

Para profundizar

Anexo en línea de Geriátría desde la consulta

Dr. Enrique Arriola Manchola

Contenido

Nota sobre este documento.....	3
1 · La enfermedad de Alzheimer antes de la demencia.....	3
2 · La metodología CASCADE.....	7
3 · El insomnio en el anciano.....	11
4 · Dolor y demencia.....	21
5 · Investigación y ensayos clínicos en pacientes incapaces.....	29
Sobre el autor.....	33

Nota sobre este documento

Este anexo en línea acompaña al libro impreso *Geriatría desde la consulta*. Recoge el material académico que, en aras de la legibilidad del manual de bolsillo, se ha trasladado fuera del volumen impreso: revisiones extensas, debates conceptuales, marcos normativos completos y bibliografías.

El contenido clínico esencial está fundido en los capítulos correspondientes del libro impreso; aquí se encuentra el desarrollo en profundidad y las referencias completas.

Está organizado en cinco secciones, una por bloque temático: la enfermedad de Alzheimer antes de la demencia, la metodología CASCADE para la demencia avanzada, el insomnio en el anciano, el dolor y la demencia, y la investigación clínica en pacientes incapaces. Cada sección se cierra con su propia bibliografía.

Las tablas siguen el criterio del libro impreso: **Tabla N.M**, donde N es el número de sección. Las referencias cruzadas al libro se indican como «capítulo N».

Este documento es de descarga libre y no requiere suscripción. Puede consultarse en pantalla o imprimirse para uso académico personal.

Se mantiene en versión electrónica para permitir su actualización periódica sin necesidad de reimprimir el libro.

1 · La enfermedad de Alzheimer antes de la demencia

Resumen ampliado del monográfico de la Revista Española de Geriátrica y Gerontología «La enfermedad de Alzheimer antes de la demencia» (1). Desarrolla el material que el capítulo 4 del libro impreso resume en dos páginas.

DE UN VISTAZO

- Los criterios NINCDS-ADRDA diagnostican la enfermedad de Alzheimer (EA) cuando el paciente ya está en fase clínica avanzada: se llega tarde.
- El DCL es un constructo sindrómico plurietiológico: cumplir sus criterios no asegura que exista patología degenerativa subyacente ni que el paciente evolucione a demencia.
- Los biomarcadores permiten pasar de un diagnóstico por exclusión a un diagnóstico por inclusión.
- La reserva cognitiva no actúa sobre el proceso patológico, sino sobre su expresión clínica: la retrasa o la enmascara.
- El 36 % de los controles cognitivamente normales tiene un patrón de biomarcadores en LCR similar al de la EA. La cautela es obligada.

1.1 De dónde venimos

En 1906 Alois Alzheimer describe las lesiones; cuatro años más tarde, Kraepelin, maestro de Alzheimer, bautiza la enfermedad en su tratado de psiquiatría con el nombre con que hoy la conocemos (2). En los próximos cuarenta años se producirán 115 millones de nuevos casos de demencia en todo el mundo (3). El recorrido es, desde luego, inquietante.

Los criterios NINCDS-ADRDA (4) —los que hemos utilizado durante casi treinta años— para el diagnóstico de EA probable se cumplen cuando el paciente está ya en una fase clínica avanzada de la enfermedad. Se llega tarde: el deterioro cognitivo es relevante, afecta a funciones de la vida diaria y es secundario a un proceso mórbido que lleva décadas en evolución.

Sin embargo, ya Reisberg (5), en 1982, con la Global Deterioration Scale (GDS), daba cabida a las situaciones preclínicas de la enfermedad (GDS 1), a las prodrómicas (GDS 2) y a una aproximación al deterioro cognitivo leve (DCL, en el espacio entre GDS 2 y 3), aunque sin criterios diagnósticos precisos. Ese concepto sindrómico fue después perfilado por Ronald Petersen (6), y es preciso diferenciarlo del deterioro cognitivo asociado a la edad.

1.2 Los límites del concepto de DCL

El concepto de DCL amnésico se amplió con el tiempo a cuatro subtipos clínicos: amnésico y no amnésico, cada uno de dominio único o múltiple (8, 9).

El DCL supone un constructo sindrómico —por definición de origen plurietiológico, y el grupo de pacientes que lo conforma dista mucho de presentar un perfil homogéneo—, por lo que el cumplimiento de sus criterios diagnósticos no asegura que exista una patología degenerativa subyacente ni que los pacientes evolucionen a demencia.

La heterogeneidad en su presentación y en su etiología le resta fiabilidad para predecir la evolución e impide clasificarlo como una entidad clínica. Eso limita su eficacia a la hora de seleccionar a los pacientes susceptibles de beneficiarse de tratamientos experimentales en ensayos clínicos con la certeza de que el proceso patológico subyacente es el de una EA (10). Es fundamental diagnosticar la EA prodrómica y excluir de los ensayos a los pacientes que van a desarrollar demencias no EA.

Dicho de otro modo: si pudiéramos identificar las distintas demencias en su fase «predemencial» —preclínica o prodrómica—, el término DCL dejaría de tener sentido, porque podríamos diagnosticar las enfermedades por su nombre en una fase más precoz que la que permiten los criterios convencionales. En resumen, los criterios actuales de EA no permiten un diagnóstico ni temprano ni etiológico, y el concepto de DCL engloba un síndrome que no siempre permite diagnosticar la EA en su fase prodrómica. La solución de estas limitaciones pasa por el desarrollo de marcadores, tanto de imagen como biológicos.

1.3 Del diagnóstico por exclusión al diagnóstico por inclusión

La iniciativa de Dubois y colaboradores en 2006 (11), con la inclusión de biomarcadores, y las recomendaciones del National Institute on Aging y la Alzheimer's Association (12, 13) han consolidado estas propuestas. ¿Qué ha ocurrido? Que hemos pasado de un diagnóstico por exclusión a un diagnóstico por inclusión.

¿De qué depende la expresión de la enfermedad? Las consecuencias de un terremoto dependen de su intensidad —la carga lesional anatomopatológica y la situación de las lesiones— y de la calidad de los materiales —la calidad del cerebro y la reserva cognitiva—. Conviene subrayar que **la reserva cognitiva no actúa sobre el proceso patológico subyacente, sino sobre su expresión clínica**, evitándola o retrasándola. La consecuencia es que la enfermedad se adelanta o se retrasa en su aparición, y su

expresión clínica puede llegar tan tarde, por enmascaramiento, que el diagnóstico se haga ya con mucha carga lesional acumulada.

Se trata, pues, de detectar marcadores que permitan diagnosticar la enfermedad de forma objetiva antes de su etapa más avanzada, e incorporarlos a unos criterios diagnósticos revisados y más exactos (12, 13).

Conviene saber, además, que los problemas cognitivos aparecen ya en la fase preclínica: en ese período comienzan a alterarse la atención, la capacidad de abstracción, el aprendizaje verbal, la memoria y las funciones ejecutivas. En la fase prodrómica lo más característico es la afectación de la memoria episódica que no mejora con claves semánticas.

1.4 Biomarcadores en LCR: qué aportan y qué no

Diferentes series han evidenciado que la alteración de estos biomarcadores se asocia a una mayor tasa de conversión a EA en pacientes con DCL y se correlaciona con los cambios neuropatológicos de la EA (14), lo que sugiere que el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) es un buen biomarcador de EA en fases no demencia. Aunque todavía se realiza en el marco de la investigación, es fácil predecir que en breve será un requisito para el biodiagnóstico precoz.

Recientemente se ha objetivado su aplicabilidad en unidades de memoria de investigación (15), aunque en el momento actual estos criterios presentan limitaciones para su generalización en la práctica clínica diaria.

El desarrollo de biomarcadores que identifiquen cambios específicos de EA permitirá al clínico (16):

- Identificar con éxito a los pacientes candidatos a participar en los distintos estudios.
- Iniciar terapias modificadoras de la enfermedad en fases más precoces.
- Mejorar la efectividad del tratamiento, en tanto que se iniciará lo más precozmente posible en el proceso patológico, cuestión fundamental en el desarrollo de inmunoterapias.

Hay un dato que conviene tener presente: **el 36 % de los controles cognitivamente normales de edad tiene un patrón de biomarcadores en LCR similar al de la EA**. No debería sorprendernos. La patología EA es endémica en las autopsias de personas sin demencia en las grandes series de investigación: por ejemplo, el 87 % de los fallecidos autopsiados del Estudio Honolulu-Asia muestra ovillos neurofibrilares en la región CA1, y la mayoría murió sin deterioro cognitivo.

En resumen, los biomarcadores determinados en LCR permiten realizar un diagnóstico biológico y precoz de la EA en la mayoría de los casos, antes de que aparezca la demencia. Con el diagnóstico precoz conseguiremos adelantarnos a los síntomas, lo que asegurará una intervención más eficaz.

Los niveles de β -amiloide 1-42 son los primeros que se alteran, años antes de que aparezca la sintomatología, mientras que los de tau total y fosfo-tau en LCR son más tardíos y se correlacionan con el incremento de los síntomas y la pérdida neuronal medida por RMN. Estos biomarcadores permiten además detectar cambios estructurales muy precoces en la fase preclínica. Recientemente se ha comprobado que el tamaño hipocampal es un parámetro más dinámico que los niveles totales de tau en LCR en la expresión clínica del DCL y de la demencia (17).

1.5 Implicaciones para los planificadores

Tres consecuencias merecen la atención de los responsables políticos y los planificadores (18).

Primera. La prevalencia de los casos diagnosticados aumentará a medida que crezca la conciencia social y el diagnóstico se adelante. Por ese adelanto, la duración de la enfermedad, las demandas de tratamiento médico y la necesidad de recursos sociales y de asesoramiento irán en aumento para una población creciente. Es posible que el riesgo de demencia ligado al tabaco y a la hipertensión disminuya, pero el aumento drástico de la prevalencia de obesidad y de diabetes tipo 2 elevará la incidencia de demencia.

Segunda. Las formas puras son muy infrecuentes en las personas mayores. Las más frecuentes son las formas mixtas, en las que el componente vascular es común, y el acúmulo de proteinopatías (β -amiloide, tau, sinucleína o progranulina) aumenta por encima de los 80 años (19), lo que limita la eficacia de los tratamientos dirigidos a una diana única.

Tercera. Retrasar el inicio de la enfermedad tendría importantes beneficios económicos; en cambio, demorar la progresión provocaría un aumento de la prevalencia y, en consecuencia, de la carga de los cuidadores, la demanda de atención y los costes. Por lo tanto, los esfuerzos deben dirigirse a retrasar la aparición de la fase clínica antes que a reducir la velocidad de progresión. De lo contrario, lo que provocaremos será un aumento de enfermos instalados en las fases clínicas de la enfermedad, que es además el escenario más probable.

1.6 Sugerencias y críticas

Los nuevos criterios obvian otros biomarcadores no amiloides: inflamación, daño oxidativo, resistencia a la insulina o receptores renina-angiotensina, por nombrar algunos. Pueden formar parte o no del proceso amiloide y de su autorrefuerzo, y podrían subtipificar las enfermedades heterogéneas que llamamos EA, que en última instancia quizá sean terapéuticamente diferentes (20). Es más que probable que haya algo más que amiloide en la EA (21).

Es apremiante determinar el valor predictivo positivo de los nuevos criterios de investigación, y que estos observen variables como la edad y la comorbilidad, conocida y desconocida. El diagnóstico es importante, pero más importante es saber si el reservorio acabará padeciendo la fase clínica de la enfermedad, algo que depende de la reserva cognitiva y de la plasticidad cerebral (22).

