

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Estudio CitAD: Efecto de citalopram sobre la agitación en la enfermedad de Alzheimer

Anton P. Porsteinsson, Lea T. Drye, Bruce G. Pollock, D. P. Devanand, Constantine Frangakis, Zahinoor Ismail, et al; for the CitAD Research Group. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. JAMA. 2014 Feb 19;311(7):682-91.

Abreviaturas: **AAR:** aumento absoluto del riesgo; **ADCS-ADL:** Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living (Estudio Cooperativo de Enfermedad de Alzheimer-Actividades de la Vida Diaria); **ADCS-CGIC:** Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change (Estudio Cooperativo de Enfermedad de Alzheimer-Impresión Clínica Global de Cambio); **AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; **CMAI:** Cohen-Mansfield Agitation Inventory (Inventario de Agitación de C-M); **DE:** desviación estándar; **DSM-IV-TR:** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales, 4ª edición, texto revisado); **ECG:** electrocardiograma; **FDA:** Food and Drug Administration; **IC 95%:** intervalo de confianza al 95%; **IMAOs:** inhibidores de la monoaminooxidasa; **MMSE:** Mini Mental State Examination (Mini Examen del Estado Mental); **ms:** milisegundos; **NBRs:** NeuroBehavioral Rating Scale (Escala de Evaluación neuroconductual); **NBRs-A:** subescala de agitación de la NBRs; **NINCDS-ADRDA:** National Institute of Neurological and Communicative Disorders and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association; **NND:** número necesario a tratar para dañar a 1 paciente; **NNT:** número necesario a tratar para evitar 1 evento; **NPI:** Neuropsychiatric Inventory (Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings); **QTc:** Intervalo QT corregido; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo.

NOTA: Informamos todos los intervalos de confianza al 95% de los investigadores y calculados por nosotros aunque no lo escribamos. Mediante las calculadoras disponibles en evalmed.es (pestaña HERRAMIENTAS), nosotros calculamos y ofrecemos los beneficios y los daños añadidos para las variables dicotómicas por incidencias acumuladas (http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls).

I. INTRODUCCIÓN.

Los síntomas neuropsiquiátricos son frecuentes en los pacientes con demencia (1, 2). Dentro de los síntomas neuropsiquiátricos se encuadra la agitación, que se caracteriza por sufrimiento emocional, actividad psicomotora excesiva, comportamiento agresivo, irritabilidad y desinhibición.

La presencia de un comportamiento disruptivo en los enfermos de Alzheimer predice un mayor deterioro funcional y cognitivo, constituye un factor desencadenante para la institucionalización (3) y provoca una importante pérdida en la calidad de vida de los pacientes y de sus cuidadores (4).

La agitación puede aparecer como consecuencia de la evolución de la propia enfermedad de Alzheimer, pero también está descrita como reacción adversa frecuente asociada a algunos fármacos utilizados para su tratamiento, especialmente los inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepezilo y rivastigmina)^a (5).

Para el tratamiento de la agitación en pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer se han propuesto intervenciones no farmacológicas, pero la evidencia de su eficacia no es concluyente (6, 7), por lo que sería necesaria la realización de estudios de mayor calidad.

Desde el punto de vista farmacológico, los antipsicóticos son ampliamente utilizados para el tratamiento de la agitación en pacientes con enfermedad de Alzheimer a pesar de su dudosa eficacia (8) y de su escasa tolerabilidad, además de presentar graves problemas de seguridad, que incluyen un incremento de los accidentes cerebrovasculares (9) y de la mortalidad (10). Se han evaluado otros fármacos para los síntomas neuropsiquiátricos de la demencia, como anticonvulsivos (11), inhibidores de la colinesterasa (12), memantina (13) y antidepresivos (14), con resultados contradictorios, relación beneficio-riesgo desfavorable e interacciones significativas entre fármacos.

^a Según fichas técnicas, la agitación remite al reducir dosis o retirar el tratamiento, por lo que antes de tratar la agitación hay que descartar que ésta no esté producida por los inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Dentro del grupo de los antidepresivos, algunos estudios previos han encontrado que citalopram puede tener efectos similares a los antipsicóticos para tratar los síntomas neuropsiquiátricos de la demencia (15) pudiendo resultar útil para el tratamiento de la agitación, pero estos datos preliminares requieren replicación en una población específica de enfermos de Alzheimer en un ensayo aleatorio controlado más grande, que es que pretende averiguar este estudio.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: Evaluar la eficacia de citalopram en comparación con placebo para el tratamiento de la agitación en pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer. También pretende evaluar su seguridad y el efecto indirecto en la sobrecarga del cuidador.

Duración programada: 9 semanas.

