

Tratamiento con quetiapina en la psicosis de la tercera edad

Dr. Luis Ignacio Brusco
Médico Especialista en Neurología y Psiquiatría
Director de Fundación Humanas

Las enfermedades neuropsiquiátricas comprenden principalmente tres grandes grupos de problemas: conductuales, cognitivos y cronobiológicos.

Los trastornos conductuales son los que se refieren a problemas psiquiátricos, dentro de los cuales los trastornos psicóticos son unos de los más importantes. Unidos a ellos también se pueden observar trastornos depresivos o trastornos obsesivos graves con componentes psicóticos. Esto se presenta fundamentalmente en el paciente anciano pero, en todos los casos, es importante saber qué tipo de fármaco corresponde utilizar.

El segundo grupo de enfermedades neuropsiquiátricas abarca los trastornos cognitivos que afectan diferentes funciones intelectuales, también llamadas funciones superiores. Cuando estos trastornos están presentes se asocian directamente a trastornos conductuales; es decir, que a más trastornos conductuales mayores trastornos cognitivos y viceversa. Por ejemplo, si a un paciente con un cuadro psicótico, se le realiza una evaluación neurocognitiva o neuropsicológica, muy probablemente presentará mayor alteración en sus funciones intelectuales en la evaluación neurocognitiva.

Relacionado con los anteriores surge un tercer grupo de problemas: los trastornos cronobiológicos. Estos se asocian con pérdida de los ritmos biológicos, fundamentalmente del ritmo circadiano - un ritmo cercano a veinticuatro / veinticinco horas - que es el más importante y se debe tener en cuenta cuando se medican los trastornos psiquiátricos o conductuales del paciente, fundamentalmente en esta franja etaria, dado que, cuando se presentan trastornos cognitivos siempre existen trastornos cronobiológicos asociados y, en estas edades, siempre se producen cambios

cronobiológicos; una pérdida de esta función que se manifiesta por ejemplo en la pérdida de sueño. En la tercera edad se duerme menos y menos profundo. Lo interesante de esto es que el sueño lento, que es el que el anciano va perdiendo, está muy presente en la adolescencia ya que es en este tipo de sueño cuando se segrega somatotropina, que favorece el crecimiento en la infancia y la adolescencia. Esto motiva que los niños duerman tanto tiempo y los adolescentes aún más y, además, que les cueste tanto despertarse, porque éste es un sueño muy profundo que origina un alto umbral de despertar.

En la tercera edad se pierde otra parte del sueño que es el sueño REM, también llamado sueño con movimientos oculares rápidos (MOR en español). Sin embargo, dado que se pierde proporcionalmente más sueño lento que sueño REM, es el sueño profundo el que más disminuye.

El sueño REM es el responsable de muchas funciones fisiológicas. Tiene un alto porcentaje de presencia en el embrión; en el embrión y el feto se observa una gran proporción de sueño REM, así como en el recién nacido. Como tienen un bajo umbral de despertar, despiertan a menudo al igual que una persona anciana que también presenta mayor proporción de sueño REM a expensas de la pérdida del sueño profundo. Es decir, que muchos de los procesos del cerebro inmaduro vuelven a estar presentes en el cerebro envejecido.

La proporción porcentual de sueño lento es baja en el recién nacido y en el anciano, y está muy presente en el adolescente, factores que deben tomarse en consideración. Es por ello que en el tratamiento de los síntomas conductuales en la tercera edad debe tenerse presente si el paciente duerme mal, cómo duerme y qué tipos de psicofármacos corresponde emplear, teniendo en cuenta sus ritmos circadianos, dado que un medicamento no acciona igual de noche que de día. Por ejemplo, debido a los efectos

extrapiramidales es más pertinente prescribir antipsicóticos con función hipnótica durante la noche si el paciente presenta falta de sueño, ya que de ese modo es posible generar dos procesos de mejoría al mismo tiempo: el de la psicosis y el de la falta de sueño. En cambio, es conveniente elegir el día como momento adecuado para administrar la medicación si el paciente duerme bien, dado que en este caso no es necesario indicar un medicamento antipsicótico con función hipnótica, porque si el medicamento antipsicótico produce sueño, se producirán más trastornos cognitivos.

