

Redacción: CADIME
 Escuela Andaluza de Salud Pública.
 Cuesta del Observatorio, n.º 4
 Aptdo. 2070. 18080 Granada, España.
 Tfno. 958 027 400, Fax 958 027 505
www.easp.es
 e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es

Boletín Terapéutico ANDALUZ

El Boletín Terapéutico Andaluz (BTA) es una publicación bimestral, que de forma gratuita se destina a los sanitarios de Andalucía con el fin de informar y contribuir a promover el uso racional de los medicamentos. Este boletín es miembro de la Sociedad Internacional de Boletines Independientes de Medicamentos (I.S.D.B.).

-EN ESTE NÚMERO ...

1 • Utilización de medicamentos

Utilización de antipsicóticos en pacientes ancianos con demencia

Los antipsicóticos no deberían ser utilizados de forma generalizada en pacientes ancianos con demencia, por lo que se debería valorar previamente la relación beneficio/riesgo en cada paciente.

2 • Tribuna terapéutica

Fitoterapia en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata

Los extractos de plantas medicinales constituyen una opción terapéutica utilizada tradicionalmente en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata, si bien se precisa de estudios de duración suficiente y diseño adecuado para establecer su efecto sobre la progresión de la enfermedad.

1 Utilización de medicamentos

Utilización de antipsicóticos en pacientes ancianos con demencia

RESUMEN

La prevalencia de la demencia ha aumentado en los últimos años, llegando a constituir un importante problema sanitario y socioeconómico en nuestro medio. Aunque el deterioro cognitivo de los pacientes constituye el síntoma más relevante de la enfermedad, los pacientes suelen presentar además diversos síntomas conductuales y neuropsiquiátricos, que afectan sustancialmente a su calidad de vida y la de sus cuidadores. Los antipsicóticos son ampliamente utilizados en el tratamiento de esta sintomatología; no obstante, las escasas evidencias disponibles sobre su eficacia y la controversia existente en los últimos años sobre su seguridad, han llevado a cuestionar su utilidad. No se dispone de estudios comparativos entre los antipsicóticos disponibles y las evidencias son insuficientes para seleccionar cualquiera de ellos como medicamento de referencia en todos los casos. La risperidona es el único que se encuentra autorizado en España para su uso en pacientes ancianos con demencia.



INTRODUCCIÓN

La **demencia** es un síndrome clínico plurietiológico, crónico e irreversible, de evolución generalmente lenta, que se caracteriza por un deterioro global de las funciones mentales, con alteración de la memoria, el pensamiento, el juicio y/o la personalidad. Aunque el deterioro cognitivo constituye el síntoma más relevante, la demencia puede asociarse además a diferentes síntomas conductuales, psicológicos y funcionales, que afectan a las capacidades funcionales y ejecutivas del individuo, interfiriendo con sus actividades familiares, sociales o laborales habituales y reduciendo su calidad de vida y la de sus cuidadores; constituyendo una de las principales causas de ingreso precoz de los pacientes en instituciones. No se ha establecido una definición estándar de los **síntomas de tipo conductual o neuropsiquiátrico** (no cognitivos), los cuales comprenden un conjunto de alteraciones de la percepción, la razón, el estado de ánimo y el comportamiento, difíciles de identificar en muchos pacientes. Entre estos síntomas se incluyen: agresividad, agitación, alucinaciones, delirios, trastornos de identificación, alteraciones del sueño, el humor y las emociones, dificultad en el lenguaje y la movilidad, desorientación, problemas para comer, incontinencia, apatía, depresión, ansiedad, manías, desinhibición, etc. (1-4). Aunque los datos son variables, de forma general se calcula que los síntomas de tipo conductual o neuropsiquiátrico podrían presentarse en el 50% de los pacientes ancianos con demencia, con mayor frecuencia entre los que

se encuentran ingresados en instituciones (4,5). Estos síntomas pueden aparecer de forma diversa, en cualquier etapa evolutiva de la enfermedad y habitualmente, se presentan de forma múltiple y oscilante (4). La mayor parte de las demencias son debidas a la enfermedad de Alzheimer pero también puede aparecer como secuela de una enfermedad cerebrovascular, la llamada demencia vascular, que es la segunda causa más frecuente de demencia. Además, otras enfermedades degenerativas del sistema nervioso pueden presentar, a lo largo de su evolución, una demencia (1,2,4,6,7).

La demencia afecta principalmente a los mayores de 60 años, aumentando su **prevalencia** de forma casi exponencial con la edad y constituye una de las principales causas de discapacidad en los ancianos (1,2,4,6,7). En los últimos años, su incidencia ha aumentado de forma paralela al envejecimiento de la población (1,6,8). Se calcula que, en el año 2001 y en el mundo, 24,3 millones de personas (≥ 60 años) estaban afectadas de demencia (el 60% de los casos en los países desarrollados), lo que supondría una prevalencia del 3,9% en dicha población; apareciendo 4,6 millones de nuevos casos anuales (7). En la Unión Europea se estima que más de 5 millones de ciudadanos presentaban demencia en el año 2005 (1,14-1,27% de la población), contabilizándose en España un total de 583.208 casos en dicho año (8).

