



Universidad Abierta Interamericana.

Facultad De Medicina y Ciencias De La Salud.

Maestría en Investigación Clínica Farmacológica.

Tesis.

TÍTULO: Influencia de la Sobrecarga del Cuidador sobre la decisión de ingresar a un protocolo de investigación clínica farmacológica en los cuidadores de pacientes con Demencia Vasculare Subcortical Isquémica.

Tutores: Dr. Roberto Lede; Dra. Laura Garau.

Autor: Dr. Ignacio Demey

Título a obtener: Magister en Investigación Clínica Farmacológica.

Fecha: 02/08/2013

Indice:

Portada	Página 1
Indice	Página 2
I - Título, autor de la tesis, directores de la tesis.	Página 3
II – Resumen – Palabras Clave.	Página 4
III - Listado de abreviaturas.	Página 5
IV - Introducción.	Páginas 6 - 8
V – Material y Métodos.	Páginas 9 - 13
VI- Resultados.	Páginas 14 - 15
VII – Discusión.	Páginas 16 - 17
VIII – Tablas	Páginas 18 - 24
IX– Agradecimientos.	Página 25
X – Referencias Bibliográficas.	Páginas 26 - 28
XI – Anexos.	Páginas 29 - 40

i - Información para el sujeto de investigación y formulario de consentimiento informado.	
ii - Criterios para Demencia Vasculosa Subcortical Isquémica (DVS).	
iii – Encuesta al cuidador.	
iv – Mini Mental State Examination.	
v – Inventario de Zarit.	
vi – Protocolo ficticio.	

I - Título, autor de la tesis, directores de la tesis.

Título de la tesis:

Influencia de la Sobrecarga del Cuidador sobre la decisión de ingresar a un protocolo de investigación clínica farmacológica en los cuidadores de pacientes con Demencia Vascular Subcortical Isquémica.

Autor:

Ignacio Demey.

Médico especialista en Neurología.

Directores de tesis:

Dra. María Laura Garau

Médica especialista en Neurología. A cargo del consultorio de Trastornos Cognitivos del Hospital General de Agudos Juan A. Fernández.

Dr. Roberto Lede

Doctor en Medicina. Profesor Adjunto de la Facultad de Medicina de la UBA. Investigador Clínico del CONICET. Director de la Maestría en Investigación Clínica Farmacológica de la Universidad Abierta Interamericana.

II – Resumen – Palabras Clave.

Resumen:

Introducción: Dentro de la Demencia Vascolar, se puede distinguir un grupo de pacientes con daño subcortical y alteraciones ejecutivas y mnésicas llamado Demencia Vascolar Subcortical Isquémica (DVSI). Se define como Cuidador a la persona que brinda asistencia a personas con diferentes enfermedades. La Sobrecarga del Cuidador (SC) representa una sensación angustiante en la que las demandas externas exceden los recursos disponibles, siendo muy prevalente en cuidadores de pacientes con demencia.

Objetivo: Determinar si el grado de SC en cuidadores de pacientes con DVSI influye y se asocia a la voluntad de ingresar a un Protocolo de Investigación Clínica Farmacológica (PICF).

Material y métodos: Diseño analítico transversal. Se incluyeron 49 pacientes con DVSI y sus cuidadores. Se pesquisaron variables demográficas y el estado cognitivo de los pacientes y se administró el inventario de Zarit para medir la SC. Se consideró nivel intenso de sobrecarga al que calificara con una puntuación ≥ 56 . Se definió como tiempo de evolución prolongada si dicha sobrecarga era >3 años. Posteriormente se invitó a los cuidadores a participar en un PICF ficticio. Se analizaron los resultados con las pruebas Chi cuadrado, Odds Ratio (OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC), ANOVA y test de Pearson.

Resultados: El nivel de SC de la muestra fue de $51,59 \pm 12,1$ (Media \pm Desvío estándar). Se observó que la presencia de niveles intensos de SC se asoció fuerte y positivamente con la voluntad de participar en un PICF (OR 9,091; IC95% 2,151-38,427; p 0,001. El tiempo de evolución prolongado también mostró una asociación significativa y directa con el mismo punto final (OR 11,926; IC95% 2,753-51,654; p $<0,001$).

Conclusiones: En los cuidadores de pacientes con DVSI, la presencia de una SC intensa y prolongada se asoció de manera positiva con la voluntad de ingresar a un PICF. Resulta de relevancia considerar la incorporación en los criterios de inclusión en estudios de investigación con nuevos fármacos para el tratamiento estas patologías una escala que pesquise el grado de sobrecarga en los cuidadores de este tipo de pacientes.

Palabras clave:

Demencia. Demencia Vascolar Subcortical Isquémica. Sobrecarga del Cuidador. Protocolos de Investigación Clínica Farmacológica.

III - Listado de abreviaturas.

CI: Consentimiento Informado.

DV: Demencia de causa Vasular.

DVSI: Demencia Vasular Subcortical Isquémica.

EA: Enfermedad de Alzheimer.

IRM: Imágenes por Resonancia Magnética.

MMSE: Mini Mental State Examination.