Resumiendo, trastornos conductuales, cognitivos y cronobiológicos son tres procesos intrincados que coinciden en los trastornos psiquiátricos o neuropsiquiátricos del anciano; entre ellos patologías tan importantes como la enfermedad de Alzheimer, que presenta trastornos psiquiátricos y corresponde a casi el 70% de todas las demencias de la consulta médica.

Una de cada 3 personas actualmente sanas tendrá Alzheimer; es decir, que de toda la población 1 de 3 presentará esta patología; y 1 de 2 pacientes de 80 años tendrá Alzheimer y 1 de 20 pacientes de 60 años padecerá esta enfermedad.

Pero, ¿quiénes lo padecerán?, los que tengan más predisposición genética por la historia familiar, y los ancianos, ya que a más edad más se acrecienta el riesgo; fundamentalmente a expensas del trastorno neurocognitivo representado por el incremento de la muerte neuronal. Es decir, un envejecimiento acelerado del cerebro con muerte neuronal programada, que es lo que define a la enfermedad de Alzheimer. Esta patología deja de ser una enfermedad inusual, una enfermedad desconocida, para ser un problema sanitario presente en casi el 50% de nuestros adultos mayores. En altos porcentajes conlleva un trastorno psicótico asociado, por lo cual el manejo del antipsicótico en los ancianos es de central importancia.

La enfermedad tiene su comienzo con la presencia del trastorno fundamental cognitivo que es el de la memoria anterógrada episódica. La utilización de medicamentos erróneos, antipsicóticos, que compliquen los sistemas de memoria genera muchos problemas.

Se debe considerar que la memoria declarativa presenta 3 procesos en el tiempo. El primero que se manifiesta en la memoria inmediata o memoria de trabajo (*working memory*) que es memoria *online*, de segundos. Esta memoria lo que produce es el recuerdo del primer pelota, bandera y árbol del mini-mental; por ejemplo, es el recuerdo de un número de teléfono de forma inmediata que luego se olvida si no se le presta atención. Cuando se distrae a la persona se conoce al segundo tipo de memoria del mini-mental, que es la memoria anterógrada o memoria reciente y es una memoria totalmente diferente. La memoria inmediata es una memoria prefrontal: la *working memory*; la memoria reciente o anterógrada es una memoria hipocampal, por eso es tan diferente una de otra. La memoria inmediata se afecta principalmente en procesos psiquiátricos y psicológicos como el ADD (el déficit atencional), la depresión mayor, la psicosis esquizofrénica, el estrés post-traumático, el estrés agudo, los trastornos de ansiedad, el trastorno obsesivo compulsivo. Pero - a diferencia de las anteriores que son enfermedades más reconocidas en el campo de la psiquiatría - en la enfermedad de Alzheimer la memoria inmediata está conservada, la que está alterada es la memoria anterógrada, que es el segundo recuerdo de pelota, bandera y árbol. Entonces, cuando se realiza un test neurocognitivo como el Rey verbal lo que se observan son trastornos en el reconocimiento anterógrado.

Cuando se estudian pacientes con trastornos de memoria, y existen trastornos de la memoria inmediata en el sujeto, pueden corresponder a patología psiquiátrica como diagnóstico diferencial. En cambio, cuando se observan pacientes con enfermedad de

Alzheimer los trastornos son de la memoria reciente que es el segundo recuerdo de pelota, bandera y árbol y se marca en una dificultad en un test como el Rey verbal, en una pérdida de la recuperación de la información, dando un diferente paradigma neuropsicológico.

Los antipsicóticos se clasifican en antipsicóticos típicos y atípicos, los típicos son neurolépticos; por lo cual los neurolépticos entre otras cosas bloquean la memoria inmediata, por bloqueo de la vía dopaminérgica de función estriado-frontal. No está indicado entonces prescribir medicamentos que bloqueen esta vía produciendo trastornos de la *working memory* cuando, además, el paciente tiene trastornos de la memoria anterógrada, pues haciéndolo generamos dos problemas en vez de uno.