En la actualidad, esta situación plantea un importante **problema clínico, sanitario y socioeconómico**, por las necesidades en cuanto a atención sanitaria y cuidados que produce, el elevado impacto familiar y la escasez de recursos terapéuticos eficaces (2,6). Los estudios sobre el coste económico de las demencias son escasos en nuestro medio, estimándose un coste superior a los 9.000 euros anuales por enfermo y año, sólo en gasto sanitario: fármacos, estudios diagnósticos, visitas al médico, etc. Cuando se incluyen además los costes indirectos ocasionados por la enfermedad, la cifra por paciente alcanza los 19.000 euros/año. Durante el año 2004, eso supondría más de 8.200 millones de euros en España (9).

TRATAMIENTO DE LA DEMENCIA

Aunque se han propuesto diversas estrategias para la **prevención** de la demencia, ninguna ha mostrado resultados positivos, con la posible excepción de la demencia vascular, en la que es razonable esperar una reducción del riesgo mediante el mantenimiento de un estilo de vida saludable. Dada la ausencia de evidencias clínicas de calidad que apoyen su uso, no se recomienda la utilización de tratamientos farmacológicos (estatinas, terapéutica hormonal sustitutiva o antiinflamatorios (AINE)) para la prevención primaria de la demencia (2).

La demencia es una enfermedad progresiva e incurable en la mayoría de los casos y las **opciones terapéuticas** disponibles son mayoritariamente paliativas,

destinadas a mejorar la calidad de vida del paciente y de sus cuidadores (2,10).

En las recomendaciones recientes sobre la demencia, basadas en la evidencia, se plantea que su tratamiento debería abordar un enfoque multifactorial, que incluya tanto intervenciones farmacológicas, como no farmacológicas: dirigidas al entorno, el enfermo, la familia y/o los cuidadores. El tratamiento farmacológico se dirige principalmente hacia el deterioro cognitivo de los pacientes, aunque también a los síntomas de tipo conductual o neuropsiquiátrico, que afectan a la capacidad funcional, actividad diaria, humor, comportamiento, situación emocional, etc. Toda vez que su mejoría, puede contribuir de manera sustancial a mejorar la calidad de vida de los pacientes, sus familiares y sus cuidadores; así como evitar o reducir –en la medida de lo posible– las complicaciones derivadas de la evolución natural de la enfermedad (2-4).

Tratamiento no farmacológico

En los ancianos con demencia que desarrollan síntomas de tipo conductual o neuropsiquiátrico de carácter leve-moderado, en la medida de lo posible, se considerará la conveniencia de aplicar tratamientos no farmacológicos antes de iniciar el tratamiento farmacológico. Salvo en aquellos casos que presentan sintomatología grave o agudos y/o cuando exista algún riesgo para el paciente o su cuidadores (2,3,11).

Las intervenciones no farmacológicas utilizadas hasta la fecha han sido de tipo informativo o educacional, dirigidas a cuidadores o familiares; y, las actividades de estimulación sensorial o interacción social dirigidas al propio paciente, tales como: ejercicio físico, vídeos, música, aromaterapia, masajes, juegos, terapia de reminiscencia, mejora de la percepción de la realidad y la orientación, etc.. Sin olvidar el control de las condiciones ambientales como la luz, el ruido, la decoración, etc. (2,3,11,12).

En general son limitadas las evidencias provenientes de estudios metodológicamente adecuados, en los que se investiga la eficacia de este tipo de intervenciones en el tratamiento de pacientes con demencia. Esto está motivado fundamentalmente por ciertas dificultades para su realización: población suficiente, método de enmascaramiento, selección del comparador (2,3,5,13). No obstante, en la práctica, estas intervenciones se muestran eficaces en numerosos casos, evitando o reduciendo la necesidad de tratamientos farmacológicos. En este sentido, parece que podrían ser de especial utilidad en los pacientes con demencia que presentan manifestaciones de depresión o ansiedad (2,12,13).

Una revisión sistemática publicada en 2005 que incluye 162 estudios sobre intervenciones no farmacológicas para el tratamiento de los síntomas no cognitivos asociados a la demencia, concluye que las terapias conductuales, junto a algunos tipos de intervenciones educacionales sobre los cuidadores, y –posiblemente– las técnicas de

estimulación cognitiva, son efectivas para el tratamiento de estos síntomas (14).

Los cuidadores a cargo de pacientes con demencia presentan un riesgo elevado de manifestar alteraciones psicológicas. Una reciente revisión sistemática pone de manifiesto que el empleo de terapias conductuales dirigidas al cuidador se mostró efectivo en la mejora de la sintomatología de estas personas. De igual forma, la realización de intervenciones educacionales (individuales o en grupo), también parece efectiva en mejorar su salud mental (15).

Tratamiento farmacológico

La mayoría de la investigación realizada hasta el momento sobre la demencia, se ha centrado en el desarrollo de tratamientos para el **deterioro cognitivo** de los pacientes, al constituir éste el síntoma más relevante (2,10). Con este objetivo, se han desarrollado medicamentos como los inhibidores de la acetilcolinesterasa –donepezilo, galantamina, rivastigmina– y los antagonistas no competitivos de los receptores N-metil-D-aspartato (memantina) (6). Su utilidad en la práctica clínica es actualmente objeto de un considerable debate, ya que aunque la evidencia proveniente de los ensayos clínicos sugiere que su uso se asocia a un modesto beneficio en mejorar y/o retrasar la progresión del deterioro cognitivo, éstos no se correlacionan necesariamente con resultados significativos para los pacientes, como el impacto sobre las actividades de la vida diaria (2,6,10).