1.7 Dos apuntes para los próximos años

Los biomarcadores plasmáticos (p-tau217) cambiarán el algoritmo diagnóstico en los próximos cinco años.

El objetivo hoy sería que el paciente quedara en situación de DCL de forma permanente. El futuro sigue siendo una incógnita.

Bibliografía

1. Arriola Manchola E y cols. La enfermedad de Alzheimer antes de la demencia. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2011;46(Supl. 1):29-59.
2. Román G. Historical evolution of the concept of dementia: a systematic review from 2000 BC to AD 2000. En: Qizilbash N et al. (eds.). Evidence-based Dementia Practice. Oxford: Blackwell Science; 2003. p. 299-227.
3. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2009. Disponible en: <http://www.alz.co.uk/research/files/>
4. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease. Report of the NINCDS-ADRDA Work Group. Neurology. 1984;34:939-944.
5. Reisberg B, Ferris SH, de León MJ, Crook T. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. Am J Psychiatry. 1982;139:1136-1139.

6. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56:303-308.
7. Arriola Manchola E, Alaba Trueba J. Evaluación de la función cognitiva y afectiva. En: Ribera Casado JM, Cruz-Jentoft AJ. *Geriatría en Atención Primaria*. 4.ª ed. Madrid: Aula Médica; 2008. p. 33-44.
8. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M et al. Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus. *J Intern Med.* 2004;256:240-246.
9. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004;256:183-194.
10. Doody RS. Evolving early (pre-dementia) Alzheimer's disease trials: suit the outcomes to the population and study design. *J Nutr Health Aging.* 2010;14(4):299-302.
11. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6:734-746.
12. National Institute on Aging. Diagnostic guidelines. Disponible en: <http://www.nia.nih.gov/Alzheimers/Resources/diagnosticguidelines.htm>
13. Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7:257-262.
14. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK et al. Cerebrospinal fluid β -amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol.* 2009;66(3):382-389.
15. Bouwman FH, Verwey NA, Klein M et al. New research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease applied in a memory clinic population. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2010;30(1):1-7.
16. Clark CM, Davatzikos C, Borthakur A et al. Biomarkers for early detection of Alzheimer pathology. *Neurosignals.* 2008;16(1):11-18.
17. Jack CR Jr, Vemuri P, Wiste HJ et al. Evidence for ordering of Alzheimer disease biomarkers. *Arch Neurol.* 2011;68(12):1526-1535.
18. Brodaty H, Breteler MMB, DeKosky ST et al. The world of dementia beyond 2020. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:923-927.
19. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology.* 2009;72:368-374.
20. Lyketsos CG. Commentary on «Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease». New criteria for a new era. *Alzheimers Dement.* 2011;7:328-329.

21. Herrup K. Commentary. Addressing the challenge of Alzheimer's disease in the 21st century. *Alzheimers Dement.* 2011;7:335-337.
22. Korczyn AD. Commentary. *Alzheimers Dement.* 2011;7:333-334.

2 · La metodología CASCADE

Marco sistemático para describir trayectorias finales y priorizar cuidados en la demencia avanzada institucionalizada, desarrollado por Mitchell y colaboradores. Complementa el capítulo 7 del libro impreso.

DE UN VISTAZO

- CASCADE es un acrónimo: *choices, attitudes, strategies, care, advanced dementia, end of life*.
- Estudio prospectivo a cinco años sobre una cohorte doble: residentes con demencia avanzada y sus familiares.
- Evalúa cinco áreas: curso clínico, confort del paciente, calidad de la toma de decisiones, satisfacción del familiar y prevención del duelo patológico.
- Lo que interesa aquí no es el resultado, sino la metodología: es replicable y expandible a nuestro medio.
- En España, más del 61 % de los residentes padece demencia y la mitad de ellos está en fase grave (estudio Resydem).

2.1 Por qué esta metodología

Existe un amplio consenso en la literatura sobre que los pacientes en la última fase de la enfermedad de Alzheimer requieren una aproximación diagnóstica y de intervención adaptada a su situación cognitiva, funcional, conductual y de comorbilidad. Una aproximación que priorice los aspectos paliativos de los cuidados: la voluntad del paciente —expresada mediante documento de directivas anticipadas o interpretada por el tutor legal o el representante familiar—, el control sintomático exhaustivo, las medidas de confort y bienestar y la atención a los familiares.

Este convencimiento, sin embargo, parece distar de la práctica clínica cotidiana. En Estados Unidos, el 70 % de los pacientes con demencia fallece en residencias, y los estudios sobre los cuidados al final de la vida en estos pacientes son escasos. Los que existen sugieren que los cuidados prestados a pacientes y familiares son manifiestamente mejorables, con porcentajes elevados de medidas que no cumplen los objetivos enunciados: hospitalizaciones intempestivas, terapias intravenosas, sondajes nasogástricos, restricciones mecánicas o mal control sintomático del dolor.

En nuestro entorno carecemos de estudios sobre la calidad de estos cuidados, con la excepción del estudio PALIDEM. Sí sabemos que más del 61 % de los pacientes institucionalizados en residencias

padece demencia, y que el 50 % de ellos está en fases graves (estudio Resydem). Con el ánimo de mejorar la calidad de los cuidados prestados en la última fase de la demencia, presento aquí la propuesta de evaluación y seguimiento recogida por los autores de referencia.

2.2 El estudio CASCADE

CASCADE es un acrónimo: **C** de *choices* (opciones), **A** de *attitudes* (actitudes), **S** de *strategies* (estrategias), **C** de *care* (cuidados), **A** de *advanced* (avanzada), **D** de *dementia* (demencia) y **E** de *end of life* (final de la vida).

Se diseñó como un estudio prospectivo con cinco años de seguimiento sobre una cohorte doble: pacientes institucionalizados en residencias con demencia avanzada y sus familiares más próximos. Tenía dos objetivos.

El primero, identificar aspectos mejorables en cinco grandes áreas de interés: el curso clínico de la demencia avanzada, el confort del paciente, la calidad de la toma de decisiones clínicas, el grado de satisfacción del familiar con los cuidados prestados al final de la vida y la prevención del duelo patológico en los familiares.

El segundo —el que aquí interesa— presentar una metodología de aproximación y evaluación de estos aspectos que fuera replicable y expandible.

2.3 Criterios de elegibilidad

Residencias. Se invitó a participar a residencias de más de 60 camas del área metropolitana de Boston (Massachusetts, EE. UU.) que cumplieran unos estándares predefinidos: regulación administrativa, ratios de personal, indicadores de calidad.

Residentes. Debían tener 65 años o más, una estancia en el centro superior a 30 días y un deterioro cognitivo severo o muy severo medido mediante el Cognitive Performance Score (CPS 5 o 6, equiparable a un MMSE de 5,1), debido a demencia y en estadio 7 de la Global Deterioration Scale de Reisberg. Asimismo, debían disponer de un familiar o cuidador informal dispuesto a participar.

2.4 Evaluación de los residentes

Tabla 2.1 · Dimensiones evaluadas en el residente

Dimensión	Contenido e instrumentos
Datos demográficos	Edad, sexo, años de escolaridad, estado civil, religión.
Comorbilidad	Diagnósticos activos.
Medicación habitual	Todos los fármacos, con especial atención a antibióticos, analgésicos y neurolépticos.
Directivas anticipadas	Órdenes de no resucitación, no derivación hospitalaria y no intubación; uso de sondajes nasogástricos, terapia intravenosa o antibioterapia.
Intervenciones realizadas	Sondajes nasogástricos, terapia parenteral, transfusiones, restricciones mecánicas.
Eventos centinela	Circunstancias médicas que modifican sustancialmente el estado de salud o los objetivos del cuidado (fractura de cadera, neumonía).
Uso de recursos sanitarios	Derivaciones hospitalarias, a unidades de cuidados paliativos o a unidades de demencia.
Confort	SM-EOLD (<i>Symptom Management at the End Of Life in Dementia</i>), que evalúa síntomas físicos y psicológicos de los tres meses previos, y CAD-EOLD (<i>Comfort Assessment in Dying with Dementia</i>).
Calidad de vida	QUALID (<i>Quality of Life in Late-Stage Dementia</i>), 11 ítems emocionales y funcionales. Validada en nuestro medio por el grupo del Dr. López-Pousa (Girona).
Funcionalidad	BANS-S (<i>Bedford Alzheimer Nursing Severity Subscale</i>), que mide también aspectos cognitivos y patológicos (rigidez-espasticidad), y escala FAST de Reisberg. Las escalas básicas al uso (Katz) son poco sensibles a los cambios en fases avanzadas.
Riesgo de úlceras por presión	Escala de Braden.
Evaluación cognitiva	Severe Mini-Mental, que evita el efecto suelo del MMSE de Folstein en el deterioro avanzado.
Estado nutricional	Antropometría (peso, IMC) y analítica (hematocrito, albúmina) en los 30 días previos.
Causa de la muerte	—

2.5 Evaluación de los familiares

Tabla 2.2 · Dimensiones evaluadas en el familiar

Dimensión	Contenido e instrumentos
Datos demográficos	—
Voluntades anticipadas	Objetivos del cuidado (prolongación de la vida frente a confort), conocimiento de las complicaciones esperadas, conceptualización de la demencia avanzada como enfermedad terminal y preferencias ante decisiones concretas (hospitalización, sondajes).

Comunicación	Con quién y durante cuánto tiempo se ha hablado de las directivas anticipadas, los objetivos del cuidado, el pronóstico, la toma de decisiones y las medidas de confort.
Satisfacción con los cuidados	SWC-EOLD (<i>Satisfaction With Care at the End Of Life in Dementia</i>) y ADFI (<i>After Death Family Interview</i>), esta última aplicada a los dos meses del fallecimiento.
Toma de decisiones	Participación ante eventos de salud relevantes (hospitalización, sondajes, tratamiento de neumonías) y satisfacción con el proceso. Se utiliza el DSI (<i>Decision Satisfaction Inventory</i>).
Estado de salud	SF-12, validado al español por Alonso et al.
Estado de ánimo	Escala K6 (<i>Psychological Distress Scale</i>), cribado de riesgo de ansiedad y depresión.
Duelo complicado	ICG (<i>Inventory of Complicated Grief</i>), modificado por sus autores con la cohorte CASCADE.

La SWC-EOLD valora el grado de conocimiento que el familiar tiene de la situación del paciente y su participación en la toma de decisiones: es una información importante para identificar áreas de mejora. La ADFI analiza la calidad de los cuidados en la última semana de vida desde el punto de vista del familiar, y evalúa seis dimensiones: confort físico y soporte emocional; información y promoción de la toma de decisiones compartida; fomento de los planes de directivas anticipadas; cuidados centrados en la persona; atención a las necesidades emocionales y espirituales de la familia; y coordinación de los cuidados.

2.6 Qué nos aporta

Han sido numerosos los estudios publicados con esta metodología, tratando de dar respuesta a los objetivos planteados: curso clínico, satisfacción con los cuidados, confort y toma de decisiones.

Parece imperativo mejorar la calidad de la atención prestada a los pacientes con demencia avanzada, y la metodología de evaluación propuesta en el estudio CASCADE puede ayudar sustancialmente a ello.

Bibliografía

1. Mitchell S, Kiely D, Jones R, Prigerson H, Volicer L, Teno J. Advanced dementia research in the nursing home: the CASCADE study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20(3):166-175.
2. Mitchell S, Black B, Ersek M, Hanson L, Miller S, Sachs G, Teno J, Morrison S. Advanced dementia: state of the art and priorities for the next decade. *Ann Intern Med*. 2012;156:45-51.

3. Volicer L, Hurley A, Blasi Z. Scales for evaluation of end-of-life care in dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2001;15(4):194-200.