B) TIPO DE ESTUDIO: Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, realizado en 8 centros de Estados Unidos y Canadá (agosto 2009-enero 2013). Nivel de significación estadística 5% (2 colas) y potencia estadística 85% para detectar una diferencia del 40% (de 3 a 5 puntos) en la puntuación NBRS-A^b (16) a las 9 semanas, y potencia estadística 80% para detectar una diferencia del 20% en la proporción de pacientes que presentan una mejoría marcada o moderada según la puntuación en la escala mADCS-CGIC^c (17), suponiendo que un 20-30% de participantes mejorarían con placebo. Con estos requisitos, los investigadores obtuvieron un tamaño de muestra 100 por grupo.

Los investigadores evaluaron la diferencia bruta entre los dos grupos en las puntuaciones NBRS-A a las 9 semanas se evaluó mediante la t de Student para grupos independientes. Las diferencias ajustadas fueron calculadas mediante un modelo lineal de efectos mixtos. Las diferencias en la escala mADCS-GCIC entre los grupos se calcularon mediante un modelo de regresión logística de riesgos proporcionales. La proporción de participantes que experimentaron eventos adversos se comparó usando el test exacto de Fisher o la regresión logística en el caso de necesidad de ajustar desequilibrios de síntomas en el inicio.

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Criterios de inclusión: pacientes con enfermedad de Alzheimer probable según los criterios de la NINCDS-ADRDA^d (18), puntuación MMSE^e (19) de 5 a 28, agitación clínicamente

^b **NBRS:** NeuroBehavioral Rating Scale (Escala de Evaluación neuroconductual): Su puntuación se basa en una escala Likert de siete puntos con aumento progresivo de la gravedad (0 = no presente , 1 = muy leve, 2 = leve , 3 = moderado, 4 = moderadamente severa , 5 = grave , 6 = muy grave). La puntuación de la subescala de agitación (NBRS-A) incluye los ítems 8, 11 y 14 (desinhibición, agitación y hostilidad/falta de cooperación), con un rango total de 0 a 18 puntos.

^c **ADCS-CGIC:** Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change (Estudio Cooperativo de Enfermedad de Alzheimer-Impresión Clínica Global de Cambio): Escala para valorar el cambio en la EA. Se utiliza una escala Likert de 7 puntos para clasificar a cada paciente a lo largo del tiempo (1 = mejoría marcada, 2 = mejoría moderada, 3 = mejoría mínima, 4 = no cambio, 5 = empeoramiento mínimo, 6 = empeoramiento moderado, 7 = empeoramiento marcado). El **ADCS-CGIC modificado (mADCS-CGIC)** requiere que el evaluador considere una serie de aspectos de la agitación. Estos incluyen: agitación emocional, el estado de ánimo, responsabilidad / angustia, agitación psicomotora, la agresión verbal, agresión física.

^d **NINCDS-ADRDA:** National Institute of Neurological and Communicative Disorders and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association: La enfermedad de Alzheimer puede establecerse como probable, posible o definida.

^e **MMSE:** Mini Mental State Examination (Mini Examen del Estado Mental): Prueba para evaluar el deterioro cognitivo (entre 0 y 30 puntos), cuya interpretación diagnóstica es: 1) Normal: 27 puntos o más; 2) Sospecha de patología: 24 puntos o menos; 3) Deterioro de la capacidad cognitiva: 24 a 12 puntos; 4) Demencia: 12 a 9 puntos; 5) Fase terminal: menos de 5 puntos: Fase terminal. Este test presenta limitaciones en pacientes sin habilidad.

significativa^f, en los que: a) la medicación para la agitación es recomendada, según criterio médico; b) no se haya producido ningún cambio en los medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en el mes anterior a la aleatorización (incluyendo inicio, interrupción o modificación de dosis); y c) dispongan de un cuidador que pase con el paciente varias horas a la semana con el fin de supervisar su cuidado, acompañarlo en las visitas programadas y participar en el estudio.

2º Criterios de exclusión: pacientes con un episodio depresivo mayor (según DSM-IV-TR), psicosis, otra enfermedad cerebral que pueda explicar la demencia (enfermedad cerebrovascular importante, enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy, lesión cerebral traumática, o esclerosis múltiple), fracaso de tratamiento anterior con citalopram para la agitación (dosis \geq 20 mg), contraindicación para citalopram, necesidad de hospitalización psiquiátrica o ideación suicida, tratamiento con: IMAOs, antipsicóticos, anticonvulsivos (excepto fenitoína), otros antidepresivos (excepto trazodona, \leq 50 mg por día), benzodiazepinas (excepto lorazepam), o psicoestimulantes.