Los **medicamentos antipsicóticos** han sido ampliamente utilizados para el tratamiento de los síntomas de tipo conductual o neuropsiquiátrico asociados a la demencia en pacientes ancianos. Habitualmente, estos agentes son considerados como el tratamiento farmacológico de elección en estos casos; y por el momento, no se dispone de alternativas terapéuticas que se hayan mostrado más eficaces o mejor toleradas (2-5,10,12,16). De forma tradicional, los antipsicóticos convencionales o de primera generación (haloperidol, fenotiazinas) han constituido los agentes prescritos con mayor frecuencia para el tratamiento de este tipo de sintomatología (3,4,12,17). Si bien en los últimos años, ha aumentado considerablemente la utilización de antipsicóticos atípicos o de segunda generación y, en particular de la risperidona, en detrimento de los anteriores (4,12,17).

Además de los medicamentos antipsicóticos, en la práctica clínica se vienen utilizando una amplia variedad de medicamentos para el tratamiento de los síntomas conductuales o neuropsiquiátricos asociados a la demencia en pacientes ancianos, entre los que se encuentran: los ansiolíticos (benzodiazepinas), anticonvulsivantes, beta-bloqueantes antidepresivos, etc. (4,11-13). Algunos de ellos han mostrado cierta eficacia para el control de determinados síntomas en estos casos, como es el caso de las benzodiazepinas en pacientes con ansiedad, alteraciones del sueño, irritabilidad o tensión emocional. Sin embargo, las evidencias

disponibles sobre la eficacia de todos ellos son insuficientes, al ser los resultados de los estudios inconsistentes y cuando menos contradictorios; adicionalmente, no hay que olvidar el riesgo de efectos adversos asociado a su uso. En general, se considera que no se ha establecido el papel de ninguno de estos medicamentos en el tratamiento de pacientes ancianos con demencia, desaconsejándose su uso rutinario en los mismos (4,11-13).

SÍNTOMAS CONDUCTUALES O NEUROPSIQUIÁTRICOS: ANTIPSIÓTICOS

La **eficacia** de los agentes antipsicóticos para el control de los síntomas de tipo conductual o neuropsiquiátrico en pacientes ancianos con demencia ha sido cuestionada por algunos autores, al considerar insuficientes las evidencias disponibles sobre el tema (4,5,10-12,17-19). En este sentido, se argumenta que los estudios disponibles son escasos y que, en general, presentan limitaciones metodológicas en su diseño y/o desarrollo que podrían afectar a sus resultados y dificultar la interpretación de los mismos. Entre otras limitaciones, se han señalado: muestras poblacionales pequeñas y/o heterogéneas, duración corta, ausencia de aleatorización, ausencia de comparadores activos, resultados discrepantes o heterogéneos, variables o escalas de medida diferentes y en muchos casos inadecuadas, tratamiento estadístico deficiente y/o de escasa significación o relevancia clínica, etc. (11,12,17). Así mismo se plantea la posibilidad de un importante efecto placebo en los estudios (alrededor del 20%), toda vez que este tipo de sintomatología remite con frecuencia de forma espontánea en los pacientes, pasado algún tiempo de su aparición (11,12,18).

Se ha planteado que los agentes antipsicóticos podrían presentar una eficacia modesta frente a determinados síntomas asociados a la demencia como la agresividad o la agitación y, en menor medida, frente a otros de tipo psicótico como las alucinaciones o los delirios (11,12,17). No obstante, parece poco probable que se muestren eficaces frente a síntomas de menor gravedad tales como: desorientación, retraimiento, incontinencia, desinhibición, etc. (11).

Aunque en algunas fuentes se señalan ciertas diferencias en cuanto a perfil de eficacia entre los distintos agentes antipsicóticos disponibles, frente a determinados síntomas asociados a la demencia en pacientes ancianos (3,4,17). Para otros autores, no se dispone de evidencias que apoyen diferencias sustanciales entre estos agentes en cuanto a su eficacia, aunque sí existen diferencias entre ellos, especialmente entre los antipsicóticos convencionales y los atípicos, en lo relativo a su perfil de seguridad (3,11,16). La mayoría de las fuentes coinciden en señalar que la escasez de estudios comparativos y las limitaciones metodológicas de la bibliografía disponible, no permiten establecer diferencias decisivas entre los agentes antipsicóticos disponibles; lo cual dificulta la selección de alguno de

ellos como agente de primera elección en todos los casos (11,12,17,20,21).

Los antipsicóticos convencionales se asocian a **efectos adversos**, entre los que cabe destacar: trastornos extrapiramidales (parkinsonismo, distonías, discinesias, acatisia, síndrome neuroléptico maligno); efectos anticolinérgicos (estreñimiento, retención urinaria, sequedad de boca, visión borrosa); confusión, somnolencia, hipotensión ortostática, crisis comiciales, discrasias sanguíneas, sedación, cardiotoxicidad (alteración del ECG, muerte súbita), disminución de la memoria, alteración de la atención y orientación e incluso aceleración del deterioro cognitivo de los pacientes (4,7,12,16). Los agentes de mayor potencia como el haloperidol, presentarían mayor potencial de efectos extrapiramidales y menos efectos anticolinérgicos, sedantes y cardiotoxicos; al contrario que las fenotiazinas, que constituyen un grupo de menor potencia (4,22).