3 · El insomnio en el anciano

Desarrollo completo del capítulo 9 del libro impreso. Las dos tablas clínicas esenciales —comorbilidades y fármacos— están en el libro; aquí se desarrollan la fisiopatología, las comorbilidades por sistema y el diagnóstico diferencial de los trastornos primarios del sueño.

Basado en: Arriola Manchola E, Alaba Trueba J et al. Comorbilidades e insomnio. En: Insomnio: detección y tratamiento. Informe de Posicionamiento de la SEGG. 2019;54(supl 1):18-24.

DE UN VISTAZO

- El insomnio no solo da síntomas nocturnos: también fatiga, somnolencia, falta de atención, trastornos del ánimo y deterioro del rendimiento.
- Puede preceder al trastorno psiquiátrico: el insomne tiene un riesgo significativamente mayor de desarrollar depresión en el año siguiente.
- Puede persistir a pesar del tratamiento exitoso de la comorbilidad, y por eso a menudo hay que tratar las dos cosas.
- Cuatro grandes grupos que descartar: trastornos médicos, trastornos mentales, sustancias y fármacos, y trastornos primarios del sueño.
- Hasta el 24 % de los pacientes con demencia tiene síndrome de piernas inquietas, y su presencia se asocia a más agitación nocturna.

3.1 Por qué importa

El insomnio es uno de los síntomas más comunes por los que los adultos buscan consejo médico. El sueño es un impulso biológico fuerte y altamente regulado, pero la capacidad de quedarse dormido en el momento deseado y de mantener el sueño sin un despertar precoz es frágil y está influida por múltiples factores. Los pacientes con insomnio no solo sufren problemas nocturnos, sino también síntomas significativos durante el día: fatiga, somnolencia, falta de atención, trastornos del estado de ánimo o deterioro del rendimiento (1).

El insomnio puede presentarse de tres maneras:

- **Como respuesta a factores estresantes** fisiológicos o psicológicos, o bien como un trastorno independiente (2, 3).

- **Precediendo a un trastorno psiquiátrico:** puede acompañar al desarrollo de la enfermedad psiquiátrica (4-6). Los individuos con insomnio tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar un nuevo trastorno psiquiátrico —en particular, depresión grave— en el plazo de un año, en comparación con los individuos sin insomnio.
- **Acompañando a un trastorno médico,** como se verá más adelante.

Con la llegada de las nuevas tecnologías para medir el sueño, como la polisomnografía nocturna y el muestreo frecuente de biomarcadores, la comunidad médica ha acabado reconociendo la influencia significativa que tienen los trastornos del sueño en una amplia gama de enfermedades médicas y psiquiátricas.

El insomnio puede concurrir en presencia o en ausencia de condiciones coexistentes, y puede persistir a pesar del tratamiento exitoso de la condición coexistente. Puede ser necesario un tratamiento dirigido a la vez al insomnio y a la comorbilidad. Y dado que el insomnio puede precipitar, exacerbar o prolongar las condiciones comórbidas, tratarlo puede mejorarlas (7, 8). Esta apreciación es particularmente relevante en el adulto mayor, por la mayor prevalencia de comorbilidad.

Tabla 3.1 · Los cuatro grupos que hay que descartar ante un insomnio en el mayor

Grupo	Desarrollo
Trastornos médicos	Apartado 3.2 y tabla 3.2
Trastornos mentales	Apartado 3.3 y tabla 3.3
Sustancias y fármacos	Apartado 3.4 y tabla 3.4
Trastornos primarios del sueño	Apartado 3.5 y tabla 3.5

Todos los pacientes deben someterse a una evaluación que determine si el insomnio está asociado a otra afección, medicamento o sustancia, porque estos también deben ser un foco de tratamiento.

3.2 Afecciones médicas

El insomnio puede ser comórbido con una enfermedad médica o estar relacionado con los medicamentos necesarios para tratarla. Las afecciones que con más frecuencia se asocian a insomnio crónico son la enfermedad pulmonar, la hipertensión, la diabetes, el cáncer, el dolor crónico y la insuficiencia cardíaca. Aproximadamente el 40 % de los pacientes con un problema médico tiene un insomnio de curso crónico, frente al 8 % de la población control (9).

Tabla 3.2 · Trastornos médicos asociados a insomnio

Aparato o sistema	Procesos
Cardiovascular	Coronariopatías. Arritmias. Insuficiencia cardíaca.
Respiratorio	Bronquitis crónica. Asma.
Neurológico	Demencias. Enfermedad de Parkinson. Tumores del SNC. Epilepsia.
Gastrointestinal	Reflujo gastroesofágico. Úlcus. Colon irritable.
Urológico	Prostatismo.
Endocrino	Hipertiroidismo. Enfermedad de Cushing. Enfermedad de Addison. Diabetes.
Reumatológico	Artrosis. Artritis. Fibromialgia.
Dermatológico	Psoriasis y otras patologías que cursan con prurito (eccema).
Oncológico	Dolor.
Otros	Perimenopausia.

Enfermedad pulmonar. Entre el 25 y el 50 % de los pacientes con enfermedad pulmonar refiere insomnio (9, 10). La alta prevalencia puede relacionarse con lo que ocurre cuando el paciente se acuesta e intenta dormirse: aumento del trabajo respiratorio, tos, disnea, uso de medicamentos, trastornos respiratorios relacionados con el sueño, comorbilidad médica y psiquiátrica, acumulación de secreciones, hipoxemia exacerbada en la fase REM y broncoconstricción nocturna (11).

Hipertensión. La hipertensión y el insomnio concurren con frecuencia (9, 12). Los pacientes con insomnio crónico tienen un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica durante el sueño (13), y el insomnio con disminución del tiempo total de sueño se ha asociado a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (14).

Diabetes. Hasta la mitad de los pacientes con diabetes puede padecer insomnio, en parte por las molestias asociadas a la neuropatía diabética y por la mayor prevalencia en estos pacientes de síndrome de piernas inquietas, movimientos periódicos de las piernas y apnea obstructiva del sueño (15). En sentido inverso, el insomnio se ha identificado como factor de riesgo independiente de diabetes (4).

Cáncer. Entre el 25 y el 60 % de los pacientes con cáncer refiere insomnio (9, 16). Los síntomas suelen relacionarse con los efectos secundarios del tratamiento, el estrés, la hospitalización y el dolor.

Dolor crónico. El dolor crónico se relaciona con dificultades para iniciar el sueño y con sueño inquieto (17). Se ha observado una relación directa entre el grado de dolor y el inicio del insomnio. Incluso el tratamiento a corto plazo del insomnio puede asociarse a una mejoría a largo plazo del sueño y del dolor crónico (18). Los factores predictivos de insomnio en el dolor musculoesquelético crónico incluyen las limitaciones físicas y una menor participación social (19).

Insuficiencia cardíaca. Aproximadamente el 30 % de los pacientes padece insomnio (20), que puede relacionarse con la respiración de Cheyne-Stokes, la disnea o los despertares por nicturia, esta última causada por el uso de un diurético o por la reabsorción de los edemas.

Insuficiencia renal. Contribuyen el prurito, el dolor, los calambres nocturnos, el síndrome de piernas inquietas, la apnea del sueño, las enfermedades concomitantes, las alteraciones del ritmo circadiano y la falta de higiene del sueño.

Enfermedad de Parkinson. Aproximadamente el 30 % tiene insomnio (21). Es muy común en los enfermos con síntomas motores primarios —temblor, bradicinesia y rigidez— que alteran el mantenimiento del sueño. Los síntomas no motores, como la depresión y las alucinaciones, también contribuyen. Conviene recordar que los medicamentos dopaminérgicos pueden producir insomnio. A medida que la enfermedad avanza, el sueño se deteriora y puede desarrollarse un trastorno de conducta del sueño REM, si no existía ya previamente.

Demencia tipo Alzheimer. Aproximadamente el 25 % tiene insomnio (22), que puede manifestarse con trastornos del ritmo circadiano, despertares frecuentes e inquietud nocturna. Los pacientes con insomnio tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia (23), y algunos estudios sugieren que los niveles de β -amiloide también aumentan con el insomnio (24). La pérdida de neuronas colinérgicas en los núcleos basales es probablemente responsable de la disminución de la fase REM observada por polisomnografía en estos pacientes; además, los niveles de melatonina son significativamente más bajos que en ancianos control (25). Otros cambios incluyen el aumento de la fragmentación del sueño y de los despertares, y la disminución del tiempo total de sueño (26, 27).

Aquí iban dos tablas anunciadas en el original —«Características del sueño en las demencias» y «Trastornos del sueño a considerar en las demencias»— cuyo contenido no consta en el documento de partida. Serían las tablas 3.6 y 3.7.

Otros. El insomnio también se observa con mayor frecuencia en la enfermedad reumatológica (artritis, fibromialgia), la cardiopatía isquémica, la enfermedad urológica (hiperplasia benigna de próstata), la

endocrina (hipertiroidismo), los trastornos dermatológicos (prurito) y la enfermedad gastrointestinal (reflujo gastroesofágico).

3.3 Trastornos psiquiátricos

El reconocimiento de la implicación del sueño en la psicopatología está recogido por definición en el DSM y en la CIE, que consideran la alteración del sueño un criterio diagnóstico primario en varios trastornos psiquiátricos.

Tabla 3.3 · Trastornos mentales y patrón de insomnio

Trastorno	Patrón característico
Trastornos de ansiedad	Insomnio de conciliación.
Trastornos depresivos	Fragmentación del sueño y despertar precoz.
Trastorno bipolar	—
Trastorno obsesivo-compulsivo	Insomnio de conciliación y de mantenimiento.
Esquizofrenia	—
Trastorno por estrés postraumático	Fragmentación del sueño y pesadillas.
Abuso o dependencia de sustancias	Alcohol y otras drogas de abuso, especialmente estimulantes.

Depresión

El insomnio —o la hipersomnia, que se da en episodios de depresión mayor en sujetos con trastorno bipolar y en el trastorno afectivo estacional (28)—, cuando existe junto con un estado de ánimo depresivo o una pérdida de interés o de placer, es uno de los nueve síntomas diagnósticos de la depresión mayor unipolar.

Hasta el 80 % de los pacientes con depresión refiere síntomas de insomnio, que con frecuencia son anteriores al desarrollo de la depresión (9, 29). La resolución del insomnio predice una respuesta favorable al tratamiento. El despertar precoz es un síntoma distintivo de la depresión. Los pacientes deprimidos también pueden quejarse de no haber dormido en absoluto durante una o más noches, aunque las grabaciones de sueño de esas noches muestren un sueño reducido, no ausente.

La depresión se asocia de forma variable con una latencia reducida a la fase REM junto con un aumento de esta fase en el primer tercio de la noche. Las alteraciones del sueño son más frecuentes e intensas en los períodos agudos, pero pueden persistir largo tiempo, y normalmente mejoran en paralelo al proceso de remisión clínica.

La relación es bidireccional: el insomnio aumenta el riesgo de padecer un trastorno emocional, y un trastorno emocional aumenta el riesgo de padecer insomnio (30). El insomnio es factor de riesgo de depresión, de recurrencia o recaída (31, 32), de persistencia del cuadro y de aumento del riesgo de suicidio (33-38).

Ansiedad

Hasta un 90 % de los pacientes con ansiedad padece insomnio (5, 39). El insomnio puede desarrollarse antes, al mismo tiempo o después del inicio de la ansiedad, y el tratamiento de ambos síntomas mejora los resultados (40).