En agosto de 2011 la FDA emitió una advertencia del riesgo dosis-dependiente de la prolongación del intervalo QT del ECG con citalopram (20). El comité de dirección del ensayo modificó el protocolo para excluir participantes con intervalo QTc > 450 milisegundos para los hombres y > 475 milisegundos para las mujeres en el momento del cribado.

D) VARIABLES DE MEDIDA.

1º Variables primarias: 1) Agitación a las 9 semanas, medida por la escala NBRS-A; y 2) Cambio en la agitación a las 9 semanas medida por la escala mADCS-GCIC.

2º Variables secundarias: 1) Agitación medida por la puntuación en la escala CMAI^g (21); 2) Agitación medida por la puntuación en la subescala de agitación de la escala NPI^h (22); 3) Necesidad de medicación de rescate medida por la dosis de lorazepam acumulativa; 4) Desempeño funcional medido por la puntuación de la ADCS-ADLⁱ (23); 5) Cognición medida por la puntuación del MMSE; 6) Sobrecarga del cuidador medida por el NPI; 7) Eventos adversos y eventos adversos graves; 8) puntuación total del NPI (no especificada en el protocolo).

^f 1) tiene lugar con mucha frecuencia; ó 2) es evaluada como frecuente y su gravedad como moderada o marcada, según los criterios de agitación/agresión del NPI.

^g **CMAI:** Cohen-Mansfield Agitation Inventory (Inventario de Agitación de C-M): Evalúa la agitación en pacientes con demencia incluyendo agresividad física, agitación física no agresiva y agitación verbal. La puntuación total varía de 14 a 70 (1 = nunca, 2 = menos de una vez a la semana, 3 = una o dos veces a la semana, 4 = varias veces a la semana, 5 = una vez o dos veces al día, 6 = varias veces al día, 7 = varias veces cada hora). Puntuaciones más altas indican síntomas más graves.

^h **NPI:** Neuropsychiatric Inventory (Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings): escala con 12 síntomas conductuales, que va de 0 (mejor resultado) a 144 puntos (peor resultado). La puntuación para cada de los 12 síntomas es el valor resultante de multiplicar la frecuencia por la intensidad. La frecuencia se puntúa así: **0** (ausente), **1** (ocasionalmente: menos una vez semana), **2** (a menudo: alrededor de una vez/semana), **3** (frecuentemente: varias veces/semana pero no a diario), ó **4** (muy frecuentemente: a diario o continuamente). La intensidad se puntúa así: **1** (leve: poca molestia al paciente), **2** (moderada: más molesto para el paciente, pero puede ser redirigido por el cuidador), ó **3** (grave: muy molesto para el paciente y difícil de redirigir). También incluye una puntuación (de 0 a 60) en relación con la **sobrecarga del cuidador** para uno de los 12 síntomas conductuales, que se puntúan así: **0** (sin afectación), **1** (afectación mínima), **2** (leve afectación), **3** (moderada), **4** (grave), ó **5** (muy grave).

ⁱ **ADCS-CGIC:** Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change (Estudio Cooperativo de Enfermedad de Alzheimer-Impresión Clínica Global de Cambio). Escala para evaluar el desempeño funcional de los pacientes con enfermedad de Alzheimer. La puntuación oscila 0 a 78 puntos, indicando un mejor funcionamiento cuanto mayor es la puntuación.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

1º ¿Se efectuó la aleatorización? Sí, los participantes se asignaron al azar en una proporción 1:1 para recibir citalopram o placebo, estratificando por centros clínicos utilizando bloques permutados.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los médicos reclutadores?: Sí, todo el personal de los centros fue enmascarado para la asignación de tratamiento.

3º Pacientes que fueron a los grupos de intervención y de control.

a) Grupo de intervención: Citalopram, 94 pacientes

b) Grupo de control: Placebo, 92 pacientes

4º ¿Resultaron similares los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí, y resumidamente fueron así: Edad media: 78 años (DE 8); Mujeres: 46%; Duración de la demencia 5 años (DE 4); Medicación concomitante: inhibidores de colinesterasa 69%, memantina 42%, lorazepam 8% y trazodona 10%; Historial de ansiedad o desestabilización en el humor 13%; Puntuación durante la evaluación inicial: NBRS-A: 7,6 (DE 3,1), CMAI: 28,2 (DE 6,7), NPI: a) puntuación total: 37,3 (DE 17,5), b) subescala agitación: 7,9 (DE 2,3), c) subescala depresión: 2,1 (DE 2,9), d) sobrecarga del cuidador: 16,8 (DE 8,5), y ADCS-ADL: 42,8 (DE 18,4).

También son similares los grupos en cuanto a la raza y el nivel educativo (importante para la realización de algunas pruebas como el MMSE).