Los antipsicóticos atípicos presentan un perfil de seguridad, eventualmente, más favorable que los de primera generación, especialmente en lo relativo al riesgo de reacciones extrapiramidales (2,3,10,16). No obstante, su uso se ha asociado también a efectos adversos que pueden llegar a ser graves, requerir la suspensión del tratamiento o incluso ser causa de muerte. Entre los descritos con mayor frecuencia, cabría destacar: aumento de peso, alteraciones cardiovasculares (hipotensión ortostática, prolongación del intervalo QT, aumento de la presión arterial, arritmias, muerte súbita, entre otros), alteraciones metabólicas (hiperglucemia, diabetes mellitus, dislipemia), infecciones (principalmente neumonía); y, con menor frecuencia: síntomas extrapiramidales, discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, sedación, fatiga, confusión y alteraciones de la micción y de la función cognitiva y mental (2,3,5,10-12,16,19,20).

El haloperidol ha sido el antipsicótico más estudiado y utilizado entre los de primera generación, para el tratamiento de los cuadros de agitación o agresividad en pacientes ancianos con demencia (4). En algunas fuentes de nuestro medio, éste se propone como agente de elección en estos casos, mientras que se recomienda valorar el uso de risperidona como tratamiento alternativo, para los casos de contraindicación o ineficacia del anterior (23). Otros autores en cambio, desaconsejan el uso rutinario de haloperidol en estos pacientes, debido a su desfavorable perfil de seguridad (11), y a la escasa eficacia mostrada para el control de la agitación y de otros síntomas conductuales y psicóticos (4,17). Recomendando su uso exclusivo para los cuadros de agresividad, en los que sí parece haberse mostrado eficaz (4,17). Adicionalmente, algunos autores señalan que su utilización prolongada (>6-8 semanas) podría asociarse a un incremento de los efectos adversos (4).

No se dispone de estudios comparativos entre los antipsicóticos atípicos disponibles, si bien hasta la fecha, parece que sólo la risperidona y, en menor medida, la olanzapina, habrían mostrado cierta eficacia

—modesta pero significativa— en estudios realizados frente a placebo (3,10,11,16,17). La risperidona ha mostrado su eficacia para el control de la agresividad y de algunos síntomas psicóticos (3,11,17); y según algunos autores, podría presentar la relación beneficio/riesgo más favorable de los agentes del grupo para el tratamiento en pacientes ancianos con demencia, pudiendo considerarse por todo ello como el antipsicótico de referencia en estos casos (4,11). Por otra parte, se trata del único antipsicótico que se encuentra autorizado actualmente en España para el tratamiento —a corto plazo— de los trastornos del comportamiento asociados a la demencia, de uso restringido en los pacientes que presenten “cuadros de agresividad o síntomas psicóticos graves o trastornos de la actividad que no respondan a medidas no farmacológicas, en los que se han descartado otras patologías”. Su prescripción en los mayores de 75 años requiere visado de inspección (17,22).

Seguridad de los antipsicóticos en demencia: controversia

Desde hace algunos años, se ha suscitado una amplia controversia sobre la seguridad de los medicamentos antipsicóticos, a raíz de la publicación de algunos estudios que mostraban un aumento de los casos de ictus y otros eventos cerebrovasculares y mayor tasa de mortalidad en pacientes ancianos con demencia tratados con risperidona y olanzapina (2,3,11,19,21,24). La utilidad de ambos agentes en estas situaciones llegó a ser cuestionada, desaconsejándose su uso generalizado y estableciendo determinadas condiciones para los casos graves o agudos en que se considerase necesaria su utilización (2,3,11,21,24).

La posterior publicación de algunos estudios observacionales y meta-análisis, mostró que dicho riesgo podía hacerse extensivo al resto de antipsicóticos atípicos e incluso a los de primera generación (2,3,10,17,21,24,25). Así, algunos estudios de publicación reciente ponen en evidencia la existencia de mayor riesgo de morbilidad y mortalidad (especialmente por causa cerebrovascular) en los pacientes ancianos con demencia tratados con antipsicóticos de cualquier clase, tanto a corto (12 semanas) como a largo plazo (hasta 54 meses) (26-29); si bien, se señala que dicho riesgo podría aumentar progresivamente cuando se prolonga el uso de los mismos (28). Estos estudios vienen a coincidir en cuanto al uso de los antipsicóticos en pacientes ancianos con demencia, recomendando su utilización exclusiva para el tratamiento de los síntomas conductuales o neuropsiquiátricos de mayor gravedad, cuando se considere estrictamente necesario (26-28).

A la vista de la controversia existente y, tras realizar un análisis de las evidencias disponibles sobre el tema, las autoridades sanitarias de diferentes países —FDA en EE.UU., agencias reguladoras europeas y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios— han emitido diversos

informes de advertencia sobre los eventuales riesgos asociados al uso de estos medicamentos, exigiendo además a los laboratorios que los comercializan, la inclusión de información al respecto en las fichas técnicas y prospectos de los antipsicóticos disponibles (10,16,17,21,25,30).

Recomendaciones para la utilización de antipsicóticos en ancianos con demencia

Antes de abordar el tratamiento de los síntomas conductuales o neuropsiquiátricos asociados a la demencia en pacientes ancianos, se recomienda realizar una valoración individualizada de cada paciente, para comprobar la presencia de posibles factores que podrían desencadenar, agravar o mejorar dicha sintomatología y que podrían ser susceptibles de modificación; con el fin de establecer un plan de tratamiento individualizado, que deberá ser revisado periódicamente (2,3,11-13,16). Entre estos factores podrían señalarse: patologías subyacentes orgánicas (dolor, infección, deshidratación, hiponatremia, estreñimiento, hipoacusia, alteraciones de la visión, fiebre, retención urinaria, impactación fecal, etc.) o psiquiátricas (depresión, ansiedad, etc.); tratamientos farmacológicos concomitantes (reacciones adversas, interacciones, cambios de dosis o supresión de algún medicamento); o incluso, condiciones ambientales o del entorno (11-13,16).