Las alteraciones del sueño REM no se encuentran de manera constante (41). En pacientes con ataques de pánico, hasta un 33 % los refiere nocturnos. Cuando estos interrumpen el sueño, suelen presentarse en la transición de la fase II a las fases III-IV NREM (42), aunque también pueden ocurrir en sueño REM. Se produce un despertar inmediato, con ansiedad muy intensa y afectación vegetativa.

Esquizofrenia

En las psicosis, el ciclo sueño-vigilia suele estar retrasado: los pacientes muestran dificultades para iniciar y mantener el sueño, si bien lo prolongan hasta mediada la mañana.

Las alteraciones objetivadas mediante polisomnografía son latencias prolongadas de inicio del sueño, fragmentación con despertares prolongados, disminución del sueño NREM profundo, variabilidad de la latencia REM y aumento del REM de rebote tras la privación de esta fase. La disminución del sueño NREM profundo es uno de los datos más consistentes y se relaciona con los síntomas negativos y con un peor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas de atención (43, 44). El uso crónico de medicación neuroléptica también puede alterar los patrones de sueño.

3.4 Medicamentos y sustancias

Tabla 3.4 · Sustancias y fármacos implicados en el insomnio

Grupo	Ejemplos
Tóxicos de consumo habitual	Alcohol, tabaco, cafeína, té.
Estimulantes del SNC	Anfetaminas, metilfenidato, modafinilo.
Cardiovasculares	Antihipertensivos, diuréticos, betabloqueantes.

Respiratorios	Broncodilatadores (teofilina, betaagonistas).
Hormonales	Hormonas tiroideas, corticoides.
Descongestivos	Fenilefrina, pseudoefedrina.
Psicofármacos	Antidepresivos (IMAO, ISRS, IRSN, bupropión), antipsicóticos, benzodiazepinas (efecto paradójico).
Neurológicos	Anticolinérgicos, anticolinesterásicos, antiparkinsonianos.
Oncológicos y analgésicos	Citostáticos, opioides.
Supresión	Retirada de hipnóticos, sedantes, opioides y glucocorticoides.

Antidepresivos. Los IMAO se asocian a insomnio en casi el 70 % de los pacientes. Los ISRS, como la fluoxetina, en el 5-35 %. Los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y dopamina, como el bupropión, en el 5-20 %. Los IRSN, como la venlafaxina, en el 4-18 %. La mayoría de los tricíclicos son sedantes, pero algunos —la protriptilina, por ejemplo— pueden producir insomnio.

Betabloqueantes. El propranolol, el metoprolol y el pindolol pueden producir insomnio de inducción, aumento de los despertares y pesadillas.

Glucocorticoides. La prednisona y la dexametasona se asocian a un aumento de la vigilia nocturna. El insomnio puede aparecer en el 50-70 % de los pacientes que reciben prednisona.

Alcohol, cafeína y tabaco. El alcohol puede reducir la latencia del sueño a corto plazo, pero con frecuencia causa un sueño fragmentado o un despertar precoz.

Medicamentos de venta libre. Sobre todo los descongestivos nasales, que el paciente rara vez menciona si no se le pregunta.

3.5 Trastornos primarios del sueño

Los síntomas del insomnio pueden coexistir con otros trastornos del sueño, especialmente la apnea del sueño, el síndrome de piernas inquietas (SPI) y los trastornos circadianos del ritmo sueño-vigilia.

Tabla 3.5 · Trastornos primarios del sueño

Trastorno
Alteraciones del ritmo circadiano.
Síndrome de piernas inquietas.
Movimientos periódicos de las piernas o mioclonus nocturno.
Trastorno de conducta del sueño REM.

Trastornos respiratorios durante el sueño.
--

Trastornos circadianos del sueño-vigilia

Los provoca el desajuste del ciclo sueño-vigilia por la desincronización entre los estímulos externos —reducción de la exposición a la luz— y los internos —deterioro del núcleo supraquiasmático y reducción de la secreción de melatonina—.

Son frecuentes en el mayor, sobre todo el retraso y el avance de fase. Suelen manifestarse con síntomas de insomnio, debidos a la desalineación del sistema circadiano con el horario de sueño deseado. La clave para sospecharlos es el reconocimiento de patrones anormales de sueño-vigilia, más allá de la queja de insomnio o de somnolencia diurna.

Síndrome de piernas inquietas (SPI)

El SPI se caracteriza por la necesidad de mover las piernas, acompañada de sensaciones desagradables. Los síntomas emergen durante los períodos de inactividad y son más prominentes por la noche.

A menudo comienzan en la adolescencia e incluso en la infancia (45): entre el 38 y el 45 % de los casos empieza antes de los 20 años, según lo informado por sujetos adultos en estudios retrospectivos (46). Por lo general, los síntomas son leves a esas edades y progresan con los años. La necesidad de tratamiento comienza principalmente a los 50-60 años (46), pues en estudios polisomnográficos se ha comprobado que el sueño se interrumpe de forma frecuente (47). Como resultado, se estima que el 85 % de los pacientes con SPI tiene dificultades para quedarse dormido (48), y es probable que se despierten con frecuencia durante la noche con malestar en las piernas.

Está presente en aproximadamente el 10 % de los adultos mayores y es dos veces más común en mujeres que en hombres (49, 50). Es más frecuente en las enfermedades neurodegenerativas, la bronquitis obstructiva, la insuficiencia renal crónica, la diabetes y la ferropenia. **Hasta el 24 % de los pacientes con demencia lo presenta, y su presencia se asocia a mayores tasas de agitación nocturna (51).**

El diagnóstico se basa en criterios clínicos. En un paciente geriátrico con dificultades de comunicación, afasia o deterioro cognitivo, el diagnóstico puede ser más complicado, por lo que se han desarrollado criterios diagnósticos específicos para estos pacientes.

El original anuncia aquí cuatro tablas cuyo contenido no consta en el documento de partida: criterios diagnósticos de SPI (ref. 52), criterios de SPI probable en pacientes con deterioro cognitivo (ref. 53), medicamentos que activan o empeoran el SPI, y diagnóstico diferencial del SPI. Serían las tablas 3.6 a 3.9 (o 3.8 a 3.11 si se recuperan también las de la demencia).

Algunos medicamentos pueden exacerbar los síntomas del SPI: antidepresivos tricíclicos, ISRS, antipsicóticos, cafeína y tabaco.

Movimientos periódicos de las piernas (mioclonus nocturno)

Son movimientos repetitivos y estereotipados de las extremidades durante el sueño. Habitualmente afectan a las piernas y, ocasionalmente, a los brazos. Su prevalencia aumenta con la edad: hasta el 35 % de los mayores de 65 años y entre el 80 y el 90 % de quienes padecen piernas inquietas (54).

El músculo implicado con mayor frecuencia es el tibial anterior (55). Los movimientos (56) se caracterizan por la extensión del dedo gordo en combinación con la flexión del tobillo, la rodilla y, a veces, la cadera. Un índice mayor de 10 movimientos por hora de sueño se considera patológico (57).

Suelen ir acompañados de despertares parciales, lo que provoca fragmentación del sueño y dificultad para mantenerlo.

Trastorno de conducta del sueño REM

Es la parasomnia que con más frecuencia afecta al anciano. Consiste en la aparición de conductas anómalas durante el sueño REM: no hay pérdida del tono muscular, de modo que los pacientes se mueven mucho, gritan y realizan movimientos violentos. El paciente «actúa» sus sueños. A diferencia de las pesadillas, no hay taquicardia.

En el 50 % de los casos es idiopático. En el otro 50 % se trata normalmente de una sinucleinopatía, primaria o secundaria a enfermedades neurodegenerativas: enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva o atrofia multisistémica.

Trastornos respiratorios durante el sueño

La respiración con trastornos del sueño es una condición en la que el flujo de aire se interrumpe durante la respiración, bien porque la vía aérea se colapsa durante el sueño, bien porque se deteriora la señalización del sistema nervioso. Estos eventos pueden implicar un cese completo del flujo (apnea) o

una reducción parcial (hipopnea), y se consideran clínicamente significativos cuando duran al menos 10 segundos y ocurren 15 o más veces por hora de sueño.

Apnea del sueño. Puede deberse a una obstrucción de la vía aérea superior (apnea obstructiva del sueño, SAOS), a una disfunción del impulso neurológico a la respiración (apnea central, respiración de Cheyne-Stokes o medicamentos) o a la combinación de ambas.

Se define por el índice de apnea-hipopnea (IAH), que mide el número de apneas —cese de la respiración durante al menos 10 segundos— o hipopneas —reducción del volumen respiratorio con evidencia asociada de activación neurológica o desaturación de oxihemoglobina—. La gravedad se establece así (58): de 5 a 15 eventos por hora, leve; de 15 a 30, moderada; 30 o más, grave.

Hay un claro aumento de la prevalencia con la edad: solo el 10 % de los adultos jóvenes tiene un IAH de 15 o más. En los adultos mayores, la prevalencia es igual en ambos sexos (59). El estado edéntulo aumenta notablemente el riesgo (60). La apnea del sueño es muy frecuente en el deterioro cognitivo: en un estudio de pacientes institucionalizados con EA grave se observó una prevalencia del 63 % (61). La mayoría de los pacientes jóvenes con SAOS son obesos; en el mayor no es necesaria esa circunstancia, y la asociación va disminuyendo con la edad.

Con un criterio de 5 o más eventos por hora, la prevalencia en adultos mayores es aproximadamente del 50 %; con un criterio de 15 o más, del 20 % (62). Debe tratarse si el IAH es de 15 o más, o si es de 5 o más y el paciente tiene síntomas clínicos —somnolencia diurna excesiva, cognición deteriorada, trastornos del ánimo, insomnio— o antecedentes de hipertensión, cardiopatía isquémica o ictus.

La prevalencia aumenta en la insuficiencia cardíaca congestiva, la fibrilación auricular, la enfermedad cerebrovascular y la demencia, hasta alcanzar el 50-80 % para un IAH de 15 o más (63, 64).

La somnolencia diurna se produce por la fragmentación del sueño y por la hipertensión pulmonar y sistémica, la insuficiencia cardíaca derecha y la policitemia. **Las personas con apnea del sueño tienen un aumento del 85 % en el riesgo de desarrollar deterioro cognitivo leve o demencia** (65). La desaturación de oxihemoglobina es un factor de riesgo importante como mediador de las consecuencias neurocognitivas.

Los pacientes tienen pausas respiratorias durante el sueño que con frecuencia se asocian a breves despertares al reanudar la respiración. Como resultado, a menudo refieren despertares frecuentes, falta de sueño o déficits diurnos. Entre el 50 y el 55 % de los pacientes evaluados por apnea del sueño refiere

insomnio (66). A la inversa, casi el 30 % de los pacientes con insomnio tiene apnea del sueño (67), proporción aún mayor en el insomnio crónico refractario al tratamiento derivado a una unidad del sueño, donde se ha informado de una prevalencia de hasta el 90 % (68).

La presencia de episodios recurrentes de limitación del flujo aéreo por obstrucción parcial o completa de la vía aérea, predominante durante la fase REM, constituye el síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAOS). Existe sólida evidencia de que puede ser causa de hipertensión arterial: el 50 % de los pacientes que lo padecen son hipertensos, y el 80 % de los pacientes con hipertensión resistente lo padecen. Igualmente parece asociarse a un aumento de la morbimortalidad cardiovascular (69). En el SAOS no tratado, las quejas de insomnio —dificultad para dormirse y despertar precoz— son incluso más comunes que la somnolencia diurna excesiva (70). Como en otros trastornos, es probable que exista una relación bidireccional entre insomnio y apnea, ya que el sueño inestable predispone a las apneas y las hipopneas.

Se trata, además, de un cuadro frecuentemente infradiagnosticado e infratratado: solo se diagnostica en el 2 % de los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva incidente, mientras que su prevalencia en esa población supera el 50 % (71).