Esto es importante porque hay enfermedades neuropsiquiátricas con trastornos conductuales, como la enfermedad de Alzheimer, en las que si se usan antipsicóticos típicos se bloquea el primer tipo de memoria, que es una memoria “*on line*” que tiene una función muy importante en la relación estriado-frontal. Si se bloquea el sistema estriado-frontal se produce un trastorno de memoria inmediata o *working memory*, que es la memoria de trabajo, que el paciente con Alzheimer tendrá indemne todavía durante tiempo prolongado. Por ello, sobre el trastorno anterógrado se agregaría la pérdida de la memoria de trabajo.

De lo anteriormente citado se desprende la importancia de no usar neurolépticos (antipsicóticos típicos) que son antipsicóticos viejos, dado que bloquean el sistema extrapiramidal.

Por otro lado, los problemas cronobiológicos en los pacientes ancianos, conforman un grupo de problemas, entre los cuales el insomnio es un tema principal. Además, se produce el aumento del coeficiente de variabilidad del sueño, siendo impredecible la hora del sueño, y el *sundowning* que es la excitación vespéral (la excitación a la tarde

que, a veces, si no se interroga al paciente, no se conoce) es otro de los problemas. Esto se produce por una modificación en los ritmos biológicos y un cambio en la estructura de sueño como se mencionó anteriormente.

Mucho de los síntomas conductuales y cognitivos empeoran en la hora del atardecer en el paciente anciano, a lo que se le denomina *sundowning* pero, generalmente, si no se indaga concientemente, la familia no lo comenta. Se debe conocer correctamente la farmacocinética del fármaco para poder ordenar este punto. Es decir, que la cronología está presente, no solamente en su función sino en la modificación que producen de la cognición y la conducta con el *sundowning*.

¿Por qué está alterada la cronobiología en el paciente con enfermedad de Alzheimer?

Porque presenta déficit neuronal en el núcleo supraquiasmático - núcleo que regula la función biológica de los ritmos circadianos en el hipotálamo -, déficit de melatonina y déficit de las sinapsis y déficit del funcionamiento de los receptores de melatonina (ML1, ML2 y ML3). Es decir, es un trastorno global, tipo neurológico, endocrinológico, de la melatonina que es la señal del sueño, la señal de los ritmos.

Entonces la agitación vespéral o *sundowning* es lo que produce trastornos cognitivos y conductuales al atardecer, comienzo de la noche, con aumento de la agitación, la deambulación, conductas repetitivas, la atención disminuida, alteraciones perceptivas con ilusiones y alucinaciones, sintomatología que disminuye durante el día.

Entonces, la melatonina disminuye con los años. Si se observa la curva endocrinológica de otras hormonas, con la edad disminuye. Es decir, durante el envejecimiento tenemos un proceso de meseta de los sistemas biológicos, entre ellos el endocrinológico; y el cronobiológico, regulado por la hormona melatonina, no escapa a este proceso.

Lo interesante es que en la enfermedad de Alzheimer existe una función cronobiológica aún más disminuida, menor cantidad de melatonina, por lo cual en esta patología, el

cerebro está más envejecido que el cuerpo. Es decir que el anciano con Alzheimer es un “viejo más viejo”. Dentro de los que padecen esta enfermedad, los que peor conducta presentan son en primer lugar los que tienen genética APO-E 4 homocigota y luego los heterocigotas. Es decir que, dentro del Alzheimer, existen dos grandes grupos de pacientes, los que tienen genética apolipoproteína E 4 o sin 4. Existen tres variantes genéticas de Apo E: las números 2, 3 y la número 4. Las variantes heterocigotas u homocigotas 3-4 o 4-4 son las peores, conductuales, cognitivas y cronobiológicas, y los que empiezan temprano como enfermedad. Por lo cual dentro de los grupos de Alzheimer hay un grupo mucho peor.

