reuptake inhibitor. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000 Summer;13(2):56-9.