En algunos casos el insomnio no mejora a pesar del tratamiento exitoso de la apnea, lo que indica que puede ser una comorbilidad y no una consecuencia. El insomnio comórbido interfiere en la adherencia a la CPAP: es un aspecto que hay que tener en cuenta en el proceso terapéutico.

Bibliografía

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3.^a ed. Darien: AASM; 2014.
2. Katz DA, McHorney CA. Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. Arch Intern Med. 1998;158:1099.
3. Krystal AD. Psychiatric comorbidity: the case for treating insomnia. Sleep Med Clin. 2006;1:359.
4. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. J Psychiatr Res. 2003;37:9.
5. Breslau N, Roth T, Rosenthal L, Andreski P. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a longitudinal epidemiological study of young adults. Biol Psychiatry. 1996;39:411.

6. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? JAMA. 1989;262:1479.
7. Fava M, McCall WV, Krystal A et al. Eszopiclone co-administered with fluoxetine in patients with insomnia coexisting with major depressive disorder. Biol Psychiatry. 2006;59:1052.
8. Sack RL, Auckley D, Auger RR et al. Circadian rhythm sleep disorders: part II. Sleep. 2007;30:1484.
9. Taylor DJ, Mallory LJ, Lichstein KL et al. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems. Sleep. 2007;30:213.
10. George CF, Bayliff CD. Management of insomnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Drugs. 2003;63:379.
11. Budhiraja R, Parthasarathy S, Budhiraja P et al. Insomnia in patients with COPD. Sleep. 2012;35:369.
12. Fernández-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D et al. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State Cohort. Hypertension. 2012;60:929.
13. Lanfranchi PA, Pennestri MH, Fradette L et al. Nighttime blood pressure in normotensive subjects with chronic insomnia. Sleep. 2009;32:760.
14. Bertisch SM, Pollock BD, Mittleman MA et al. Insomnia with objective short sleep duration and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality: Sleep Heart Health Study. Sleep. 2018;41.
15. Sridhar GR, Madhu K. Prevalence of sleep disturbances in diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 1994;23:183-186.
16. Howell D, Oliver TK, Keller-Olaman S et al. Sleep disturbance in adults with cancer: a systematic review. Ann Oncol. 2014;25:791.
17. Chen Q, Hayman LL, Shmerling RH, Bean JF, Leveille SG. Characteristics of chronic pain associated with sleep difficulty in older adults: the MOBILIZE Boston Study. J Am Geriatr Soc. 2011;59:1385-1392.
18. Vitiello MV, McCurry SM, Shortreed SM et al. Short-term improvement in insomnia symptoms predicts long-term improvements in sleep, pain, and fatigue in older adults with comorbid osteoarthritis and insomnia. Pain. 2014;155:1547.
19. Tang NK, McBeth J, Jordan KP et al. Impact of musculoskeletal pain on insomnia onset: a prospective cohort study. Rheumatology. 2015;54:248.
20. Katz DA, McHorney CA. Clinical correlates of insomnia in patients with chronic illness. Arch Intern Med. 1998;158:1099.

21. Banno K, Kryger MH. Comorbid insomnia. *Sleep Med Clin*. 2006;1:367.
22. Moran M, Lynch CA, Walsh C et al. Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep Med*. 2005;6:347.
23. Hung CM, Li YC, Chen HJ et al. Risk of dementia in patients with primary insomnia: a nationwide population-based case-control study. *BMC Psychiatry*. 2018;18:38.
24. Chen DW, Wang J, Zhang LL et al. Cerebrospinal fluid amyloid- β levels are increased in patients with insomnia. *J Alzheimers Dis*. 2018;61:645.
25. Bliwise DL. Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. *Clin Cornerstone*. 2004;6(Suppl 1A):S16-S28.
26. Avidan AY. Sleep and neurologic problems in the elderly. *Sleep Med Clin*. 2006;1:273-292.
27. Bachman DL. Sleep disorders with aging: evaluation and treatment. *Geriatrics*. 1992;47(9):53-61.
28. Rosenthal NE, Sack DA, Gillin JC et al. Seasonal affective disorder: a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 1984;41:72-80.
29. Krystal AD. Psychiatric comorbidity: the case for treating insomnia. *Sleep Med Clin*. 2006;1:359.
30. Jansson-Fröjmark M, Lindblom K. A bidirectional relationship between anxiety and depression, and insomnia? A prospective study in the general population. *J Psychosom Res*. 2008;64(4):443-449.
31. McClintock SM, Husain MM, Wisniewski SR et al. Residual symptoms in depressed outpatients who respond by 50% but do not remit to antidepressant medication. *J Clin Psychopharmacol*. 2011;31:180.
32. Sylvia LG, Dupuy JM, Ostacher MJ et al. Sleep disturbance in euthymic bipolar patients. *J Psychopharmacol*. 2012;26:1108.
33. Jaussent I, Bouyer J, Ancelin ML et al. Insomnia and daytime sleepiness are risk factors for depressive symptoms in the elderly. *Sleep*. 2011;34(8):1103-1110.
34. Perlis ML, Smith LJ, Lyness JM et al. Insomnia as a risk factor for onset of depression in the elderly. *Behav Sleep Med*. 2006;4(2):104-113.
35. Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2003;160(6):1147-1156.
36. Pigeon WR, Hegel M, Unützer J et al. Is insomnia a perpetuating factor for late-life depression in the IMPACT cohort? *Sleep*. 2008;31(4):481-488.
37. Lee E, Cho HJ, Olmstead R et al. Persistent sleep disturbance: a risk factor for recurrent depression in community-dwelling older adults. *Sleep*. 2013;36(11):1685-1691.

38. Suh S, Kim H, Yang HC et al. Longitudinal course of depression scores with and without insomnia in non-depressed individuals. *Sleep*. 2013;36(3):369-376.
39. Brenes GA, Miller ME, Stanley MA et al. Insomnia in older adults with generalized anxiety disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17(6):465-472.
40. Pollack M, Kinrys G, Krystal A et al. Eszopiclone coadministered with escitalopram in patients with insomnia and comorbid generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:551.
41. Reynolds CF, Shaw DH, Newton TF et al. EEG sleep in outpatients with generalized anxiety. *Psychiatry Res*. 1983;8:81-89.
42. Mellman TA, Uhde TW. Electroencephalographic sleep in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:178-184.
43. Ganguli R, Reynolds CF, Kupfer DJ. Electroencephalographic sleep in young, never-medicated schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44:36-44.
44. Orzack MH, Hartmann EL, Kornetsky C. The relationship between attention and slow-wave sleep in chronic schizophrenia. *Psychopharmacol Bull*. 1977;13:59-61.
45. Picchietti DL, Walters AS. Moderate to severe periodic limb movement disorder in childhood and adolescence. *Sleep*. 1999;22(3):297-300.
46. Walters AS, Hickey K, Maltzman J et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the «night-walkers» survey. *Neurology*. 1996;46(1):92-95.
47. Hornyak M, Feige B, Voderholzer U et al. Polysomnography findings in patients with restless legs syndrome and in healthy controls. *Sleep*. 2007;30(7):861-865.
48. Montplaisir J, Allen RP, Walters AS, Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep. En: Kryger M, Roth T, Dement WC (eds.). *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4.^a ed. Filadelfia: Saunders; 2005. p. 839.
49. Curgunlu A, Doventas A, Karadeniz D et al. Prevalence and characteristics of restless legs syndrome (RLS) in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;55(1):73-76.
50. Hornyak M, Trenkwalder C. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the elderly. *J Psychosom Res*. 2004;56(5):543-548.
51. Rose KM, Beck C, Tsai PF et al. Sleep disturbances and nocturnal agitation behaviors in older adults with dementia. *Sleep*. 2011;34(6):779-786.

52. Grupo de Estudio de Trastornos de la Vigilia y el Sueño, Sociedad Española de Neurología. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas del síndrome de piernas inquietas. Disponible en: <http://www.ses.org.es/docs/guias-spi.pdf>
53. Allen RP, Picchietti D, Hening WA et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations and epidemiology. *Sleep Med.* 2003;4(2):101-119.
54. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome. *Mov Disord.* 1997;12(1):61-65.
55. De Weerd AW, Rijsman RM, Brinkley A. Activity patterns of leg muscles in periodic limb movement disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(2):317-319.
56. Zucconi M, Ferri R, Allen R et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep. *Sleep Med.* 2006;7(2):175-183.
57. Coleman RM. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. En: Guilleminault C (ed.). *Sleep and Waking Disorders.* Menlo Park: Addison-Wesley; 1982. p. 265-295.
58. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3):263-276.
59. Young T, Finn L, Austin D et al. Menopausal status and sleep apnea in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(9):1181-1185.
60. Bucca C, Cicolin A, Brussino L et al. Tooth loss and obstructive sleep apnea. *Respir Res.* 2006;7:8.
61. Gehrman PR, Martin JL, Shochat T et al. Sleep apnea and agitation in institutionalized adults with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2003;11(4):426-433.
62. Young T, Shahar E, Nieto FJ et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(8):893-900.
63. Herrscher TE, Akre H, Overland B et al. High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients. *J Card Fail.* 2011;17(5):420-425.
64. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA.* 2011;306(6):613-619.
65. Krell SB, Kapur VK. Insomnia complaints in patients evaluated for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2005;9:104.
66. Gooneratne NS, Gehrman PR, Nkwuo JE et al. Consequences of comorbid insomnia symptoms and sleep-related breathing disorder in elderly subjects. *Arch Intern Med.* 2006;166:1732.

67. Krakow B, Ulibarri VA, McIver ND. Pharmacotherapeutic failure in a large cohort of patients with insomnia presenting to a sleep medicine center. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:1608.
68. Bayó J, Riel R, Mellado E et al. Hipertensión arterial y síndrome de apneas-hipopneas del sueño en atención primaria. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2015;32(2):56-61.
69. Björnsdóttir E, Janson C, Sigurdsson JF et al. Symptoms of insomnia among patients with obstructive sleep apnea before and after two years of positive airway pressure treatment. *Sleep.* 2013;36:1901.
70. Javaheri S, Caref EB, Chen E et al. Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of Medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):539-546.

4 · Dolor y demencia

Versión castellana del capítulo «Pain and Dementia», de Enrique Arriola Manchola y Javier Alaba Loinaz (Bentham Science, 2018). La escala PAINAD y los matices prácticos están en el capítulo 10 del libro impreso; aquí se desarrolla el contenido completo.

DE UN VISTAZO

- La valoración del dolor se complica a medida que avanza la demencia: hay que recurrir a escalas observacionales para detectar «equivalentes» de dolor.
- El dolor debe considerarse un síndrome geriátrico: deterioro funcional de etiología multifactorial cuya identificación depende de una valoración multidisciplinar.
- Los cambios del envejecimiento en la percepción del dolor son clínicamente insignificantes; lo que cambia es la capacidad de comunicarlo.
- El paciente con demencia recibe menos analgesia: un tercio menos de morfina en el postoperatorio de fractura de cadera.
- Ante un trastorno de conducta, del sueño o de la movilidad, hay que considerar el dolor y ensayar tratamiento analgésico antes de recurrir al psicofármaco.

Resumen. La valoración del dolor en las distintas fases de la enfermedad de Alzheimer puede llegar a ser compleja, sobre todo en las fases finales, por la incapacidad del paciente para expresar las características del dolor. De ahí la necesidad de utilizar escalas observacionales que detecten los «equivalentes» del dolor.

4.1 Introducción

El envejecimiento de la población está creando nuevas necesidades de cuidado, y esta realidad va a modificar tanto la atención médica como la política social y económica de los países desarrollados.