En principio, los antipsicóticos no deberían utilizarse como terapia de primera línea en los casos de sintomatología leve-moderada, sino como tratamiento alternativo a las intervenciones no farmacológicas, en pacientes que no respondan adecuadamente a las mismas (2,3,11-13,16,19).

La utilización de antipsicóticos podría considerarse como opción terapéutica de primera elección en pacientes con sintomatología grave o aguda, extremadamente agitados o agresivos, cuando se considere que existe riesgo para el paciente, sus familiares o sus cuidadores: suicidio, lesiones, etc. (2,3,11,16,19). Previamente habrá que comprobar la presencia de estas condiciones de riesgo y que los síntomas se encuentran documentados y cuantificados (2,3,19). En cualquier caso, se recomienda mantener las medidas no farmacológicas como terapia coadyuvante del tratamiento farmacológico (11).

Se analizarán las alternativas antipsicóticas disponibles con los cuidadores y/o los familiares de los pacientes, para decidir o seleccionar de forma conjunta el tratamiento más adecuado de forma individualizada (2,3,11,12,16). Basándose dicha selección, fundamentalmente, en el perfil de seguridad de cada antipsicótico (16).

El tratamiento antipsicótico se empleará por un tiempo limitado; y, sólo en casos excepcionales y, siempre y cuando exista una justificación suficientemente sólida para ello, se considerará el mantenimiento de dicho tratamiento a largo plazo (3,11). El tratamiento se comenzará a dosis bajas, que podrán

aumentarse en función de la respuesta del paciente (2,3,11,12).

El seguimiento continuado de los pacientes en tratamiento con antipsicóticos permitirá detectar posibles efectos adversos, especialmente: cerebrovasculares, extrapiramidales y metabólicos (3,11,12,18,19) y observar la evolución de la sintomatología, considerando la suspensión del tratamiento en caso de que la mejoría sea insuficiente o inadecuada (11,13,16,19). Cuando la respuesta sea favorable y ante la ausencia de sintomatología durante al menos 3 meses, puede considerarse la suspensión del tratamiento que, en cualquier caso, se realizará de forma gradual (2,3,11,16), reduciendo el 50% de la dosis cada 2 semanas y finalizando el tratamiento tras 2 semanas de administrar la dosis mínima (11,13).

CONCLUSIONES

- Los antipsicóticos han sido ampliamente utilizados para el tratamiento de los síntomas de tipo conductual o neuropsiquiátrico asociados a la demencia en pacientes ancianos, considerándose tradicionalmente como el tratamiento de elección para estos casos. Sin embargo, su eficacia ha sido muy cuestionada y uso se ha asociado a un elevado riesgo de efectos adversos y aumento de la mortalidad, que hacen desaconsejable su utilización generalizada o rutinaria en dichos pacientes.
- Estos agentes podrían constituir una opción terapéutica de utilidad en los casos agudos o de sintomatología grave, cuando se considere que existe riesgo para el paciente, sus familiares y/o sus cuidadores. Si bien, en casos de sintomatología leve-moderada, su utilización debería reservarse como alternativa a las medidas no farmacológicas, cuando éstas se muestren ineficaces.
- Los agentes antipsicóticos deberían utilizarse con precaución en ancianos con demencia, valorando previamente la relación beneficio/riesgo de forma individualizada y descartando la posibilidad de otros factores desencadenantes de la sintomatología. El tratamiento debería plantearse por un tiempo limitado (el menor posible), realizando un seguimiento continuado y periódico durante el mismo.
- No parece haber diferencias sustanciales entre los diferentes antipsicóticos disponibles en lo relativo a su eficacia para el control de esta sintomatología, aunque sí en cuanto a su perfil de seguridad, principalmente entre los agentes de primera y segunda generación. La risperidona es el único agente del grupo que se encuentra autorizado en España para su uso en pacientes ancianos con demencia.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Comisión Europea. Salud Pública. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Disponible en URL:

http://ec.europa.eu/health/ph_information/dissemination/diseases/alzheimer_es.htm