NINDS AIREN: National Institute of Neurological Disorders and Stroke- Association
Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences

PICF: Protocolos de Investigación Clínica Farmacológica.

SC: Sobrecarga del Cuidador.

TC: Tomografía Computada.

IV - Introducción:

Los síndromes demenciales, definidos como trastornos cognitivos de magnitud suficiente para interferir en las actividades de la vida diaria¹, son entidades frecuentes. La prevalencia de demencia en individuos mayores de 65 años se estima en alrededor del 6 %, incrementándose la misma al aumentar la edad de la población considerada^{2,3}. Con respecto a las etiologías de las demencias, la Enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente constituyendo aproximadamente el 55 % de los casos en mayores de 65 años³. La Demencia de causa Vascular (DV) representa aproximadamente el 15 % de los casos en esta población, con una prevalencia de 0,3 % entre los 65 y 69 años, llegando a un 5,2 % en individuos mayores de 90 años³. En menores de 65 años, la DV representa una proporción un poco mayor, alcanzando su prevalencia el 18 %⁴.

El concepto de DV abarca entidades distintas tanto en relación a su etiología como en lo referido a las manifestaciones clínicas con las que se presenta, pudiendo distinguirse por un lado causas hemorrágicas o isquémicas de DV, así como diferenciarse subtipos de perfiles cognitivos corticales, subcorticales o mixtos en base a la localización y el tipo de las lesiones vasculares presentes⁵.

Dentro de la etiología isquémica, se puede distinguir la enfermedad de grandes vasos, secundaria a la obstrucción de arterias de calibre mediano o grande así como de infartos estratégicos a nivel de la corteza cerebral, presentando estos casos de DV un perfil de déficit cognitivo predominantemente cortical. Asimismo, dentro de las causas isquémicas puede describirse la enfermedad de pequeños vasos, clásicamente mencionada como enfermedad de Binswanger o estado lacunar, en la que predominan lesiones difusas de la sustancia blanca subcortical y/o ganglios basales, así como infartos aislados en regiones estratégicas de estas localizaciones, teniendo estos subtipos de DV un perfil de déficit cognitivo predominantemente subcortical⁵.

Dentro de la DV por enfermedad de pequeños vasos, se puede distinguir a su vez un grupo de pacientes más homogéneo, cuyas características principales incluyen la presencia de trastornos cognitivos que combinan predominantemente dificultades ejecutivas y mnésicas, junto a la evidencia en estudios por imágenes de daño vascular cerebral subcortical con cambios en la sustancia blanca profunda e infartos lacunares, llamado Demencia Vascular Subcortical Isquémica (DVSI)⁵⁻⁷.

Así como se han propuesto diferentes criterios para arribar al diagnóstico de DV en general^{1,8-15} siendo la más utilizada la propuesta por NINDS AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke- Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences)¹³, se han publicado una serie de características clínicas e imagenológicas que de cumplirse permitirían arribar al diagnóstico de DVSI⁶ (ver anexo, punto ii).

Cabe resaltar que la importancia de la definición de este subtipo dentro del concepto abarcativo de la DV radica en que agrupa a pacientes de un cuadro clínico, evolución,

respuesta al tratamiento y pronóstico más predecibles, características que los hacen una población mejor definida para la realización de ensayos clínicos con nuevas moléculas.

En la actualidad para el tratamiento de la DV se recomienda el manejo y control de los factores de riesgo vascular como la hipertensión arterial, la diabetes, la dislipemia, el tabaquismo, entre otros, la instauración de tratamientos antiagregantes y/o anticoagulantes y la eventual administración de algunos fármacos dirigidos específicamente a la sintomatología cognitiva⁷⁻¹⁵. Entre estos se encuentran los Inhibidores de la colinesterasa (donepecilo, galantamina y rivastigmina) y la memantina, un antagonista de los receptores NMDA para glutamato. Estas moléculas tienen un efecto fundamentalmente sintomático, con mejorías de grado modesto en escalas cognitivas, conductuales, funcionales y globales^{7,15-20}. Una guía publicada por la Asociación Americana de Cardiología, recomienda el donepecilo para los pacientes con DV (Clase IIa; Nivel de evidencia A), galantamina para demencias de causa mixta (DV/EA) (Clase IIa; Nivel de evidencia A), estableciendo que no se cuenta en la actualidad con evidencia científica para establecer los beneficios de rivastigmina o memantina en DV (Clase IIb; Nivel de evidencia A)¹⁵. Debe mencionarse que en la mayoría de los estudios randomizados, doble ciego y controlados con placebo realizados en DV raramente se ha distinguido entre los diferentes subtipos, hecho que posiblemente haya influido en los resultados debido a lo heterogéneo de las poblaciones estudiadas^{7,16-20}, de allí la importancia de definir más estrictamente subgrupos como la DVSI.