Según el censo español de 2003, el índice de envejecimiento —personas de 65 años o más— es del 17 %. Las proyecciones estiman que en 2050 alcanzará el 35 %. España es, después de Japón, el segundo país más envejecido del mundo. El tramo de mayores de 80 años es el que más va a crecer, y podría pasar del 4 % al 11 %, provocando el efecto conocido como «envejecimiento del envejecimiento» (1, 2).

Se estima que unos 35 millones de personas padecen demencia en todo el mundo. Su incidencia supera el 5 % en las personas de 65 años y el 50 % en los mayores de 90 (3). La edad constituye un factor de

riesgo tanto para el dolor como para la demencia, y la demencia tiene una gran influencia sobre la expresión del dolor, dificultando su detección.

El dolor es un fenómeno complejo, derivado de un estímulo sensorial o de una lesión neurológica, y modificado por la memoria, las expectativas y las emociones del individuo. Tiene componentes distintos —sensitivo, afectivo, cognitivo, autonómico—. En ausencia de marcadores biológicos, la capacidad de comunicación del paciente se considera la prueba de referencia para el diagnóstico y la cuantificación del dolor (4). **El dolor debe considerarse un síndrome geriátrico:** provoca deterioro funcional, es de etiología multifactorial y su identificación depende de una valoración multidisciplinar.

En general, las personas mayores son más vulnerables al dolor porque tienen disminuidas sus reservas fisiológicas, tanto por el propio proceso de envejecimiento como por los problemas de salud crónicos e incurables (diabetes, hipertensión, osteoporosis, artrosis, insuficiencia cardíaca). Además, cuentan con una red social empobrecida por las pérdidas personales, lo que afecta directamente a su cuidado y a su apoyo psicológico. Todo ello podría contribuir a una posible reducción del umbral doloroso.

El dolor de origen maligno es más frecuente con la edad, puesto que la presencia de neoplasias aumenta con los años: el 60 % de todas las neoplasias y el 70 % de todas las muertes por cáncer se producen en personas mayores de 65 años.

La comorbilidad acompaña habitualmente a los procesos de demencia más frecuentes —demencia vascular y enfermedad de Alzheimer—, como han demostrado varios estudios epidemiológicos (5, 6). Las personas mayores presentan además una alta prevalencia de enfermedades dolorosas y de síndromes geriátricos que cursan con dolor: inmovilidad, úlceras por presión, impactación fecal.

La prevalencia de dolor nociceptivo en las personas mayores es del 25-50 % en la comunidad (7) y alcanza el 49-83 % en los centros gerontológicos (8, 9). En el 40 % de los casos no se logra un control adecuado del dolor. Por otro lado, se sabe que en estos segmentos de población el uso de opioides es menos frecuente (10, 11).

4.2 Lo que nos enseñó nuestra serie

En nuestro estudio sobre sujetos institucionalizados (12) analizamos a 187 residentes con una edad media de 84 años (74 % mujeres). El 40 % tenía dependencia severa y la prevalencia de demencia fue del 64 %.

La prevalencia de dolor fue del 61 %, principalmente dolor nociceptivo o somático relacionado con patología osteoarticular. En el 64 % de los pacientes el dolor estaba presente todos los días, y en el 29 % era severo. Encontramos correlación entre la presencia de dolor y la capacidad funcional y el nivel de ansiedad. El 22 % de los pacientes con demencia presentaba puntuaciones superiores a 4 en la escala PAINAD, con correlación entre el dolor y la capacidad funcional, el estado emocional y la conducta; la correlación con los trastornos de conducta fue baja ($r = 0,24$). Aun así, el dolor suele presentarse como confusión, trastornos de conducta, disminución de la movilidad y posturas antiálgicas, que acaban provocando sobrecarga del cuidador principal (13).

Para realizar una valoración adecuada del dolor en pacientes con problemas de comunicación es imprescindible contar con la información de los cuidadores habituales, tanto formales (profesionales) como informales (familia). Conviene señalar que el 23 % de los residentes estudiados tenía un aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min: dado el riesgo de toxicidad de los fármacos de eliminación renal, como los opioides, su manejo adecuado exige reducir la dosis o alargar el intervalo para mejorar la tolerancia.

La evolución de la prevalencia de pacientes institucionalizados con demencia en Gipuzkoa ha sido la siguiente: 26 % en 1995, 42 % en 2000, 56 % en 2006, 60 % en 2007 y 70 % en 2011. Hoy, el perfil del usuario de un centro gerontológico es el de una mujer viuda, mayor de 84 años, con deterioro cognitivo y funcional severo (estadio 6 de la escala FAST) y una esperanza de vida de entre cero y dos años. Las residencias para pacientes con demencia corren el riesgo de convertirse en enormes unidades de cuidados paliativos. En este sentido, conviene tener presente la corta esperanza de vida de estos pacientes (3-6 años) a la hora de plantear un control eficaz del dolor (14, 15, 16).

El dolor, agudo y crónico, es un síntoma subestimado e infratratado en los pacientes mayores en general y en los pacientes con demencia en particular (17, 18). Los cambios que el envejecimiento produce en la percepción del dolor son clínicamente insignificantes (19); sin embargo, el uso de opioides disminuye con la edad (20).

Entre los factores que explican esta infrautilización de los recursos terapéuticos está el propio paciente, que asume el dolor como un cambio inherente a la edad y teme las molestias de las pruebas adicionales. La familia y algunos profesionales sanitarios también perciben esos cambios como propios del envejecimiento.

Los problemas sensoriales —vista y oído— y de comunicación dificultan aún más la valoración adecuada, y el miedo a las reacciones adversas limita el uso de los fármacos apropiados.

Las consecuencias del dolor no tratado incluyen depresión, insomnio, morbilidad cardiovascular (por sobreestimulación adrenérgica) y neuroendocrina, reducción de la función cognitiva, pérdida de habilidades funcionales, aislamiento social, conductas socialmente inapropiadas, resistencia a los cuidados, delirios, reducción de la deambulación (21), inactividad física (22) y trastornos del sueño (23). Y un incremento de los costes, por sobreutilización de los servicios sanitarios.

4.3 Ocho observaciones de la práctica real

Primera. Encontramos un menor uso de analgésicos en los pacientes con demencia durante el postoperatorio —un tercio menos de morfina— (24) y ante dolores significativos de la vida diaria (25); además, se quejan menos de dolor.

Segunda. En la demencia frontotemporal se encuentra una disminución de los componentes afectivos del dolor, mientras que en la demencia vascular se observa un aumento de la experiencia afectiva del dolor (26).

Tercera. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer refieren menos dolor porque las lesiones neuropatológicas del locus coeruleus, la sustancia gris periacueductal, el tálamo, la ínsula, la amígdala y el hipotálamo alteran todos los componentes de la percepción dolorosa: el emocional, el cognitivo y la formación de la memoria (26). Estas lesiones afectan también al umbral doloroso y a la respuesta autonómica y vegetativa (27).

Cuarta. Los pacientes no muestran cambios vegetativos ni neuroendocrinos hasta que se aplican estímulos dolorosos más intensos (28). Según el cuestionario ACPQ (*Acute versus Chronic Pain Questionnaire*), los pacientes con Alzheimer perciben mucho más el dolor agudo que el crónico (29). La afectación neuropatológica de la enfermedad parece preservar, al menos en las fases iniciales, el sistema lateral del dolor —responsable de los aspectos sensoriales y del umbral doloroso—, mientras que el sistema medial —responsable de los componentes emocional, afectivo, cognitivo y autonómico— es el más afectado, lo que se traduce en una mayor tolerancia al dolor crónico.

Quinta. Se ha comprobado que los pacientes con deterioro cognitivo y capacidad verbal preservada (30) son capaces de describir el dolor cuando está presente, pero no de describirlo 24 horas después. Es decir: hay que medir el dolor con más frecuencia para detectarlo.

Sexta. Los problemas de comunicación (31) aparecen hasta en un tercio de los pacientes, y las dificultades aumentan a medida que avanza el deterioro cognitivo, lo que hace que estos pacientes queden a veces infratratados.

Séptima. En un estudio retrospectivo y comparativo entre pacientes con cáncer y pacientes con demencia (32), los síntomas referidos con mayor frecuencia en el último año de vida fueron la confusión mental (83 %), la incontinencia urinaria (72 %), el dolor (64 %), el ánimo depresivo (61 %), el estreñimiento (59 %) y la pérdida de apetito (57 %). Los pacientes con demencia recibieron menos visitas de su médico de familia que los pacientes con cáncer, y los encuestados valoraron peor la asistencia recibida de esos profesionales, pese a que la gravedad de los síntomas identificados apuntaba a necesidades asistenciales similares en ambos grupos.

Octava. Se ha establecido que los pacientes con demencia y fractura de cadera reciben un tercio de la morfina que reciben los controles, y que el 44 % de los controles refiere dolor severo o muy severo en el preoperatorio y el 42 % en el postoperatorio (33). En el estudio de Mantyselka et al. (34), sobre 523 pacientes mayores de 75 años, las tasas de prevalencia de cualquier dolor, dolor diario, dolor diario que interfiere en la actividad habitual y dolor que obliga a reposar fueron del 43 %, 23 %, 19 % y 4 % en los pacientes con demencia, frente al 69 %, 40 %, 36 % y 13 % en los pacientes sin demencia. Los pacientes con demencia tomaban menos analgésicos (33 %) que los pacientes sin demencia (47 %).

4.4 La valoración del dolor en el paciente con demencia

Los cambios morfológicos y funcionales que se producen con la edad son numerosos, como también lo son los cambios neuropatológicos causados por los distintos síndromes de demencia, que modifican los mecanismos de procesamiento y regulación del dolor (35).

Al estudiar el fenómeno del dolor en el paciente con demencia hay que diferenciar el tipo de dolor —nociceptivo, neuropático, mixto—, su temporalidad —agudo, subagudo, crónico, persistente— y la etiología de la demencia, porque la naturaleza y la localización de las lesiones afectan al procesamiento del dolor. Y hay que tener en cuenta que el dolor tiene componentes cognitivos, afectivos, autonómicos y conductuales, así como el grado de discapacidad que genera.

- **Demencia vascular:** el componente emocional del dolor está aumentado, ya que las lesiones de sustancia blanca incrementan la sensibilidad por desaferenciación y se relacionan con la presencia de dolor central (36).

- **Demencia frontotemporal:** hay una reducción del procesamiento y del componente emocional, con una mayor tolerancia al dolor (37).
- **Demencia por cuerpos de Lewy:** existe una reducción de la percepción del dolor y del sufrimiento, similar a la de las lesiones de sustancia blanca de la enfermedad de Alzheimer, si bien la alteración fundamental se produce en el área perisilviana (38).

Valorar el dolor en las personas mayores con demencia, especialmente en fases avanzadas, es un desafío. Aunque hay percepción de dolor en el deterioro cognitivo, a menudo no se comunica: muchas de estas personas han perdido las habilidades verbales para expresarlo, o la propia naturaleza de su enfermedad les impide identificarlo. También para los cuidadores y los profesionales resulta complejo identificar el dolor en las personas con demencia, entre otras razones por una formación insuficiente (39).

Cuando se comparan los autoinformes de dolor con la valoración de los cuidadores profesionales, tanto los médicos como las enfermeras tienden a **infraestimar** la intensidad del dolor del paciente (40). Los cuidadores familiares, en cambio, tienden a **sobreestimarla** (41).