- 2.- The treatment of dementia. *Merec Bull* 2007; 18(1): 1-7.
- 3.- How safe are antipsychotics in dementia?. *Drug Ther Bull* 2007; 45(11): 81-5.
- 4.- Aguado Ortego R et al. Trastornos psicopatológicos y conductuales en la demencia. En: López Arrieta JM et al., coordinadores. *El anciano con demencia*. Madrid: Sociedad Española de Medicina Geriátrica, 2007. p. 157-96.
- 5.- O'Brien J. Antipsychotics for people with dementia [editorial]. *BMJ* 2008; 337: 64-5.
- 6.- Actualización del tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer. *Bol Ter Andal* 1999; 15(4): 13-5.
- 7.- Ferri CP et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366(9503): 2112-7.
- 8.- The population of people with dementia in Europe. Disponible en URL: <http://www.dementia-in-europe.eu/?lm2=OWQAUJKRXAEZ>
- 9.- Fundación Española de Enfermedades Neurológicas (FEEN) 2006. Impacto socio sanitario de las enfermedades neurológicas en España. Disponible en URL: <http://www.feeneurologia.com/>
- 10.- Drugs for cognitive loss and dementia. *Treat Guidel Med Lett* 2007; 5(54): 9-14.
- 11.- Role of antipsychotics in managing behavioural and psychological symptoms of dementia. *NPS PPR* 2007; (April). Disponible en URL: <http://www.nps.org.au>
- 12.- Salzman C et al. Elderly patients with dementia-related symptoms of severe agitation and aggression: Consensus statement on treatment options, clinical trial methodology, and policy. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(6): 889-98.
- 13.- Drugs used in dementia in the elderly. *NPS News* 2008; (59). Disponible en URL: <http://www.nps.org.au>
- 14.- Livingston G, et al. Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1996-2021.
- 15.- Selwood A et al. Systematic review of the effect of psychological interventions on family caregivers of people with dementia. *J Affect Disord* 2007; 101: 75-89.
- 16.- Beier MT. Pharmacotherapy for behavioral and psychological symptoms of dementia in the elderly. *Am H Health Syst Pharm* 2007; 64(suppl 1): S9-17.
- 17.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Revisión de la seguridad de los antipsicóticos e el tratamiento de los síntomas psicóticos asociados a la demencia. Disponible en URL: <http://www.agemed.es>
- 18.- Daiello LA. Atypical antipsychotics for the treatment of dementia-related behaviors: an update. *Med Health RI* 2007; 90(6): 191-4.
- 19.- What's 'atypical' about the newer antipsychotics?. *NPS News* 2007; (51). Disponible en URL: <http://www.nps.org.au>
- 20.- Ray WA et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Eng J Med* 2009; 360(3): 225-35.
- 21.- Antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia. Nota informativa de la AEMPS 2008/19, 28 de noviembre de 2008. Disponible en URL: <http://www.agemed.es>
- 22.- BOT Plus - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 2009 junio.
- 23.- Vilaseca Canals J et al, coordinador. *Guía Terapéutica en Atención Primaria Basada en la Evidencia*. 2ª ed. Barcelona: SEMFYC, 2004. p.35, 42.
- 24.- Antipsychotic: use in elderly patients with dementia. *Drug Safety Update* 2009; 2(8): 5-6.
- 25.- CHMP Assessment Report on conventional antipsychotics. EMEA/CHMP/590557/2008. Procedure under Article 5(3) of Regulation (EC) Nº 726/2004. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu>
- 26.- Rochon PA et al. Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. *Arch Intern Med* 2008; 168(10): 1090-6.
- 27.- Ballard C et al. A randomised, blinded, placebo-

controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (The DART-AD Trial). *Plos Med* 2008; 5(4): e76. Disponible en URL: <http://www.plosmedicine.org>
28.- Ballard C et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a

randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8(2): 151-7.
29.- Douglas IJ et al. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ* 2008; 337: a1227.
30.- U.S. Food and Drug Administration – Center

for Drug Evaluation and Research. Information for Healthcare Professionals Antipsychotics. FDA Alert [6/16/2008]. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/cder/drug>

2 Tribuna terapéutica

Fitoterapia en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata

RESUMEN

La hiperplasia benigna de próstata es una de las enfermedades de mayor prevalencia en el varón. Numerosas plantas medicinales se han utilizado en su tratamiento en virtud de estudios en los que han presentado una eficacia moderada y similar a la del placebo, en cuanto a la mejora de los síntomas y las medidas de flujo urinario. Sin embargo, para establecer su papel en la progresión de la enfermedad y en la reducción de las complicaciones sería necesario disponer de estudios con una duración suficiente y un diseño adecuado.



INTRODUCCIÓN

La hiperplasia benigna de próstata (HBP) es el tumor benigno más frecuente en el varón. El crecimiento de las células epiteliales y estromales de la próstata aumenta su volumen, lo que ocasiona una progresiva obstrucción de la luz uretral, dando lugar a síntomas del tracto urinario inferior (SU) y deterioro de la calidad de vida del paciente (1,2).

La frecuencia y gravedad de los SU secundarios a HBP aumentan con la edad. En España, con una población de 2 millones de varones de más de 70 años, en el año 2001, la HBP supone un problema de salud pública, con tendencia a incrementarse y de costes económicos muy elevados (2,3).

En las últimas décadas se ha reducido considerablemente la tendencia a utilizar tratamiento quirúrgico en pacientes con HBP, siendo el tratamiento farmacológico la opción terapéutica más utilizada actualmente (1,4). Los fármacos bloqueantes de receptores alfa adrenérgicos, e inhibidores de la enzima 5- α -reductasa, constituyen las opciones terapéuticas recomendadas por distintas guías de práctica clínica en HBP (5-7) y el Proceso Asistencial Integrado de Andalucía (8).

AGENTES FITOTERAPÉUTICOS

Los extractos de plantas medicinales constituyen una opción terapéutica utilizada tradicionalmente en Europa, especialmente en algunos países como Alemania y Francia (4,9,10). Actualmente están ganando popularidad en otras partes del mundo (EE.UU.) debido a su perfil de seguridad favorable y buena tolerabilidad y no producir efectos adversos sobre la función sexual. Además, se están realizando importantes campañas de marketing de los productos de venta sin receta a través de los medios de comunicación e Internet (11).

COMPONENTES ACTIVOS Y MECANISMO DE ACCIÓN

Los extractos de plantas medicinales tienen una composición compleja, y entre la gran diversidad de componentes los fitosteroles, β -sistosteroles, ácidos grasos, y lectinas son considerados como responsables de las acciones farmacológicas (12). El contenido en estos componentes activos varía según el procedimiento de extracción empleado, observándose grandes diferencias en la composición de diferentes extractos de una misma planta (13,14).