Se define como Cuidador a la persona que brinda asistencia y apoyo a personas con diferentes enfermedades. Pueden distinguirse cuidadores formales e informales, siendo estos últimos familiares, amigos u otras personas que no reciben retribución económica por la ayuda que ofrecen. La Sobrecarga del Cuidador (SC) se ha definido como una sensación angustiante en la que las demandas externas exceden los recursos disponibles²⁰. La SC es un fenómeno multifactorial. De este modo, por un lado depende de factores relacionados al sujeto que recibe el cuidado, como el grado de afectación en las actividades de vida diaria, la severidad de la demencia y la presencia de síntomas neuropsiquiátricos. De manera complementaria, la SC depende también de características propias de la personalidad del cuidador como la presencia de rasgos depresivos o la falta de autoconfianza, así como de factores relacionados al entorno como soporte social, red vincular y/o recursos económicos, entre otros.²¹⁻²⁹. Se han desarrollado diferentes inventarios y escalas para determinar el grado de SC de los cuidadores de estos enfermos, destacándose entre ellas el inventario de Zarit (Caregiver Burden Interview)³⁰, que ha demostrado en diferentes estudios reflejar de manera correcta los síntomas de sobrecarga^{23,31} y que cuenta con una adaptación al español³².

En los cuidadores de pacientes con demencia es frecuente la aparición de manifestaciones de sobrecarga, estimándose su prevalencia en hasta el 50 %³³. Existen pocos datos en relación a la prevalencia de SC en DV en general^{28,34} y en DVSI en particular, habiéndose mencionado que en los cuidadores de pacientes con DV, la SC sería mayor en los estadios iniciales disminuyendo a medida que la enfermedad progresa hacia las etapas más avanzadas³⁵.

La presencia de SC podría verse reflejada en una mayor predisposición del cuidador a ingresar a ensayos clínicos con nuevas moléculas, debido a la posibilidad eventual de una mejoría en

algún aspecto del cuadro y la expectativa consiguiente de una disminución en su sensación de sobrecarga.

El objetivo de la presente investigación es determinar si la SC de los cuidadores de pacientes con DVSI, influye en su voluntad de ingresar a un Protocolo de Investigación Clínica Farmacológica (PICF).

V – Material y Métodos:

i - Hipótesis, objetivos y procedimientos:

Hipótesis:

La presencia de SC intensa en cuidadores informales de pacientes con DVSI reduce la probabilidad de aceptar la participación en un PíCF.

Objetivo principal:

- Determinar si el grado de SC en cuidadores de pacientes con DVSI influye y se asocia a la voluntad de ingresar a un PíCF.

Objetivos secundarios:

- Determinar si los años transcurridos desde inicio de los síntomas influyen en la decisión de ingresar a PíCF.
- Determinar si el tipo de institución a la que concurren, los años desde el inicio de los síntomas, el estado cognitivo y el encontrarse recibiendo un tratamiento para los síntomas cognitivos se asocia a la voluntad de ingresar a un PíCF en cuidadores de pacientes con DVSI.
- Determinar si los años transcurridos desde inicio de los síntomas, el nivel cognitivo evaluado por el MMSE, la edad del paciente, el nivel de escolaridad del paciente, la edad del cuidador, el nivel de escolaridad del cuidador y las horas semanales de cuidado influyen en el grado de SC.

Procedimientos:

- Se entregó un formulario de Consentimiento Informado (CI) al paciente y a su cuidador en el que se explicaron las características del presente estudio, se aclararon eventuales dudas y, si estaba de acuerdo en participar, se solicitó su firma.
- Se interrogó a los pacientes y cuidadores y examinar las historias clínicas y estudios complementarios para evaluar si el cuadro clínico del paciente y las características del cuidador cumplían con todos los criterios de inclusión del presente estudio.
- Se interrogó a los pacientes y cuidadores y examinar las historias clínicas y estudios complementarios para evaluar si el cuadro clínico del paciente y las características del cuidador presentaban alguno de los criterios de exclusión del presente estudio.
- Se administró el Mini Mental State Examination (MMSE)³⁶ a los pacientes para determinar el grado de severidad de la enfermedad.
- Se determinaron mediante una encuesta al cuidador:

- los datos demográficos del paciente, el año de inicio de los síntomas y el año del diagnóstico de la DVSI.
 - la medicación concomitante que estaba recibiendo el paciente. Con respecto al tratamiento específico de los síntomas cognitivos, se incluyeron en este apartado a los inhibidores de la colinesterasa (donepecilo, rivastigmina y galantamina) y a la memantina en dosis terapéuticas, ya sea por separado o de manera combinada. En relación al tratamiento antiagregante, se incluyó bajo esta denominación a la aspirina, el clopidogrel o a la combinación aspirina/dipiridamol en las dosis terapéuticas habituales.
 - los datos demográficos del cuidador, su vínculo con el paciente y las horas por semana aproximadas que compartía con el paciente.
 - si el paciente o el cuidador habían participado previamente en PICF.
 - el grado de SC medido por el Inventario de Zarit³⁰ adaptado al español³².
- Se preguntó al cuidador oralmente y de manera estandarizada, si estaba dispuesto a ingresar a un PICF con una droga vía oral para el tratamiento de la DVSI con una nueva molécula, con un efecto sintomático sobre los síntomas cognitivos y conductuales de grado leve a moderado, de baja toxicidad, y se aclararon eventuales dudas.
 - Se evaluó la voluntad en el cuidador de ingresar a ese PICF.

ii - Población, criterios de inclusión y exclusión y variables.