Hay una diferencia significativa en la puntuación del MMSE favorable a citalopram (los participantes de este grupo presentan menos deterioro cognitivo al inicio). **Puntuación MMSE:** 17,0 (DE 6,2) en el grupo de citalopram vs 14,4 (DE 6,9) en el grupo de placebo, con una **Diferencia de Medias: -2,6 (-4,5 a -0,7)** y potencia 77,2%.

5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y para médicos que hacen el seguimiento?: Sí, sí. **¿Y para los evaluadores que asignan los eventos?:** Sí.

B) SEGUIMIENTO, ABANDONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: Los pacientes se asignaron al azar para recibir citalopram o placebo, junto con una intervención psicosocial durante 9 semanas. El objetivo de dosis era de 30 mg/día en una sola dosis por la mañana. Se comenzó con 10 mg /día, con incrementos de 10 mg a la semana durante las 2 primeras semanas hasta alcanzar el objetivo. En caso necesario, por problemas de tolerabilidad, los médicos podían disminuir la dosis diaria 10 mg/día después de las primeras tres semanas.

Lorazepam (0,5 mg/día) y trazodona (\leq 50 mg/día por la noche) fueron permitidos como medicamentos de rescate para la agitación significativa y los trastornos del sueño. A raíz de la advertencia de la FDA sobre la prolongación del intervalo QTc con citalopram se incluyó un ECG en la semana 3 ó en la visita después de aumentar la dosis a 30 mg para quienes la titulación era más lenta, y se añadió la monitorización de magnesio sérico al control rutinario de electrolitos.

Los pacientes del estudio y sus cuidadores recibieron intervención psicosocial estandarizada que incluía: material didáctico, disponibilidad las 24 horas para la gestión de crisis y sesión de asesoramiento de 20 a 30 minutos en cada una de las visitas realizadas.

Se programaron visitas en persona al inicio y las 3, 6 y 9 semanas, y contactos telefónicos a las 1, 2, 4'5 y 7'5 semanas después de la aleatorización.

2º Tiempo de seguimiento conseguido: 9 semanas.

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: Sí. No se llegó a reclutar los 200 participantes previstos aunque se estuvo cerca, al terminar el estudio con 186 pacientes. Estimamos que esta diferencia no hubiera variado significativamente los resultados finales.

4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:

1) Abandonos de tratamiento: 22/94 (23,40%) participantes no completaron las 9 semanas de tratamiento en el grupo de citalopram y 19/92 (20,65%) no lo hicieron en el grupo placebo. De éstos, 13 pacientes en cada grupo abandonaron por efectos adversos.

2) Pérdidas de seguimiento: 8/94 (8,51%) en el grupo citalopram vs 9/92 (9,78%) en el grupo placebo no completaron las 9 semanas de seguimiento.

5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): Por intención de tratar para los resultados de las puntuaciones NBRS-A. Para las puntuaciones mADCS-CGIC se incluyeron los participantes con datos a las 9 semanas (86 en el grupo citalopram y 81 en el grupo placebo).

Nosotros hemos realizado los cálculos para todos los pacientes aleatorizados por intención de tratar.

C) RESULTADOS.

1º Magnitud y precisión de los resultados de las variables primaria y secundarias: Mostramos la tabla de resultados al final para verlos con más nitidez y los comentamos en la DISCUSIÓN y en la JUSTIFICACIÓN.

2º Efectos adversos: Mostramos la tabla de resultados al final para verlos con más nitidez y los comentamos en la DISCUSIÓN y en la JUSTIFICACIÓN.

3º ¿Se hizo análisis de sensibilidad?: Sí. Para las puntuaciones NBRS-A se realizaron mediante ecuaciones de estimación generalizadas, y para las puntuaciones mADCS-GCIC mediante múltiple imputación de los datos faltantes.

IV. CALIDAD DEL ESTUDIO Y CONFLICTO DE INTERESES.

A) CALIDAD DEL ESTUDIO (VALIDEZ DE LA EVIDENCIA).

<p>¿Pregunta clara y precisa?: Sí.</p> <p>¿Se efectuó una aleatorización correcta?: Sí.</p> <p>¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los médicos reclutadores?: Sí.</p> <p>¿Estaban equilibrados los factores pronósticos en la el inicio entre ambos grupos? Sí. Salvo la puntuación del MMSE al inicio.</p> <p>¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para pacientes y los médicos que hacen el seguimiento y para los pacientes? Sí, Sí. ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio? Sí.</p> <p>¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto? No, el reclutamiento se detuvo en 186 pacientes (200 previstos)</p> <p>¿Se contabilizaron los abandonos? Sí. ¿Y las pérdidas? Sí.</p> <p>¿Se hicieron los cálculos por "intención de tratar"? Sí.</p>

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia MODERADA-ALTA. Justificamos la rebaja porque: 1) los grupos estaban desequilibrados respecto a la puntuación en el MMSE, partiendo el grupo de citalopram con menor deterioro cognitivo que el grupo placebo; y 2) no se llegó a reclutar a los 200 pacientes previstos.