El mecanismo por el que estos extractos ejercen su acción en la HBP no está establecido. Estudios *in vitro* han mostrado acción antiinflamatoria de los flavonoides y esteroides (13). Los ácidos grasos libres como láurico, mirístico, oleico y palmítico, tienen acción inhibitoria de la 5- α reductasa, así como acciones antiandrogénica, antiproliferativa y antiinflamatoria. No obstante, ninguna de estas acciones ha podido confirmarse *in vivo* (9,12,15).

ESTUDIOS CLÍNICOS CON FITOTERAPIA

Más de 30 especies botánicas se han utilizado en el tratamiento de los SU, entre las cuales *Serenoa repens* y *Pygeum africanum* son las más empeladas en nuestro medio y de las que se dispone de más información. Otras especies comúnmente utilizadas en este tratamiento son: la ortiga blanca (*Urtica dioica*); los extractos de polen de centeno (*Secale cereale*) muy popular en Japón, Argentina y algunos países europeos; y, la hierba estrellada de Sudáfrica o patata africana (raíz de *Hypoxis rooperi*) y *Cucurbita pepo* (9,12).

Se han publicado numerosos estudios clínicos con diversos preparados de plantas medicinales, observándose una eficacia

leve o moderada en cuanto a la mejoría de la nicturia, y del flujo urinario en pacientes con SU secundarios a HBP, (12,15-18). Sin embargo, el diseño cuestionable de la mayoría de los estudios (corta duración y escaso número de pacientes; utilización de extractos de composición no estandarizada; empleo de diversas escalas de evaluación de síntomas; etc.), condicionan la interpretación de sus resultados (9,12). Por otra parte, estos estudios no permiten establecer su papel en el objetivo final del tratamiento de la HBP, que es prevenir su progresión, y reducir la aparición de complicaciones como: retención urinaria aguda, incontinencia urinaria, infecciones recurrentes, insuficiencia renal, y disminuir la necesidad de cirugía (11,19).

Sólo algunos estudios de publicación más reciente cumplen los criterios de calidad establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS): prospectivo, doble ciego, aleatorizados frente a placebo o terapia convencional, suficiente tamaño, utilización de escalas de puntuación de síntomas validadas, y duración mínima de 12 meses (9,12).

Serenoa repens

También conocida como *Sabal serrulata* o palmera enana. Es la más popular de las plantas medicinales utilizada tradicionalmente en el tratamiento de HBP. Su mecanismo de acción no está totalmente establecido, si bien se han propuesto acciones antiinflamatorias y antiandrogénicas (9). En el mercado, se encuentran disponibles una gran variedad de extractos de *S. repens* (13).

En décadas pasadas, numerosos estudios clínicos evaluaron la eficacia de distintos extractos de *S. repens*, mostrando una eficacia moderada, superior a la del placebo y comparable a la de finasterida, en cuanto a la mejora de los SU y las medidas de flujo urinario, observándose menor incidencia de

efectos adversos, sin afectar prácticamente la función sexual, y a menor coste (9,16).

En los últimos años se han publicado algunos estudios mejor diseñados (9,12). En el último publicado, se estandarizaron los componentes activos de los extractos y se empleó como instrumento de medida la escala internacional de síntomas prostáticos (I-PSS). En este estudio, que incluyó 225 pacientes, se comparó frente al placebo durante 12 meses, no observándose diferencias de eficacia en cuanto a la mejoría de los síntomas o sobre el flujo urinario. Tampoco se observaron diferencias en otras variables secundarias: volumen prostático, volumen urinario residual, calidad de vida, y niveles de antígeno prostático específico. El perfil de seguridad fue similar al del placebo (20).

Recientemente la colaboración *Cochrane* ha publicado una nueva revisión en la que avala la seguridad de los extractos de *S. repens*, si bien, pone en duda su eficacia en el tratamiento de HBP (21).

Otras plantas medicinales

Distintos extractos de *Pygeum africanum* se han evaluado frente a placebo u otras terapias, en 18 estudios que incluyeron un total de 1562 pacientes con HBP. En una revisión sistemática de estos estudios se concluye que los extractos estandarizados de *P. africanum* pueden ser útiles, presentando una mayor eficacia que placebo en cuanto a la mejoría de los síntomas y de algunas variables urodinámicas (18). Hasta la fecha, no se han publicado estudios bien diseñados, en los que se evalúe la eficacia de otras plantas medicinales utilizadas en HBP (9).

Se dispone de algunos metanálisis y revisiones que evaluado la eficacia de los extractos de *P. africanum* (18), *Secale cereale* (16), *Hypoxis rooperi* (22) y *Urtica dioica* (17) en el tratamiento de la HBP. Aunque el empleo de estos extractos podría ser útil en el tratamiento de la HBP, debido a la escasa calidad metodológica de los estudios, se precisa de estudios bien diseñados y de duración adecuada, que permitan establecer su eficacia a largo plazo, y, su capacidad para evitar la progresión de la HBP (12).

La imposibilidad de patentar extractos de plantas supone una falta de incentivos económicos para la investigación por parte de la industria farmacéutica. Por iniciativa de algunas agencias oficiales se está diseñando un estudio denominado *CAMUS* (23), que incluirá alrededor de 3.000 pacientes con HBP durante 4-6 años, para evaluar frente a placebo la eficacia en la prevención de la progresión de la HBP de los extractos estandarizados de *S. repens* y/o *P. africanum* a distintas dosis (9,23).