Entonces, cuando se plantea la utilización de antipsicóticos en pacientes con trastornos psicóticos en la tercera edad comienza el problema; ¿qué utilizar? ¿típicos o atípicos? Los típicos son neurolépticos, y producen neuroleptización (bradicinesia, parkinsonismo, enlentecimiento intelectual), es decir son fármacos que se utilizan en la psicosis. Se utilizaban fuertemente en la psicosis en la juventud, para inhibir la conducta del paciente, conductual y cognitiva. Pero si se utiliza estos fármacos en los ancianos, se produce un gran problema porque, además del bloqueo extrapiramidal del sistema estriatal-prefrontal con inhibición de la función de la memoria inmediata, se produce un segundo problema que es el síndrome extrapiramidal, el síndrome parkinsoniano secundario al bloqueo dopaminérgico que producen los neurolépticos, por lo cual al paciente con Alzheimer que tiene un gran problema, le agregamos otro constituido por el parkinsonismo que muchas veces, con este tipo de medicamentos, es irreversible. Es decir que produce un trastorno farmacológico de lo que en medicina se llama ‘memoria farmacológica’, y una vez que se produce no es reversible. Entonces se presenta bradicinesia, rigidez, trastornos en la marcha, y trastornos cognitivos de la *working memory* que se observa claramente en la enfermedad de parkinson, y trastornos en la

función ejecutiva y en la velocidad de funcionamiento. Se le agrega entonces un Parkinson con bradicinesia en la marcha, con déficit de ejecución, de enlentecimiento de su función intelectual que era normal y con trastornos en la memoria inmediata.

La enfermedad de Alzheimer es la cuarta causa de muerte en la vejez, pero los pacientes no mueren directamente por padecer esta patología sino por los problemas asociados como caídas producidas por la bradicinesia y la apraxia en la marcha, fracturas, escaras, infecciones producidas, por ejemplo, por trastornos deglutorios al comer que producen neumonitis químicas o neumonitis aspirativas provocada al tragar saliva, que finalmente determinan infecciones agravadas como consecuencia de la administración de un antipsicótico típico.

Si a esto se le agrega que para contrarrestar a los neurolépticos se utilizan anticolinérgicos para mejorar las funciones parkinsonianas - como biperideno -, que están contraindicados en la vejez ya que la función colinérgica es parte de la función mnésica y parte de la función cognitiva, se le genera una demencia tóxica farmacológica por inhibición de la vía colinérgica que es parte de la vía central de la memoria.

Todo esto hace desaconsejar fuertemente los tratamientos con neurolépticos o antipsicóticos típicos. Por ello se plantea la utilización de antipsicóticos atípicos, pero esto produce una gran discusión a partir de la difusión de un estudio que compara todos los antipsicóticos atípicos titulado CATIE.

El estudio CATIE consistió en comparar los antipsicóticos atípicos, su efectividad y los índices de mortalidad, concluyendo que todos ellos muestran aumento de la mortalidad por producción de accidente cerebro vascular (ACV) en primer lugar y por diferentes motivos en segundo lugar, dado lo cual, actualmente, se considera que los antipsicóticos atípicos pueden aumentar la tasa de mortalidad.

En todos los grupos que utilizan antipsicóticos atípicos los pacientes presentan aumento de peso, diabetes e hiperlipidemias y, en los sujetos con demencia, fundamentalmente se observó asociación entre muerte por ACV y aumento indiscriminado de la mortalidad.

Pero si se comparan antipsicóticos atípicos con neurolépticos (típicos), estos últimos clínicamente aumentan también la mortalidad, con lo que se plantea el dilema de si son todos los antipsicóticos los que aumentan la mortalidad.

Obviamente, lo mejor entonces es no administrar psicofármacos, pero si hay que indicarlos es preferible usar los que menos dañen al paciente y, dentro de los antipsicóticos, los atípicos que menos bloqueen el sistema extrapiramidal.