B) CONFLICTOS DE INTERESES: El estudio fue patrocinado por el National Institute of Aging y el National Institute of Mental Health. Los autores declararon en el artículo los conflictos de intereses.

V) COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DEL EVALUADOR).

A) BENEFICIOS: Se encuentran diferencias significativas para las dos variables primarias del estudio.

La diferencia media estimada por efecto del tratamiento con citalopram respecto a placebo a las 9 semanas en la **puntuación NBRSA** es de **-0,93 (-1,80 a -0,06)**, y por tanto su relevancia clínica es baja, ya que los propios investigadores esperaban una reducción de 3 a 5 puntos.

Los resultados de los datos intermedios en la semana 6ª, que fueron -1,12 (-1.98 a -0.26), sugieren una pérdida de eficacia con el tiempo.

En la escala **mADCS-CGIC** un 36% de los pacientes obtienen una mejoría marcada o moderada en el grupo citalopram frente a un 23% en el grupo placebo; RR 1,58 (1-2,51), RAR 13,34% (0,85% a 26,47%), **NNT 7 (4 a 118)**; se esperaba una diferencia del 20% entre los dos grupos.

En las variables secundarias relacionadas con la agitación, se obtiene beneficio significativo en la **puntuación de la escala CMAI: -2,38 (-4,13 a -0,63)**, pero no hay diferencias en la **subescala de agitación de la escala NPI**, ni en la **proporción de pacientes que necesitan rescate con lorazepam**.

En el resto de variables secundarias de eficacia se obtiene diferencia entre los dos grupos a favor de citalopram en la **puntuación global de la NPI** y en la **sobrecarga del cuidador: -2,70 (-4,94 a -0,47)**, no encontrándose diferencias en la **actividad funcional de los pacientes (ADCS-ADL)**.

B) RIESGOS AÑADIDOS:

En el grupo citalopram presenta mayor deterioro cognitivo con una diferencia media estimada en la **puntuación del MMSE de -1,05 (-1,97 a -0,13)**.

En el grupo citalopram 7/24 (29,17%) participantes vs 1/24 (4,17%) en el grupo placebo mostraron un **aumento del intervalo QTc de más de 30 ms a las 3 semanas**; RR 7 (0,93-52,63), AAR 25% (4,71% a 46,48%), **NND 4 (2 a 21)**.

También hay diferencia significativa entre los grupos para la diarrea, **NND 7 (4 a 41)**; y la anorexia, **NND 7 (4 a 77)**.

En el grupo placebo se encuentran más pacientes con **pérdida superior al 5% del peso corporal** respecto al grupo citalopram; **NNT 13 (7 a 2151)**.

Para el resto de eventos adversos no se encuentran diferencias significativas (ver tabla VARIABLES CUALITATIVAS-SEGURIDAD).

VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Para pacientes de 78 años (DE 8) con probable enfermedad de Alzheimer, puntuación MMSE 15,7 (DE 6,7) y agitación clínicamente significativa, según la calidad de la evidencia y la magnitud y precisión de los resultados de este ensayo clínico, no podemos hacer una recomendación generalizada para la utilización de citalopram a la dosis de 30 mg/día, aunque éste se postula como una alternativa al uso de antipsicóticos para tratar la agitación en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Hasta que se disponga de más datos, consideramos que debe hacerse una evaluación integral para establecer un balance de beneficios y riesgos individualizado para cada paciente que no responda, no tolere o sufra daños con antipsicóticos.

Justificación:

A) BENEFICIOS Y RIESGOS AÑADIDOS: Aunque se obtienen beneficios con citalopram en la agitación y en la sobrecarga del cuidador, éstos son limitados. Por contra, citalopram provoca un aumento del deterioro cognitivo y prolongación del intervalo QTc.

La prolongación del intervalo QTc, a pesar de existir cierta controversia sobre su capacidad de causar por sí misma arritmias ventriculares (torsade de pointes) y muerte súbita (24, 25, 26), ha supuesto la publicación de advertencias por la FDA y la AE AEMPS, según las cuáles no se recomienda el uso de dosis de citalopram mayores de 20 mg/día en pacientes mayores de 60 y 65 años respectivamente, al considerar este efecto dosis-dependiente. Son necesarios estudios más amplios y de mayor duración con dosis inferiores a 30 mg/día de citalopram para establecer conclusiones sobre su eficacia y seguridad, ya que en el presente ensayo clínico sólo el 15% de los pacientes del grupo citalopram estaban recibiendo la dosis de 20 mg/día al finalizarlo.