CONCLUSIÓN

Según los datos disponibles, los extractos de las distintas especies botánicas utilizados en el tratamiento de los SU secundarios a HBP, presentan una eficacia moderada y similar a la del placebo, en cuanto a la mejora de los síntomas y las medidas de flujo urinario. Sin embargo, para establecer su papel en la progresión de la enfermedad y en la reducción de las complicaciones sería necesario disponer de estudios con una duración suficiente y un diseño adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Emberton M et al. Benign prostatic hyperplasia as a progressive disease: a guide to the risk factors and options for medical management. *Int J Clin Pract* 2008; 62(7): 1076-86.
- 2- Fernández Arjona M et al. Hiperplasia benigna de próstata: una afección de elevada prevalencia en el paciente de edad avanzada. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2008; 43(1): 44-51.
- 3- Instituto Nacional de Estadística. Censos de Población y Viviendas 2001. Resultados definitivos. Disponible en URL: http://www.ine.es/censo_accesible/es/listatablas.jsp?table=tablas/nacional/NP2.html
- 4- Fourcade RO et al. Profile and management of patients treated for the first time for lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia in four european countries. *BJU Int* 2008; 101(9): 1111-8.
- 5- de la Rosette J et al. Guidelines on benign prostatic hyperplasia. *European Association of Urology*. 2009. Disponible en: http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2009/Full/TaT1_BC.pdf
- 6- Finnish Medical Society Duodecim. Benign prostatic hyperplasia. In: *EBM Guidelines. Evidence-Based Medicine*. Helsinki, Finland: Wiley Interscience. John Wiley & Sons; 2008 Sep 27. Disponible en URL: http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=13191&string=
- 7- Roehrborn CG. Currently available treatment guidelines for men with lower urinary tract symptoms. *BJU Int* 2008; 102 (Suppl 2): 18-23.

- 8- Baena González V et al. Proceso Asistencial Integrado. Hiperplasia benigna de próstata. *Cáncer de próstata*. 2ª ed. Sevilla: Junta de Andalucía. Consejería de Salud, 2005.
- 9- Dedhia RC et al. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 2008; 179(6): 2119-25.
- 10- Hutchison A et al. The efficacy of drugs for the treatment of LUTS/BPH, a study in 6 European countries. *Eur Urol* 2007; 51(1): 207-15.
- 11- Madersbacher S et al. EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines). *Eur Urol* 2004; 46(5): 547-54.
- 12- Madersbacher S et al. Plant extracts: sense or nonsense? *Curr Opin Urol* 2008; 18(1): 16-20.
- 13- Habib FK et al. Not all brands are created equal: a comparison of selected components of different brands of *Serenoa repens* extract. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7(3): 195-200.
- 14- Abrams P et al. Evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms in older men. *J Urol* 2009; 181(4): 1779-87.
- 15- Wilt T et al. *Serenoa repens* para la hiperplasia benigna de la próstata (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 16- Wilt T et al. Cernilton para la hiperplasia benigna de próstata (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 17- Chrubasik JE et al. A comprehensive review on the stinging nettle effect and efficacy profiles. Part II: *urticae radix*. *Phytomedicine* 2007; 14(7-8): 568-79.
- 18- Wilt T et al. Review: *Pygeum africanum* extracts improve symptoms and urodynamics in symptomatic benign prostatic hyperplasia. *ACP J Club* 2002; 137(2): 61.
- 19- Wilt T J et al. Benign prostatic hyperplasia. Part 2-Management. *Br Med J* 2008; 336 (7637): 206-10.
- 20- Bent S et al. Saw palmetto for benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2006; 354(6): 557-66.
- 21- Tacklind J et al. *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* (note). 2009 Apr 15;(2).
- 22- Wilt T et al. Betasitosterol para la hiperplasia benigna de la próstata (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- 23- Complementary and alternative medicine for urological symptoms (CAMUS) Clinical Trial. Disponible en URL: <http://www.niddk.nih.gov/patient/camus/CAMUS.htm>

Centro Andaluz de Información de Medicamentos. CADIME

Programa de la Consejería de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

CONSEJO DE REDACCIÓN

REDACTOR JEFE: José María Recalde Manrique.
SECRET. REDACCIÓN: Antonio Matas Hoces.
REDACCIÓN CADIME: Diego Barbero Barbero, Victoria Jiménez Espinola, María del Mar Láinez Sánchez, Estrella Martínez Sáez, Antonio Matas Hoces, María Teresa Nieto Rodríguez, José María Recalde Manrique.

CONSEJO DE REDACCIÓN: Joaquín Alanís López, Víctor Bolívar Galiano, Juan R. Castillo Ferrando, Rafael Gálvez Mateos, Fernando Gamboa Antónolo, Pablo García López, Gonzalo García Molina, M.ª Isabel Lucena González, Miguel Marqués de Torres, Teresa Molina López, M.ª Dolores Murillo Fernández, José María Navarro Marí, Pablo Panero Hidalgo, Julio Romero González, Mónica Saldaña Valderas, José Sánchez Morcillo, Javier Sepúlveda García de la Torre y Juan Tormo Molina.
DISEÑO GRÁFICO: Pablo Gallego. Córdoba.
FOTOCOMPOSICIÓN: Portada, S. L. Granada.
IMPRESIÓN: Gráficas Alhambra. Granada.



Escuela Andaluza de Salud Pública
CONSEJERÍA DE SALUD