Porque la inhibición del sistema de la memoria inmediata, la inhibición del sistema de la función ejecutiva que también depende del sistema extrapiramidal y el parkinsonismo con la bradiscinesia, los trastornos en la marcha y los deglutorios son evitados con los neurolépticos atípicos. Entonces debemos elegir el que menos patología extrapiramidal - parkinsonismo - produzca.

Se deben buscar diferentes opciones, como otro tipo de medicamentos, luminoterapia, cronobióticos o utilizar antipsicóticos más benignos en el caso que haya algún problema psiquiátrico en un paciente con psicosis en la tercera edad y no lo pueda manejar. ¿Cuáles son las propuestas entonces? La propuesta fundamental es la utilización de antipsicóticos que no produzcan síndromes extrapiramidales.

Se sabe que la condición es que un antipsicótico no produzca bloqueo dopaminérgico, parkinsonismo ni hiperprolactinemia. Cuanto más atípico menos parkinsonismo. El que produce menor cantidad de estos efectos indeseables es la clozapina, pero tiene muchos efectos secundarios como convulsiones y, fundamentalmente, produce disminución de neutrófilos con mucha frecuencia y gravedad. Es por ello que se deben probar dos antipsicóticos antes de usar el tercero que es la clozapina.

¿Cuál es la opción? es la quetiapina, que es el medicamento que reduce al máximo los fenómenos extrapiramidales y está autorizado para utilizar hasta dosis de 100 mg en la psicosis por Parkinson y las psicosis dopaminomiméticas (las producidas por el tratamiento de L-Dopa y agonistas dopaminérgicos).

En la esquizofrenia existe una hiperfunción dopaminérgica y los antipsicóticos logran fundamentalmente bloquear esta función. En forma inversa en el Parkinson se indica L-Dopa (por su disminución) es decir se le estimula el sistema dopaminérgico, lo que produce una psicosis dopaminomimética como consecuencia del fármaco. De hecho, el paciente a veces tiene alucinaciones, dice “veo cosas pero no existen”, pero ni siquiera padece un delirio, hace una alucinosis, es decir presenta un cuadro alucinatorio pero con conciencia de la realidad. Todos estos trastornos se medican solamente con quetiapina; o en segunda línea clozapina, por el bajo bloqueo que tienen estos fármacos del sistema dopaminérgico sobre el sistema extrapiramidal motor y el alto bloqueo del sistema dopaminérgico en el sistema límbico.

La enfermedad de Alzheimer no es solamente cortical, sino que es córtico-subcortical; es decir, presenta disminución dopaminérgica.

El segundo tipo más frecuente es la demencia mixta, que es la que presenta patología vascular a la que se asocia un Alzheimer, y asociada a la patología vascular también se afectan los sistemas dopaminérgicos.

Se sabe que la patología vascular predispone a que se produzca la muerte neuronal acelerada en la enfermedad de Alzheimer; o el tercer grupo de demencias que es la vascular, que también produce trastornos psicóticos. Todas estas patologías tienen compromiso subcortical, por lo cual todos los sujetos que las padecen tienen alguna problemática extrapiramidal sumadas a las que se producen si se utilizan neurolépticos.

Desde el punto de vista médico-legal está justificado utilizar antipsicóticos atípicos y, fundamentalmente, la quetiapina, porque el paciente con Alzheimer tiene, en forma subclínica, una patología extrapiramidal.

Entonces, a pesar que el estudio CATIE mostró aumento de mortalidad en la psicosis de la tercera edad, no indica ni contraindica antipsicóticos atípicos ¿Cómo se debe medicar la psicosis de la tercera edad?

A este interrogante debemos responder que lo indicado es medicar como primera opción con quetiapina, si es que no se pueden evitar los antipsicóticos, con el consentimiento de la familia.

Existen, además, pacientes ancianos que tienen trastornos psicóticos con componentes cognitivos y componentes extrapiramidales clínicos o subclínicos. Nuevamente se justifica que la primera opción a administrar es la quetiapina, porque es la única que no altera la función ejecutiva, memoria inmediata, velocidad de funcionamiento, bradicinecia y no agrega trastornos en la marcha en un paciente que ya padece estos trastornos por el proceso de envejecimiento normal.