Por otra parte los antipsicóticos, que son los fármacos más utilizados para reducir la agitación en pacientes con demencias, también presentan problemas de prolongación del intervalo QT y deterioro cognitivo, además de efectos extrapiramidales y otros problemas ya comentados.

En la comparación indirecta entre citalopram y antipsicóticos se observa que el deterioro cognitivo producido por citalopram respecto a placebo, es similar al producido con medicamentos antipsicóticos en otros ensayos (27), y considerado por debajo del cambio clínicamente significativo por algunos autores (28). Ante la grave problemática que supone la agitación para los pacientes con enfermedad de Alzheimer y sus cuidadores, sería conveniente profundizar en el estudio de citalopram como alternativa a los antipsicóticos mediante una comparación directa.

Por último, no se deben subestimar los beneficios de las actividades no farmacológicas de atención al paciente y a los cuidadores, como se hace patente con la importante mejoría clínica obtenida en el grupo placebo de este estudio (incluyendo una mejora en la puntuación del MMSE), y en otros estudios con psicofármacos.

B) INCONVENIENTES: Tomar una pastilla diaria, con la peculiaridad de que estos enfermos necesitan un cuidador para supervisar el tratamiento.

C) COSTES: 0,27 euros/día.

VII. ¿PUEDO APLICAR LOS RESULTADOS EN LA ATENCIÓN A MIS PACIENTES?

1ª ¿Fueron los pacientes del estudio similares a los que yo atiendo?: Sí.

2ª ¿Se consideraron todos los resultados importantes para los pacientes?: Sí.

3ª ¿Justifican los beneficios que se esperan del tratamiento los riesgos potenciales, los inconvenientes y los costes del mismo?: Estimamos que lo correcto sería estudiar cada caso, sopesando individualmente el balance beneficio-riesgo.

REFERENCIAS CITADAS EN ESTA EVALUACIÓN.

1. Aalten P, de Vugt ME, Jaspers N, Jolles J, Verhey FR. The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part I: findings from the two-year longitudinal Maasbed study. *Int.J Geriatr.Psychiatry.* 2005;20(6):523–530.**2.** Sawva GM, Zaccai J, Matthews FE, et al. Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *Br J Psychiatry* 2009; 194:212.

3. Scarmeas N, Brandt J, Blacker D, et al. Disruptive behavior as a predictor in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007; 64:1755.
4. Hurt C, Bhattacharyya S, Burns A, Camus V, Liperoti R, Marriott A, Nobili F, Robert P, Tsolaki M, Vellas B, Verhey F, Byrne EJ. Patient and caregiver perspectives of quality of life in dementia. An investigation of the relationship to behavioural and psychological symptoms in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(2):138-46.
5. Ficha técnicas: ARICEPT; http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61870/FT_61870.pdf
EXELON; http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000169/WC500032598.pdf
6. Livingston G, Johnston K, Katona C, Paton J, Lyketsos CG. Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry*. 2005;162(11):1996–2021.
7. Ayalon L, Gum AM, Feliciano L, Areán PA. Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006; 166:2182.
8. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Ryan JM, Stroup TS, Sultzer DL, Weintraub D, Lieberman JA. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006 Oct 12;355(15):1525–1538.
9. Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Safety*. 2010 Apr 1;33(4):273-88.
10. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005 Oct 19;294(15):1934–1943.
11. Amann B, Pantel J, Grunze H, Vieta E, Colom F, Gonzalez-Pinto A, Naber D, Hampel H. Anticonvulsants in the treatment of aggression in the demented elderly: an update. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2009;5:14.
12. Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, et al. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2007; 357:1382.
13. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD003154.
14. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, et al. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD008191.
15. Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J, Mazumdar S, Blakesley RE, Houck PR, Huber KA. A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15(11):942–952.
16. Levin HS, High WM, Goethe KE, et al. The Neurobehavioral Rating Scale: assessment of the behavioral sequelae of head injury by the clinician. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50:183-193.
17. Schneider LS, Olin JT, Doody RS, Clark CM, Morris JC, Reisberg B, Schmitt FA, Grundman M, Thomas RG, Ferris SH. Validity and reliability of the Alzheimer's disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change. The Alzheimer's disease Cooperative Study. *Alzheimer disease & Associated Disorders* 1997; 11(Suppl 2):S22-32.
18. 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 under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939-44.
19. Folstein MF, Folstein S, Mchugh PR. Mini-Mental State: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J Psych Res*. 1975; 12 (3): 189-198.
20. Food and Drug Administration website (22 Agosto 2011): <http://www.fda.gov/DrugSafety/ucm269086.htm>
21. Cohen-Mansfield J, Billig N. Agitated behaviors in the elderly. I. a conceptual review. *J Am Geriatrics Soc* 1986; 34(10): 711-21.
22. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994 Dec;44(12):2308-14.
23. Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, Ferris S. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 1997; 11(Suppl 2): S33-9.
24. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hoof CS, Hofman A. Prolonged QT interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jan 17;47(2):362-7
25. Couderc JP, Lopes CM. Short and Long QT Syndromes: does QT length really matter? *J Electrocardiol* 2010;43(5):396-399.
26. Hondeghem LM. QTc prolongation as a surrogate for drug-induced arrhythmias: fact or fallacy? *Acta Cardiol* 2011;66(6):685-689
27. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Mar;14(3):191-210.
28. Howard R, Phillips P, Johnson T et al. Determining the minimum clinically important differences for outcomes in the DOMINIO trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(8):812-817.