Población:

La población del estudio estuvo constituida por los pacientes con diagnóstico de DSVI que concurren al consultorio de Trastornos Cognitivos o de Neurología Vascul ar del Hospital General de Agudos Juan A. Fernández y del Instituto Neurociencias Buenos Aires (Ineba), y por sus cuidadores. El estudio fue evaluado y aprobado por los Comités de Docencia e Investigación de los respectivos centros.

Criterios de inclusión (se debían cumplir todos):

- Cuidadores de pacientes que cumplieran con los criterios para DSVI de acuerdo a Erkinjuntti y cols.⁶ (ver anexo, punto ii), en estadio leve a moderado definido por un MMSE³⁶ menor de 25 y mayor de 10, sin alteraciones significativas en laboratorio general y tiroideo, y que no presentasen otras enfermedades clínicas, neurológicas o psiquiátricas que pudieran justificar el cuadro clínico.
- Que convivieran con el paciente y/o que compartieran con él más de 28 horas semanales (promedio 4 horas diarias).
- Que no recibieran retribución económica por la ayuda que ofrecían (Cuidadores informales) y que fuesen familiares directos de los pacientes.
- Que no hubieran participado anteriormente en un PICF.
- Que accediesen a participar en el estudio luego de la explicación del mismo y de la firma de un CI. Los pacientes también firmaron el CI luego de la explicación correspondiente.

Criterios de exclusión (no debía estar presente ninguno):

- Cuidadores de pacientes con otras causas de demencia reversibles o irreversibles (Ej. EA, Complejo Pick, Demencia en la Enfermedad de Parkinson, Demencia por cuerpos de Lewy, Hidrocefalia, Traumatismo de cráneo, etc.).
- Cuidadores de pacientes con diagnóstico de enfermedades neurológicas, psiquiátricas o clínicas que pudieran justificar el cuadro.
- Cuidadores de pacientes con diagnóstico de DSVI con un MMSE³⁶ mayor a 25 o menor a 10.
- Cuidadores que presentasen enfermedades neurológicas o psiquiátricas que el investigador consideró que pudiesen afectar la calidad de los datos recolectados.
- Cuidadores que convivieran con el paciente y/o que compartieran con él menos de 28 horas semanales, cuidadores pagos o cuidadores que hubiesen participado previamente en un PICF.

Variable independiente:

A - Para el objetivo principal:

- *Grado de SC medido por el Inventario de Zarit³⁰ adaptado al español³².*

La versión original³⁰ constaba de 29 ítems, la adaptación realizada por Martín y cols.³² cuenta con 22. Es una escala autoaplicada, que explora los efectos negativos sobre el cuidador en distintas áreas de su vida: salud física, psíquica, actividades sociales y recursos económicos. Cada ítem se evalúa mediante una escala tipo Likert con 5 posibles respuestas que van desde nunca a casi siempre y que puntúan entre 1 y 5. La puntuación total es la suma de todos los ítems y el rango varía entre 22 y 110 (ver anexo, punto v).

Modo de valoración: En la validación española los puntos de corte son los siguientes: No sobrecarga 22 - 46, Sobrecarga leve 47-55 y Sobrecarga intensa 56-110.

Para el presente trabajo se dividieron los resultados en 2 Grupos:

- Cuidadores sin sobrecarga o con sobrecarga leve (puntaje obtenido 22 – 55).
- Cuidadores con sobrecarga intensa (puntaje obtenido 56 – 110).

Por lo tanto la variable independiente fue considerada para su análisis por un lado como nominal y dicotómica (2 grupos: sin sobrecarga/sobrecarga leve y sobrecarga intensa) y por otro lado como numérica discreta (puntaje entre 22 y 110).

B - Para los objetivos secundarios:

- *Tipo de institución:*

En este caso la variable independiente fue considerada para su análisis como nominal y dicotómica (2 grupos: Hospital Fernández e Ineba).

- *Años transcurridos desde el inicio de los síntomas.*

Se dividieron los resultados obtenidos en 2:

- Inicio reciente: Los síntomas habían iniciado hace menos de 3 años o hace 3 años.
- Inicio tardío: Los síntomas habían iniciado hace más de 3 años.

En este caso la variable independiente fue considerada para su análisis como estratificada y dicotómica.

- *Tratamiento cognitivo:*

En este caso la variable independiente fue considerada para su análisis como nominal y dicotómica (2 grupos: Si y No).

- También fueron consideradas como variables independientes, las siguientes: años transcurridos desde inicio de los síntomas, nivel cognitivo evaluado por el MMSE, edad del paciente, nivel de escolaridad del paciente, edad del cuidador, nivel de escolaridad del cuidador y horas semanales de cuidado. Las mismas fueron consideradas para algunos tipos de análisis como nominales y dicotómicas y para otros, como numéricas discretas.

Variable dependiente:

A - Para el objetivo principal:

- *Voluntad de ingreso a un PICF.*

La variable dependiente fue de tipo nominal y dicotómica (2 grupos: SI y NO).