Si el paciente tiene apraxias de la marcha, que consisten en una deficiencia práxica en la memoria procedural, se le debe evitar un Parkinson que es una deficiencia bradicinética y rígida de los movimientos.

Entonces, indudablemente, se deben emplear medicamentos que no produzcan toda esta serie de problemáticas que, además, son irreversibles.

La psicosis en la tercera edad y su tratamiento es un problema que se plantea en la medicina a nivel mundial, dado el aumento de la expectativa de vida. Actualmente, los antipsicóticos se utilizan mucho más en la psicosis de la tercera edad que en los pacientes esquizofrénicos. La prevalencia de la psicosis en la población con enfermedad

de Alzheimer y en los ancianos va en franco incremento y de ahí que se plantee el tratamiento más conveniente y menos agresivo en esta población tan vulnerable.

BIBLIOGRAFÍA GENERAL:

- Barnes R, Veith R, Okimoto J et al: Efficacy of antipsychotic medications in behaviorally disturbed dementia patients. *Am J Psychiatry* 139: 1170-1174, 1992 and emotion. *Ciencia e Cultura* 50:172-177.
- Cardinali DP. 2002. Cronobióticos: cómo mover los engranajes del reloj biológico. *Scientific American Latinoamérica* 1:43-49.
- Cardinali DP, Bortman GP, Liotta G, Pérez Lloret S, Albornoz LE, Cutrera RA, Batista J, Ortega Gallo P. 2002a. A multifactorial approach employing melatonin to accelerate resynchronization of sleep-wake cycle after a 12 time-zone westerly transmeridian flight in elite soccer athletes. *Journal of Pineal Research* 32:41-46.
- Cardinali DP, Brusco LI, Liberczuk C, Furio AM. 2002b. REVIEW. The use of melatonin in Alzheimer's disease. *Neuroendocrinol Lett* 23 Suppl 1:20-23.
- Farlow M, et al Memantine /Donepezil dual therapy is superior to placebo/donepezil therapy for treatment of moderate to severe Alzheimer's Disease. *Neurology* 2003; 60 (Suppl 1)
- Gleason RP, Schneider LS: Carbamazepine treatment of agitation in Alzheimer's outpatients refractory to neuroleptics *J Clin Psychiatry*, 1990.
- Kawas C., Resnik S Morrison: A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer disease: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* (48) 1517-1521, 1997
- Lott AD, Mcelroy SL, Keys MA: Valproate in the treatment of behavioral agitation in elderly patients with dementia *J Neuropsychiatry Clin. Neurosci*, 1995.
- Moizeszowicz J: *Psicofarmacología Psicodinámica IV: Estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas* 4ª Ed, Paidós, Buenos Aires, 1998

- Raskind MA, Sadowsky CH et al: Effect of tacrine on language, praxis and noncognitive behavioral problems in Alzheimer's disease. Arch Neurol 54: 836-840, 1997
- Reisberg B, Auer SR: Behavioral pathology in Alzheimer's disease. Psychogeriatr 8: 301-308, 1996
- Salzman C: Treatment of the elderly agitated patient. J Clin Psychiatry 48 (5, suppl): 19-22, 1997
- Schatzberg A, Nemeroff C: Textbook of Psychopharmacology 2nd Ed The American Psychiatric Press, Washington DC, 1998
- Stern RG, Duffelmeyer ME et al: The use of benzodiazepines in the management of behavioral symptoms in dementia patients. Psychiatr Clin North Am 14:375-384, 1991
- Tariot PN, Erb R et al: Carbamazepine treatment of agitation in nursing home patients with dementia: a preliminary study. J Am Geriatr Soc 42: 1160-1166, 1994
- Tolbert, S.R; Fuller M: Selegiline in treatment of behavioral and cognitive symptoms of Alzheimer disease. The Annals of Pharmacotherapy (30) 1122-1129, 1996
- Wragg RE, Jeste DV: Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 146: 577-587, 1989