Paciente de 78 años (DE 8) con probable enfermedad de Alzheimer puntuación MMSE 15,7 (DE 6,7) y agitación clínicamente significativa.				
Estudio CitAD: seguimiento 9 semanas				
VARIABLES CUANTITATIVAS (eficacia)	Citalopram 30 mg; Media de la diferencia entre el inicio y el final	Placebo; Media de la diferencia entre el inicio y el final	Diferencia media (IC 95 %) [cálculo ajustado proporcionado por los investigadores]	Interpretación
Puntuación NBRSA	De 7,4 al inicio a 4,33 a las 9 semanas= -3,07	De 7,8 al inicio a 5,26 a las 9 semanas= -2,54	-0,93 (-1,80 a -0,06)	Mejóro el grupo citalopram y mejoró el grupo placebo. Hubo diferencia significativa a favor de citalopram
Puntuación CMAI	De 27,7 al inicio a 23,81 a las 9 semanas= -3,89	De 28,7 al inicio a 26,19 a las 9 semanas= -2,51	-2,38 (-4,13 a -0,63)	Mejóro el grupo citalopram y mejoró el grupo placebo. Hubo diferencia significativa a favor de citalopram
Puntuación NPI subescala agitación	De 7,8 al inicio a 3,90 a las 9 semanas= -3,90	De 8,0 al inicio a 4,68 a las 9 semanas= -3,32	-0,78 (-1,77 a 0,21)	Mejóro el grupo citalopram y mejoró el grupo placebo. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos
Puntuación ADCS-ADL	De 44,6 al inicio a 40,20 a las 9 semanas= -4,40	De 41,1 al inicio a 41,31 a las 9 semanas= +0,21	-1,11 (-3,30 a 1,08)	Mejóro el grupo citalopram y empeoró el grupo placebo. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos
Puntuación NPI total	De 37,3 al inicio a 21,20 a las 9 semanas= -16,10	De 37,3 al inicio a 27,23 a las 9 semanas= -10,07	-6,03 (-10,75 a -1,32)	Mejóro el grupo citalopram y mejoró el grupo placebo. Hubo diferencia significativa a favor de citalopram
Puntuación NPI sobrecarga del cuidador	De 16,8 al inicio a 9,47 a las 9 semanas= -7,33	De 16,8 al inicio a 12,17 a las 9 semanas= -4,63	-2,70 (-4,94 a -0,47)	Mejóro el grupo citalopram y mejoró el grupo placebo. Hubo diferencia significativa a favor de citalopram
VARIABLES CUANTITATIVAS (seguridad)	Citalopram 30 mg; Media de la diferencia entre el inicio y el final	Placebo; Media de la diferencia entre el inicio y el final	Diferencia de media (IC 95 %), dato estimado	Interpretación
Puntuación MMSE	De 17,0 al inicio a 16,83 a las 9 semanas= -0,17	De 14,4 al inicio a 15,33 a las 9 semanas= +0,93	-1,05 (-1,97 a -0,13)	Empeoró el grupo citalopram y mejoró el grupo placebo. Hubo diferencia significativa a favor de placebo