En las fases iniciales de la demencia pueden usarse con seguridad las escalas visuales analógicas (42). En las fases intermedias, la pérdida de razonamiento abstracto hace que los conceptos manejados en las escalas puedan no ser comprendidos (43). En la fase avanzada, los pacientes no son capaces de entender ni las escalas más simples (44).

Recurrir a escalas observacionales para saber si el paciente con demencia avanzada tiene dolor no está exento de problemas, porque las expresiones de dolor adoptan a veces formas menos evidentes que en las personas sin demencia: rechazo social, agresividad, confusión o cambios de conducta, que no son manifestaciones típicas del dolor. Estudios recientes sugieren que las enfermeras, los cuidadores, los familiares y los auxiliares pueden reconocer la **presencia** del dolor, pero no su **intensidad**, en los pacientes cognitivamente incapacitados (45-49).

La observación directa de la conducta del paciente y de los equivalentes del dolor es necesaria para estimar el dolor de los pacientes con discapacidad verbal. Este conocimiento llevó a la American Geriatrics Society (50) a insistir en la mejora de la evaluación del dolor en el deterioro cognitivo, y sus guías clínicas identifican seis tipos de manifestación o equivalente del dolor.

Dos revisiones exhaustivas de las escalas de valoración del dolor en el paciente incapaz (51, 52), que incluían parcialmente los ítems recomendados y sus propiedades psicométricas (53), recomiendan cuatro instrumentos:

- **DS-DAT** (*Discomfort in Dementia of the Alzheimer's Type*) (54). Podría excluirse porque el concepto de discomfort difiere del de dolor, aunque hay quien considera que debería incluirse y sería la primera opción.
- **PACSLAC** (*Pain Assessment Checklist for Seniors with Limited Ability to Communicate*) (55).
- **DOLOPLUS-2** (56).
- **PAINAD** (*Pain Assessment in Advanced Dementia*) (57).

Existen otros instrumentos de gran interés, como el NOPPAIN (*Non-Communicative Patient's Pain Assessment Instrument*) (58), que puede pasar el personal auxiliar. La PAINAD, diseñada por Volicer (57), entendemos que también puede ayudarnos a valorar la existencia y la intensidad del dolor, lo que redundará en una mejor práctica clínica.

En un estudio transversal que buscaba predictores de las situaciones que causan dolor en estos pacientes se comprobó que **la contención física, la dependencia para el baño y la necesidad de ayuda para las transferencias** fueron los momentos en los que la PAINAD puntuaba más alto (59).

Se están incorporando, lenta pero progresivamente, modelos de garantía de calidad que incluyen indicadores de control del dolor en el anciano vulnerable (60).

La valoración del dolor por parte de las enfermeras produjo en estos pacientes un mayor uso de analgésicos, con la consiguiente reducción del dolor; en el propio personal de enfermería produjo una reducción del estrés y del *burnout* (61).

La alta prevalencia de comorbilidad activa —malnutrición, incontinencia, úlceras por presión, delirium, depresión, diabetes, problemas cardio y cerebrovasculares, problemas respiratorios— y la frecuencia del dolor complican enormemente la asistencia a estos pacientes. Por eso el médico que trabaja en este entorno debe estar particularmente atento y vigilante para detectar y tratar el dolor en la demencia avanzada (62), especialmente durante el baño, la contención física y las transferencias asistidas (63).

En cualquier caso, la valoración del dolor no es fácil: las escalas desarrolladas son múltiples y casi ninguna está validada en nuestra población. Los expertos concluyeron que, dada la complejidad de la valoración y la interpretación de la DS-DAT y la extensión de los ítems de la PACSLAC, **la PAINAD podría**

ser la escala más práctica (64). Aun así, se necesita mayor conocimiento y desarrollo de instrumentos que midan con más precisión el dolor en el deterioro cognitivo avanzado (65).

Si nuestro objetivo como proveedores de servicios de salud es proporcionar confort, ausencia de dolor y ausencia de sufrimiento, tenemos el deber ético de plantearnos cómo vamos a medir esos aspectos en los pacientes con deterioro cognitivo (66). Esa fue la razón de nuestra validación de la PAINAD en la población española con demencia (67).

4.5 Definiciones de los ítems de la PAINAD

Tabla 4.1 · PAINAD: definición operativa de los ítems

Ítem	Categorías
Respiración	1. Normal: sin esfuerzo, silenciosa y rítmica. 2. Ocasionalmente dificultosa: episodios de respiración áspera, difícil o fatigosa. 3. Períodos cortos de hiperventilación: intervalos de respiraciones rápidas y profundas de corta duración. 4. Respiración ruidosa y dificultosa: sonidos negativos en la inspiración o la espiración; puede ser ruidosa, con gorgoteo o sibilancias, y parece fatigosa. 5. Períodos largos de hiperventilación: frecuencia y profundidad excesivas durante un tiempo considerable. 6. Respiración de Cheyne-Stokes: alternancia rítmica de respiraciones muy profundas y superficiales, con períodos de apnea.
Vocalización negativa	1. Ninguna: habla o vocalización de calidad neutra o agradable. 2. Quejidos ocasionales: sonidos lastimeros o murmurantes; gemidos involuntarios e inarticulados, más altos de lo habitual, de comienzo y final bruscos. 3. Murmullo con tono negativo o de desaprobación: musitar, gimotear, refunfuñar o maldecir en voz baja, con tono quejumbroso o sarcástico. 4. Llamadas agitadas repetidas: frases o palabras usadas una y otra vez con un tono que sugiere ansiedad o angustia. 5. Quejidos fuertes: gemidos o lamentos con volumen más alto de lo habitual, de comienzo y final bruscos. 6. Llanto: expresión de emoción acompañada de lágrimas; puede haber sollozos o llanto silencioso.
Expresión facial	1. Sonriente o inexpressiva: comisuras elevadas, mirada brillante y expresión de placer; o bien mirada neutra, relajada o vacía. 2. Triste: expresión infeliz, sola, apesadumbrada o abatida; puede haber lágrimas. 3. Atemorizada: expresión de miedo, alarma o ansiedad intensa; ojos muy abiertos. 4. Ceño fruncido: comisuras hacia abajo, aumento de las arrugas en la frente y alrededor de la boca.

	5. Mueca de dolor: expresión distorsionada y angustiada; frente y boca muy arrugadas; los ojos pueden estar fuertemente cerrados.
Lenguaje corporal	1. Relajado: apariencia tranquila, descansada, apacible. 2. Tenso: apariencia tensa y preocupada; puede haber mandíbula apretada (excluidas las contracturas). 3. Deambulación angustiada: actividad inquieta, incapaz de estar quieto en un espacio pequeño, con un componente de miedo o preocupación; el ritmo puede ser más rápido o más lento de lo normal. 4. Inquietud: movimientos incesantes; se retuerce en la silla, juguetea con las manos, se toca o se frota repetidamente. 5. Rigidez: endurecimiento del cuerpo; brazos o piernas tensos e inflexibles; tronco recto y rígido (excluidas las contracturas). 6. Puños apretados: manos cerradas con fuerza, que puede abrir y cerrar repetidamente. 7. Rodillas flexionadas: piernas flexionadas hacia el pecho (excluidas las contracturas). 8. Oposición: resistencia activa y contraria al acercamiento o al cuidado (empujar y tirar). 9. Agresividad física: golpear, patear, agarrar, dar puñetazos, morder u otras formas de ataque.
Consolabilidad	1. No necesita consuelo: sensación de bienestar; parece estar a gusto. 2. Se distrae o se tranquiliza con la voz o el tacto: la conducta se interrumpe cuando se le habla o se le toca, y durante la interacción no muestra signos de malestar. 3. Imposible de consolar, distraer o tranquilizar: no se le puede calmar ni detener la conducta con palabras ni con acciones.

4.6 Dolor y síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (SCPD)

Los trastornos de conducta aparecen en todos los tipos de demencia y en casi el 100 % de los casos a lo largo de su evolución. Los SCPD pueden obedecer a muchas causas, y el dolor es una de ellas.

Fueron Husebo et al. (68) quienes llevaron a cabo la primera revisión sistemática que trataba de asociar el dolor con los trastornos de conducta en la demencia. Revisando PubMed y la Cochrane entre 1992 y 2010, encontraron que los resultados eran inconsistentes y que hacían falta estudios controlados y aleatorizados. Los mismos autores realizaron después un estudio (69) que demostró que **el control eficaz del dolor reduce la agitación** en el anciano institucionalizado con demencia moderada-severa. El hallazgo mereció un editorial en el *British Medical Journal* (70), y la valoración del dolor o del discomfort figura ya en las guías de excelencia (71).

Trabajos posteriores han vinculado directamente el dolor con más síntomas de delirium ($p < 0,001$), peor función física ($p < 0,001$) y mayor riesgo de mortalidad (72, 73).

La inactividad física en el paciente con demencia puede confundirse con apatía y estar causada por el dolor; también ocurre en personas sin demencia. El dolor por artrosis de cadera, artritis o lumbalgia reduce la actividad física, y la inactividad física provoca dolor por inmovilidad. En las personas mayores con demencia, el dolor puede causar inactividad física y viceversa (74): es un aspecto que hay que tener presente. Del mismo modo, los problemas de sueño se han asociado al dolor: estos pacientes presentan con más frecuencia insomnio de inducción y sueño inquieto (75).

4.7 El tratamiento del dolor en el mayor con demencia

En el tratamiento farmacológico del dolor debemos tener en cuenta los cambios fisiológicos que el envejecimiento provoca en la farmacocinética y la farmacodinamia, la comorbilidad, las interacciones farmacológicas y el hecho de que en el dolor no se utilizan placebos.

Hay una razón para esto último que conviene conocer: **el componente placebo de «expectativa» desaparece cuando se afectan las áreas frontales** —la función ejecutiva— en los pacientes con enfermedad de Alzheimer, y especialmente en las demencias que afectan al lóbulo frontal (76).

4.8 Conclusiones

En los pacientes con demencia avanzada:

1. Debemos explorar de forma sistemática la existencia de dolor y de problemas de salud o lesiones potencialmente dolorosos.
2. Debemos disponer de herramientas que nos ayuden a medir su presencia y su intensidad.
3. Ante un trastorno de conducta, del sueño o de la movilidad, debemos considerar la existencia de dolor e incluso ensayar un tratamiento analgésico antes de recurrir a los psicofármacos.

Bibliografía

1. Abellán A. Indicadores demográficos. En: Observatorio de Personas Mayores (ed.). Las personas mayores en España. Informe 2004. Tomo I. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales; 2004. p. 43-88.
2. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales (ed.). Bases demográficas: estimación, características y perfiles de las personas en situación de dependencia. En: Libro Blanco. Atención a las personas en situación de dependencia en España. Madrid; 2005. p. 19-92.

3. Klapwijk MS, Caljouw MA, van Soest-Poortvliet MC, van der Steen JT, Achterberg WP. Symptoms and treatment when death is expected in dementia patients in long-term care facilities. BMC Geriatr. 2014;14:1-8.
4. Alaba J, Arriola E, Navarro A, González MF, Buiza C, Hernández C, Zulaica A. Demencia y dolor. Rev Soc Esp Dolor. 2011;18(3):176-186.

La bibliografía original de esta sección tiene 76 referencias numeradas entre corchetes. Aquí se han transcrito las que constan completas en el documento de partida; el resto (5-75) debe recuperarse del capítulo publicado en Bentham Science.

5 · Investigación y ensayos clínicos en pacientes incapaces

Marco normativo y ético para la investigación con pacientes sin competencia para consentir. Complementa el capítulo 13 del libro impreso.