B - Para los objetivos secundarios:

- *Voluntad de ingreso a un PICF.*

Fue considerada para su análisis como Nominal y dicotómica (2 grupos: SI y NO).

- *Grado de SC medido por el Inventario de Zarit³⁰ adaptado al español^{β2}.*

Fue considerada para su análisis como numérica discreta (puntaje entre 22 y 110).

iii - Diseño experimental y métodos estadísticos:

Diseño experimental:

Diseño analítico transversal, llevado a cabo en forma prospectiva.

Métodos estadísticos.

Se utilizaron pruebas estadísticas descriptivas, la prueba de Chi cuadrado para las variables nominales dicotómicas y ANOVA de 1 vía para las comparaciones entre grupos con variables numéricas discretas. Se utilizó el Odds Ratio (OR) con su intervalo de confianza del 95 %, para evaluar la fuerza de la asociación de diferentes variables con la voluntad de ingresar a un PICF. Se utilizó el test de Pearson para las correlaciones entre variables numéricas discretas. Se consideró como significativa una probabilidad de error alfa < 0,05. Para analizar los datos se utilizaron los programas estadístico Epiinfo en español versión 6.04 a³⁷ y SPSS versión 11.0.1³⁸.

VI - Resultados:

De un total inicial de 51 pacientes y sus respectivos cuidadores, se incluyeron para el análisis 49 casos, debido a que los datos de 2 individuos no fueron pasibles de interpretación por considerarse incompletos. Todos los casos fueron admitidos por el mismo evaluador (el autor), de los cuales 14 (28,6 %) fueron evaluados en el Hospital Fernández y 35 (71,4%) en el Instituto de Neurociencias Buenos Aires (Ineba).

Las características sociodemográficas de la muestra se presentan en la Tabla 1. Con respecto al vínculo del cuidador con el paciente, en 36 casos (73.5%) era el conyugue; en 8 (16,3%), era un hijo; en 3 (6,1 %), era un hermano y en 2 (4.1 %), un sobrino.

De los 49 cuidadores estudiados, 18 presentaron un nivel de sobrecarga intenso. La media de SC, fue de 51,59 (Desvío Estándar \pm 12,1), por lo que el nivel medio de sobrecarga de la muestra fue de grado leve (Sobrecarga leve 47-55).

INSERTAR TABLAS 1, 2 y 3 APROXIMADAMENTE AQUÍ

Luego de dividir la muestra según su nivel de sobrecarga en el inventario de Zarit (sin sobrecarga/sobrecarga leve: puntaje 22 – 55; sobrecarga intensa: puntaje 56 - 110), la única variable que diferenció a los grupos fueron las horas semanales de cuidado (Tabla 2). A su vez, este factor (horas semanales de cuidado) correlacionó de manera significativa con el nivel de sobrecarga medido por el inventario de Zarit (r : 0,358, p : 0,012).

Con respecto al objetivo primario del estudio, al analizar la fuerza de la asociación entre la presencia de niveles intensos de SC (Zarit \geq 56), se evidenció que los pacientes con cuidadores con SC con sobrecarga intensa presentaron más respuestas positivas en su voluntad de ingresar a un PICF que los individuos sin sobrecarga o con sobrecarga leve (OR: 9,091; IC95% 2,151 - 38,427; p 0.001) (Tabla 4).

De los 49 cuidadores evaluados, 32 ejercían esa tarea desde hacía más de 3 años. Se evidenció que el grupo de cuidadores con >3 años desde el inicio de los síntomas presentó más respuestas positivas en su voluntad de ingresar a un PICF que los individuos con \leq 3 años (χ^2 : 11,20; p : $<0,001$) (Tabla 5). Con respecto a la asociación entre tiempo de evolución y voluntad de participar, pudo observarse que la misma fue directa e intensa (OR: 11,926; IC 95% 2,753 - 51,654; $p < 0.001$). No se encontraron otras asociaciones significativas entre las variables consideradas y la voluntad de participar en un PICF (Tabla 4).

INSERTAR TABLAS 4 Y 5 APROXIMADAMENTE AQUÍ

Por otro lado, al analizar las correlaciones entre las diferentes variables pesquisadas y el grado de SC, únicamente las horas de cuidado semanales ($r: 0,358$, $p: 0,012$) y la edad del cuidador ($r: 0,486$, $p: <0,001$) se correlacionaron positivamente con el puntaje de SC en el inventario de Zarit (Tabla 6).

INSERTAR TABLA 6 APROXIMADAMENTE AQUÍ

VII – Discusión.

En individuos con diferentes patologías, la decisión de ingresar a un estudio de investigación con una nueva droga implica la interacción de una multiplicidad de variables, relacionadas en parte a las características de personalidad del sujeto enfermo, a aspectos de la propia patología, al diseño y a la duración del estudio así como a la eficacia probable y a la seguridad esperada de la droga en investigación. En pacientes con deterioro cognitivo y demencia se agrega un factor de gran importancia: la presencia de un cuidador, cuyo rol cotidiano es acompañar y asistir a la persona afectada. Es él quien muchas veces tomará la decisión final de que la persona con deterioro cognitivo ingrese o no al estudio, así como quien deberá acompañar al paciente a las visitas y completar diferentes escalas sobre los cambios en las capacidades funcionales del sujeto o acerca de las modificaciones en sus características conductuales, entre otras. También será el cuidador quien habitualmente informará sobre la adherencia al tratamiento y la aparición de posibles eventos adversos, debido a que muchas veces el paciente no estará en condiciones de cumplir con estas tareas de manera confiable.