Paciente de 78 años (DE 8) con probable enfermedad de Alzheimer puntuación MMSE 15,7 (DE 6,7) y agitación clínicamente significativa.						
Estudio CitAD: seguimiento 9 semanas						
VARIABLES DICOTÓMICAS (eficacia)	Citalopram 30 mg, nº eventos (%); n= 94	Placebo, nº eventos (%); n=92	Cálculo por incidencias acumuladas en 9 semanas			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
mADCS-CGIC: mejoría marcada o moderada	34 (36,17 %)	21 (22,83 %)	1,58 (1-2,51)	-13,34 % (-26,47 % a -0,85 %)	7 (4 a 118)	51,8%
Necesitan rescate lorazepam	17 (18,09 %)	20 (21,74 %)	0,83 (0,47-1,48)	3,65 % (-7,82 % a 15,17 %)	27 (7 a -13)	9,1%
VARIABLES DICOTÓMICAS (seguridad)	Citalopram 30 mg, nº eventos %; n= 90	Placebo, nº eventos %; n= 86	Cálculo por incidencias acumuladas en 9 semanas			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
Prolongación intervalo QT en ECG"; n= 24 *	3/24 (12,5%)	1/24 (4,17%)	3 (0,34-26,84)	-8,33% (-26,36% a 10,49%)	-12 (10 a -4)	18,0%
Aumento intervalo QT > 30 ms a las 3 semanas; n=24 *	7/24 (29,17%)	1/24 (4,17%)	7 (0,93-52,63)	-25% (-46,48% a -4,71%)	-4 (-21 a -2)	64,2%
Muertes	0 (0 %)	1 (1,09 %)		1,09 % (-3,73 % a 5,11 %)	92 (20 a -27)	17,3%
Eventos adversos graves	8 (8,51%)	7 (7,61 %)	1,12 (0,42-2,96)	0,9% (-9,27% a 7,44%)	-111 (13 a -11)	4,2%
Pérdida de peso > 5 %	1 (1,06 %)	8 (8,70 %)	0,12 (0,02-0,96)	7,63 % (0,05 % a 13,96 %)	13 (7 a 2151)	68,4%
Hiponatremia	4 (4,26 %)	6 (6,52 %)	0,65 (0,19-2,24)	2,27 % (-5,18 % a 9,37 %)	44 (11 a -19)	10,2%
Confusión	69 (73,4 %)	72 (78,26 %)	0,94 (0,8-1,1)	74,86 % (-7,24 % a 17,18 %)	21 (6 a -14)	11,9%
Ansiedad	65 (69,15 %)	66 (71,74 %)	0,96 (0,8-1,16)	2,59 % (-10,28 % a 15,61 %)	39 (6 a -10)	5,8%
Inestabilidad de la marcha	50 (53,19 %)	44 (47,83 %)	1,09 (0,82-1,43)	-5,37 % (-19,58 % a 8,55 %)	-19 (12 a -5)	11,0%
Somnolencia	47 (50 %)	42 (45,65 %)	1,1 (0,81-1,48)	-4,35 % (-18,53 % a 9,59 %)	-23 (10 a -5)	8,6%
Anorexia	40 (42,55 %)	26(28,26 %)	1,51 (1,01-2,25)	-14,29 % (-28,04 % a -1,30 %)	-7 (-77 a -4)	53,5%
Insomnio	28 (29,79 %)	39 (42,39 %)	0,7 (0,48-1,04)	12,06 % (-0,55 % a 26,38 %)	8 (4 a -182)	43,6%
Diarrea	25 (26,6 %)	12 (13,04 %)	2,04 (1,09-3,81)	-13,55 % (-25,06 % a -2,42 %)	-7 (-41 a -4)	62,3%
Temblor	23 (24,47 %)	16 (17,39 %)	1,41 (0,8-2,49)	-7,08 % (-18,85 a 5,05%)	-14 (23 a -5)	22,1%
Discinesia	22 (23,4 %)	19 (22,65 %)	1,13 (0,66-1,95)	-2,75 % (-14,69 % a 9,05 %)	-36 (11 a -7)	6,6%
Infecciones tracto respiratorio superior	17 (18,09 %)	9 (9,78 %)	1,85 (0,87-3,93)	-8,3 % (-18,42 % a 1,77 %)	-12 (57 a -5)	37,5%
Caidas	15 (15,96 %)	10 (10,87 %)	1,47 (0,7-3,10)	-5,09 % (-15,11 % a 4,89%)	-20 (20 a -7)	17,4%
Estreñimiento	13 (13,83 %)	22 (23,91 %)	0,58 (0,31-1,08)	10,08 % (-1,06 % a 21,39 %)	10 (5 a -95)	42,4%
Fiebre	9 (9,57 %)	2 (2,17 %)	4,4 (0,98-19,84)	-7,4 % (-14,41 % a 0,39 %)	-14 (256 a -7)	57,6%
Pensamientos suicidas	6 (6,38 %)	4 (4,35 %)	1,47 (0,43-5,03)	-2,0 % (-9,21 % a 5,31 %)	-49 (19 a -11)	9,0%
Vómitos	5 (5,32 %)	0 (0%)	-----	-5,32 % (-10,34 % a 1,22%)	-19 (82 a -10)	61,6%

" > 450 ms hombres, y > 475 ms mujeres

* Los datos de prolongación del intervalo QT están disponibles para 48 pacientes (24 por grupo), después de que el ECG se introdujera en el protocolo en Nov 2011