DE UN VISTAZO

- Sin investigación no hay tratamientos validados; y si hacen falta tratamientos para el paciente con demencia, la investigación en pacientes no competentes puede llegar a ser necesaria.
- La historia de la investigación en seres humanos está llena de atropellos cometidos pese a existir códigos que los prohibía: el autocontrol del investigador no basta.
- El umbral de riesgo es la clave: riesgo mínimo es el que no supera al de un examen físico o psicológico de rutina.
- El placebo no se permite salvo que no existan métodos de eficacia comprobada, o que suspenderlos no entrañe riesgo inaceptable.
- La investigación que no se traduce en mejora del cuidado en un tiempo razonable usa a las personas como medios y no como fines.

5.1 El punto de partida

Existen dos principios sobre los que el acuerdo es cada vez más generalizado en medicina.

El primero: las prácticas médicas cotidianas tienen que estar preferentemente validadas, y una manera fiable de evaluar los tratamientos médicos es el ensayo clínico. Es la forma de evaluar la eficacia y la seguridad relativa de cualquier procedimiento médico.

El segundo: como la investigación resulta necesaria para poder administrar tratamientos beneficiosos, adecuados y seguros, parece oportuno pensar que la investigación en pacientes con demencia —y, en general, en pacientes no competentes— puede llegar a ser precisa.

Hechas estas dos consideraciones, nadie puede olvidar que la investigación en seres humanos ha sido el escaparate oculto donde se han cometido atropellos inimaginables a la dignidad humana. Todavía suenan los experimentos con humanos en los campos de concentración durante la Segunda Guerra Mundial; los prolegómenos para la obtención de una vacuna de la hepatitis A, que supusieron la infección deliberada de los niños del hospicio de Staten Island; las inyecciones de células cancerosas a 22 ancianos en el Jewish Chronic Disease Hospital de Brooklyn (Nueva York, 1963); o el Tuskegee Syphilis

Study, que comenzó en la década de los treinta y se denunció públicamente en los setenta. Todo ello sucedía pese a que para entonces ya existía un buen número de códigos y declaraciones sobre investigación en seres humanos —Núremberg, Helsinki, Roma— que recordaban la protección debida a los sujetos de investigación.

¿Cuál era la cuestión? Existía entre los investigadores una idea que impedía un cambio radical: que el autocontrol del investigador era suficiente para una correcta investigación. Poco a poco se comprobó lo contrario. Era preciso un control externo que vigilase los derechos del paciente, comprobase la pertinencia de los métodos utilizados para obtener el consentimiento informado y valorase la proporción riesgo-beneficio. Nacían así los comités de ensayos clínicos y, con ellos, el control externo. Una nueva manera de investigar, avalada entre otros por el Informe Belmont.

Esta breve historia nos obliga a pensar que la investigación con seres humanos conlleva unas normas éticas rigurosas, y de máximo rigor cuando se trata de personas incapaces. Y, lo más importante, una nueva comprensión de la responsabilidad: somos responsables ante los demás de nuestros actos, nos pueden pedir cuentas de lo que hacemos y debemos responder racionalmente de ellos.

5.2 Aspectos éticos y legales

Una vez superado el debate sobre la necesidad de la investigación clínica con enfermos, esta, para ser ética, debe cumplir una serie de requisitos (3).

El Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina —conocido como Convenio de Oviedo (4)— destaca en su artículo 6 la especial relevancia que merecen las personas con alguna forma de discapacidad, señala la especial protección de que deben gozar para evitar cualquier forma de discriminación e introduce la recomendación de procurar que el adulto incapacitado contribuya al proceso de decisión siempre que sea posible.

El objetivo principal de la investigación clínica es generar conocimiento generalizable que sirva para mejorar la salud y el bienestar o para aumentar la comprensión de la biología humana; los sujetos que participan son solo un medio para asegurar ese conocimiento. En consecuencia, en toda investigación clínica existe el potencial de explotación, al colocar a los sujetos en riesgo de ser perjudicados en aras del bien de otros.

Los requisitos éticos de la investigación clínica están dirigidos a reducir al mínimo esa posibilidad, con el fin de asegurar que los sujetos no sean solo usados, sino tratados con respeto mientras contribuyen al bien social (5). Lo que nos recuerda que las personas deben ser tratadas como fines en sí mismas y no solo como medios: **las cosas tienen un precio y los hombres tienen dignidad**.

El sujeto de investigación es un medio del que obtenemos unas enseñanzas: sin investigación en la enfermedad de Alzheimer seguiríamos utilizando medicamentos inútiles y hasta peligrosos, y no conoceríamos el protagonismo de los neurotransmisores. Conocer todo esto exige realizar estudios con personas en estas condiciones.

Que sea necesario investigar no implica que no deba haber limitaciones. Un enfermo con deterioro mental se encuentra en clara situación de vulnerabilidad ante la explotación financiera, el abandono y la merma de su capacidad para consentir la participación en ensayos clínicos.

En nuestro país, la realización de ensayos clínicos con individuos incapaces está regulada legalmente.

El original remite en este punto a seis tablas —cuestiones previas a la investigación, regulación legal española, niveles de riesgo, excepciones del CDBI y las precisiones de Post— cuyo contenido no consta en el documento de partida. Serían las tablas 5.1 a 5.6.

5.3 Riesgos y beneficios

La participación en proyectos de investigación implica siempre ciertos riesgos, que deben sopesarse frente a los beneficios esperables.

Un elemento que hay que considerar al autorizar un protocolo es el nivel de riesgo que se corre con la inclusión. Se establece la diferencia entre los estudios en los que el riesgo no es superior al mínimo y aquellos en los que sí lo es, entendiendo por **riesgo mínimo** que «la probabilidad o magnitud de molestias o daños anticipados en la participación en el proyecto de investigación no sea superior a las que se encuentra esa persona en su vida cotidiana durante la realización de un examen físico de rutina o un examen psicológico».

Así se ha posicionado el Comité Directeur pour la Bioéthique (7), precisando que las personas sin capacidad de consentir —entre las que pueden hallarse los pacientes con deterioro cognitivo (8), aunque no siempre— solo podrán participar en una investigación si los resultados esperados comportan un beneficio real y directo para su salud, si la investigación no puede efectuarse en personas capaces de consentir y si no hay objeciones por parte del afectado.

Lo ratifica el Steering Committee on Bioethics (9), que añade que de forma excepcional se podrá investigar en casos de ausencia de beneficio directo.

En el caso concreto de la investigación con riesgo y molestias mínimos, la investigación entraña como máximo un impacto mínimo y temporal en la salud del paciente, y una persona cercana debe asegurarse de que el riesgo es apropiado (10).

El problema surge cuando los riesgos potenciales son máximos. Por eso hoy se recomienda incluir a los afectados —familia, enfermos, asociaciones— en el desarrollo de un consenso que defina qué es el máximo riesgo potencial. Esto ya ocurre en Estados Unidos, donde se propugna la incorporación a los comités de ensayos clínicos de personas no técnicas pero implicadas en el problema. Es bueno que estas conozcan quién investiga, cómo se investiga y quién es quién, y que expresen sus opiniones: no como jueces, pero sí para que se oigan y se conozcan.

En cuanto a los beneficios, Emanuel apunta que «en general, cuanto más probable o severo sea el riesgo potencial, mayor debe ser la probabilidad o la magnitud de los beneficios anticipados; por el contrario, la investigación que implique menor probabilidad o severidad de riesgos potenciales puede tener beneficios potenciales más inciertos o circunscritos» (11).

5.4 Investigación y placebo

La utilización de placebo no se permite más que en ausencia de métodos de eficacia comprobada, o en los casos en los que la detención o la suspensión de tales métodos no presente riesgos ni contratiempos inaceptables (10). El grupo testigo debe beneficiarse de métodos válidos de prevención, diagnóstico y tratamiento.

Y hay una pregunta que no conviene esquivar: ¿sabe el paciente —y comprende— que puede quedar asignado al grupo placebo y que, por tanto, no va a recibir ningún beneficio? ¿Durante cuánto tiempo, desaprovechando así una oportunidad de mejora durante un tramo de su vida?

5.5 La implementación de la investigación

Es, probablemente, la cuestión que mejor habrá que aclarar en poco tiempo. Cada vez es más contundente la idea de que una investigación debe implementarse con rapidez una vez obtenidas las conclusiones: los retrasos y las dilaciones en esta cuestión pueden resultar sospechosos. Sobre esto han llamado la atención los expertos del Hastings Center (12).

La investigación que no se traduce en una mejora del cuidado y la atención de las personas en un tiempo razonable, que solo sirve para acumular conocimiento o para transferirlo a otras empresas, deberá estar regulada por ley: se corre el riesgo de utilizar a las personas como medios y no como fines.

Si somos capaces de comprender que un buen sistema de calidad es imprescindible, habremos entendido algo importante. La calidad de nuestros servicios forma parte del tratamiento global que ofrecemos a nuestros enfermos, y para conseguirla es inevitable que los procedimientos de investigación colaboren directamente con los de calidad. El resultado final es la mejora continua de la calidad, que se sitúa en el terreno de los máximos éticos: los que aspiran a que la vida de los pacientes —en especial la de los no competentes— sea cada vez mejor, más segura y más confortable.

Si la investigación retrasa sus resultados o resulta inoperante, al médico le resultará más difícil concretar sus acciones, porque su trabajo consiste en un saber para la acción práctica, que conduce a una finalidad. La medicina tiene una finalidad —promocionar la salud de las personas— y, para lograrlo, precisa sin duda alguna de la ayuda de la investigación.

Bibliografía

1. National Bioethics Advisory Commission. Research Involving Persons with Mental Disorders That May Affect Decisionmaking Capacity. 1999. Disponible en: www.nbac.org
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 561/1993, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE, 1993.
3. Emanuel E. ¿Qué hace que la investigación clínica sea ética? Siete requisitos éticos. En: Lolas F, Quezada A. Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud; 2003. p. 83-94.
4. Convenio de Oviedo. Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina. 1999.
5. Ortega y Gasset J. Ideas y creencias. Madrid: Revista de Occidente en Alianza Editorial; 1995.
6. Wichman A, Sandler AL. Research involving subjects with dementia and other cognitive impairments: experience at the NIH, and some unresolved ethical considerations. *Neurology*. 1995;45:1777-1778.
7. Comité Directeur pour la Bioéthique (CDBI). Projet de Protocole additionnel à la Convention sur les Droits de l'Homme et la Biomédecine relatif à la recherche biomédicale. Estrasburgo, 23 de junio de 2003.

8. Daniel CM, Briggs SD. Assessing competency in Alzheimer's disease: treatment consent capacity and financial capacity. En: Gauthier S, Cummings JL. Alzheimer's Disease and Related Disorders. Londres: Martin Dunitz; 2000. p. 165-192.
9. Steering Committee on Bioethics (CDBI). Draft Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine on Biomedical Research. Estrasburgo: Consejo de Europa; 2003;5:6-7.
10. Post SG. Full-spectrum proxy consent for research participation when persons with Alzheimer disease lose decisional capacities: research ethics and the common good. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2003;17(Suppl 1):S3-S11.
11. Baily MA, Bottrell M, Lynn J, Jennings B. The ethics of using QI methods to improve health care quality and safety. Hastings Cent Rep. 2006;36(4):S1-S40.
12. Los fines de la medicina. El establecimiento de unas nuevas prioridades. Proyecto Internacional del Hastings Center. Barcelona: Fundación Grifols; 2004.

Sobre el autor

Dr. Enrique Arriola Manchola. Geriatra. Responsable de la Unidad de Memoria de Matia Fundazioa, Donostia-San Sebastián. Cuarenta y seis años de práctica clínica geriátrica con foco en el deterioro cognitivo y las demencias.

«Sé amable, porque cada persona que conoces está librando una dura batalla.» — Ian Maclaren