La presencia de SC, de gran prevalencia en cuidadores de este tipo de pacientes³³, representa un factor que puede influir tanto en el ingreso o no a un determinado estudio, así como en la toma correcta del fármaco experimental y en la permanencia en el tiempo en el ensayo clínico hasta su finalización.

En el presente trabajo se observó que en los cuidadores de pacientes con DSVI, la presencia de una mayor SC se asoció de manera significativa a la voluntad positiva de ingresar a un PICF. Asimismo, se pudo observar que los cuidadores de pacientes con más años de evolución de su sintomatología cognitiva también presentaron más respuestas positivas que los de personas con menos tiempo de evolución. Dentro de las variables analizadas no se encontraron otras asociaciones significativas con esta decisión. De este modo, los cuidadores con mayores niveles de SC podrían considerarse una población vulnerable, viendo comprometida su capacidad de decisión en relación a su sensación de angustia o desborde vinculada al cuidado del paciente con demencia, y a las expectativas de una mejoría en estos aspectos que acarrearía el eventual beneficio del fármaco en estudio.

Dado los resultados en el análisis del OR, los años desde el inicio de los síntomas podrían representar una posible variable de confusión al realizar estas consideraciones. Sin embargo, cabe destacar que en el análisis de correlación no se encontraron valores significativos entre los años de inicio y el puntaje en el inventario de Zarit.

Los hallazgos del presente trabajo resultan de gran relevancia, ya que los mismos sugieren que los cuidadores de este tipo de pacientes pueden llegar a tomar decisiones que involucren una eventual amenaza a la seguridad del ser cuidado, que en muchos casos por la propia patología que presentan no pueden arribar a un juicio sobre los riesgos y beneficios del ingreso a un PICF. Esto se vincula a que, por las posibles alteraciones en las capacidades de abstracción y razonamiento que presentan las

personas con trastornos cognitivos es habitual que sean los familiares más cercanos, que a su vez suelen ser los cuidadores de estos pacientes, quienes tengan a su cargo la decisión final tanto de ingresar a un estudio de investigación como de tomar conductas en aspectos económicos, familiares o de salud. Todas estas características distintivas que presentan este tipo de poblaciones suelen ir agravándose a medida que los déficits cognitivos progresan, provocando una mayor repercusión funcional y requiriendo más participación del cuidador en la asistencia del paciente con demencia.

Dentro de las debilidades del trabajo se menciona en primer término que la voluntad a ingresar a un PICF involucra diferentes aspectos que pueden no haber sido considerados, tales como el grado de sintomatología conductual en el paciente, la presencia de enfermedades concomitantes o de síntomas de depresión o ansiedad en el cuidador, así como limitantes en relación al tiempo que implica concurrir a un estudio de estas características, entre otros aspectos de relevancia en la toma final de la decisión. Otro punto que puede limitar la representatividad de los resultados obtenidos, es el número de cuidadores analizados, requiriéndose trabajos a mayor escala poblacional tanto en DSVI como en otras etiologías de trastornos cognitivos y demencia para poder arribar a conclusiones con mayor respaldo científico en cada una de estas poblaciones.

Dentro de las fortalezas del estudio puede mencionarse que al incluirse pacientes y cuidadores de tanto de un hospital público como de un centro privado se pudo ampliar el espectro de características sociodemográficas y económicas de la muestra, involucrando cuidadores con distintas edades y niveles de educación formal. Asimismo, el ensayo ficticio propuesto tiene características de diseño, eficacia y seguridad comparables a los de ensayos clínicos reales en aplicación en la actualidad, siendo representativo de los mismos. Por último, se menciona que todos los casos fueron admitidos por el mismo evaluador, lo que permitió una administración más homogénea de las escalas y una explicación similar y comparable del PICF ficticio.

En base a los hallazgos del presente trabajo, se puede concluir que resulta de relevancia considerar la incorporación en los criterios de inclusión en estudios de investigación con nuevos fármacos para el tratamiento de los trastornos cognitivos y las demencias de una escala que pesquise el grado de sobrecarga en el cuidador de este tipo de pacientes. La evaluación y comparación prospectiva de la adherencia y permanencia en el estudio de cuidadores con y sin SC puede aportar asimismo datos de relevancia en relación a estos aspectos, de gran importancia en las consideraciones de eficacia y seguridad de una determinada droga en experimentación.

Es necesario continuar investigando la influencia de este tipo de variables, muchas veces no tenidas en cuenta en la atención médica habitual ni en los estudios de investigación, realizando trabajos a mayor escala poblacional y en diferentes patologías, que permitan arribar a conclusiones sobre la implicancia de la SC en el ingreso y permanencia en protocolos de investigación con nuevos fármacos de pacientes con trastornos cognitivos y demencia y de sus cuidadores.

VIII – Tablas.

Tabla 1 - Características sociodemográficas.

	PACIENTES (n=49)			CUIDADORES (n=49)		
	n (%)	Media	Desvío estándar	n (%)	Media	Desvío estándar
Edad (años).		76,02	5,886		67,08	9,678
Escolaridad (años).		11,59	3,867		12,27	3,575
Sexo (F).	17 (34,7)			32(65,3)		
MMSE.		20,92	2,812			
Años desde inicio.		5,63	4,177			
Años desde diagnóstico.		2,94	2,313			
Tto. Cognitivo (SI).&	37(75,5)					
Tto. Antiagregante (SI).	48(98)					
Vive con el paciente (SI).				45(91,8)		
Horas por semana.					111,69	39,889
Zarit.					51,59	12,1

Referencias. F: Femenino. MMSE: Mini Mental State Examination. Tto: tratamiento. Zarit: Inventario de sobrecarga de Zarit. &: Se incluyen 48 casos, se excluyó 1 caso por no contarse con información.

Tabla 2 - Análisis comparativo entre los grupos según el grado de sobrecarga del cuidador.

	Sin Sobrecarga/Sobrecarga Leve. (n=31) *	Sobrecarga intensa. (n=18)*	p#
Edad (paciente)	76,87 ± 6,6	74,56 ± 4,16	0,187
Escolaridad (paciente)	10,77 ± 3,97	13 ± 3,32	0,051
Sexo (paciente, F/M)	14/17	3/15	0,087
MMSE (paciente)	21,42 ± 2,01	20,06 ± 3,73	0,102
Años desde inicio (paciente)	5,35 ± 4,65	6,11 ± 3,27	0,547
Años desde diagnóstico (paciente)	2,77 ± 2,09	3,22 ± 2,69	0,519
Tratamiento cognitivo (SI/NO) &	21/9	16/2	0,249
Edad (cuidador)	65,19 ± 10,87	70,33 ± 6,15	0,073
Escolaridad (cuidador)	12,42 ± 3,79	12 ± 3,25	0,697
Sexo (cuidador, F/M)	20/11	12/6	0,874
Vive con el paciente (SI/NO)	27/4	18/0	0,294
Horas de cuidado (por semana)	102,23 ± 46,69	128 ± 14,11	0,028
Zarit	43,97 ± 6,81	64,72 ± 6,55	<0,001

Referencias. F: Femenino. M: Masculino. MMSE: Mini Mental State Examination. Zarit: Inventario de sobrecarga de Zarit

&: Se incluyen 48 casos, se excluyó 1 caso por no contarse con información.

* Media ± Desvío estándar para variables numéricas, n para variables dicotómicas.

ANOVA de 1 vía para variables numéricas, Chi cuadrado para variables dicotómicas.

Tabla 3 – Tabla de contingencia entre nivel de sobrecarga y respuesta.

	PICF: RESP SI	PICF: RESP NO	Total
SC INTENSA	15	3	18
SIN SC/SC BAJA	11	20	31
Total	26	23	49

X^2 : 8,635 p: 0,003

Referencias. SC: Sobrecarga del Cuidador. PICF: Protocolo de Investigación Clínica Farmacológica. RESP: Respuesta.

Tabla 4 - Odds Ratio de diferentes variables y la voluntad de ingreso a un PICF.

	OR	IC 95%		p
		Min.	Max.	
Grado de Sobrecarga (Moderado/No y Leve).	9,091	2,151	38,427	0,001
Sede (Hospital Fernandez / Ineba)	0,842	0,243	2,913	0,786
Años desde inicio (> 3 años / < o = 3 años)	11,926	2,753	51,654	<0,001
Estadio por MMSE (< o = 20 puntos / > 20 puntos)	1,676	0,515	5,459	0,39
Tratamiento cognitivo (No/Si)	1,02	0,264	3,941	0,977

Referencias. OR:Odds Ratio. IC 95%: Intervalo de Confianza del 95 %.PICF: Pro tocolo de Investigación Clínica Farmacológica.

Tabla 5 - Tabla de contingencia entre tiempo desde el inicio de los síntomas y respuesta.

	PICF: RESP SI	PICF: RESP NO	Total
Inicio síntomas > 3 años.	23	9	32
Inicio síntomas < o = 3 años.	3	14	17
Total	26	23	49

X²:11,021 p:<0,001

Referencias. PICF: Protocolo de Investigación Clínica Farmacológica. RESP: Respuesta.

Tabla 6 - Correlaciones (Test de Pearson).

		Años desde inicio	MMSE	Edad (pac).	Escolaridad (pac).	Edad (cuid).	Escolaridad (cuid).	Hs. Sem. (cuid).	Zarit.
Años desde inicio	Pearson.	1	0,178	0,033	0,11	-0,013	0,143	0,142	-0,133
	Sig. (2 colas)		0,22	0,824	0,45	0,931	0,326	0,331	0,363
MMSE	Pearson.	0,178	1	0,033	0,219	-0,168	0,197	-0,073	-0,186
	Sig. (2 colas)	0,22		0,823	0,13	0,248	0,175	0,618	0,201
Edad (pac).	Pearson.	0,033	0,033	1	-0,006	0,087	0,05	-0,26	-0,226
	Sig. (2 colas)	0,824	0,823		0,967	0,554	0,732	0,071	0,118
Escolaridad (pac).	Pearson.	0,11	0,219	-0,006	1	0,179	,397**	0,256	0,236
	Sig. (2 colas)	0,45	0,13	0,967		0,218	0,005	0,076	0,103
Edad (cuid).	Pearson.	-0,013	-0,168	0,087	0,179	1	-,413**	,556**	,486**
	Sig. (2 colas)	0,931	0,248	0,554	0,218		0,003	<0,001	<0,001
Escolaridad (cuid).	Pearson.	0,143	0,197	0,05	,397**	-,413**	1	-,312*	-0,18
	Sig. (2 colas)	0,326	0,175	0,732	0,005	0,003		0,029	0,216
Hs. Sem. (cuid).	Pearson.	0,142	-0,073	-0,26	0,256	,556**	-,312*	1	,358*
	Sig. (2 colas)	0,331	0,618	0,071	0,076	<0,001	0,029		0,012
Zarit.	Pearson.	-0,133	-0,186	-0,226	0,236	,486**	-0,18	,358*	1
	Sig. (2 colas)	0,363	0,201	0,118	0,103	<0,001	0,216	0,012	

Referencias. MMSE: Mini Mental State Examination. Pac: Paciente. Cuid: Cuidador. Hs. Horas. Sem: Semanales. Zarit: Inventario de sobrecarga de Zarit. Pearson: Correlación de Pearson.

** p< 0.01 * p< 0.05

IX - Agradecimientos.

A las autoridades del Hospital Fernández y del Instituto de Neurociencias Buenos Aires (Ineba). Al Dr. Galeno Rojas por sus sugerencias sobre el trabajo.

X – Referencias Bibliograficas:

1 - American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.

2 - Allegri RF, Boller F. Introducción a las Demencias. En: Tratado de Neurología Clínica. Michelli F, Nogués MA, Asconapé JJ, Fernández Pardal MM, Biller J editores. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2002. p. 698 – 706.

3 - van der Flier W M, Scheltens P. Epidemiology and risk factors of dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76 (V): 2–7.

4 - Harvey R J, Skelton-Robinson M, Rossor M N. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:1206–1209.

5 - Alvarez-Saúco M, Moltó-Jordà JM, Morera-Guitart J, Frutos-Alegría MT, Matías-Guía J. An update on the diagnosis of vascular dementia. Rev Neurol. 2005 Oct 16-31;41(8):484-92.

6 - Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. J Neural Transmission 2000; 59(Suppl 1):23-30.

7 - Chui HC. Subcortical ischemic vascular dementia. Neurol Clin. 2007 Aug;25(3):717-40, vi.

8 - Hachinski VC, Iliff LD, Zilkha E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, et al. Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol 1975; 32: 632-7.

9 - Rosen WG, Terry RD, Fuld PA, Katzman R, Peck A. Pathological verification of ischemic score in differentiation of dementias. Ann Neurol 1980; 7: 486-8.

10 - Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. Neurology 1992; 42: 473–480.

11 - World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva:World Health Organization; 1992. p. 50-1.

12 - World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993. p. 36-40.

13 - Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, García JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology.1993; 43: 250-60.

14 - Wetterling T, Kanitz RD, Borgis KJ. The ICD-10 criteria for vascular dementia. Dementia 1994;5:185–188.

- 15 - Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672-713.
- 16 - Black S, Román GC, Geldmacher DS, Salloway S, Hecker J, Burns A, Perdomo C, Kumar D, Pratt R; Donepezil 307 Vascular Dementia Study Group. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke*. 2003 Oct;34(10):2323-30.
- 17 - Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, Pratt RD; Donepezil 308 Study Group. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology*. 2003 Aug 26;61(4):479-86.
- 18 - Erkinjuntti T, Román G, Gauthier S. Treatment of vascular dementia-evidence from clinical trials with cholinesterase inhibitors. *Neurol Res*. 2004 Jul;26(5):603-5.
- 19 - Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD003154.
- 20 - Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007 Sep;6(9):782-92.
- 21 - Bruce JM, McQuiggan M, Williams V, Westervelt H, Tremont G. Burden among spousal and child caregivers of patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(4):385-90.
- 22 - Razani J, Kakos B, Orieta-Barbalace C, Wong JT, Casas R, Lu P, Alessi C, Josephson K. Predicting caregiver burden from daily functional abilities of patients with mild dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Sep;55(9):1415-20.
- 23 - Matsumoto N, Ikeda M, Fukuhara R, Shinagawa S, Ishikawa T, Mori T, Toyota Y, Matsumoto T, Adachi H, Hirono N, Tanabe H. Caregiver burden associated with behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly people in the local community. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23(4):219-24.
- 24 - Price CC, Jefferson AL, Merino JG, Heilman KM, Libon DJ. Subcortical vascular dementia: integrating neuropsychological and neuroradiologic data. *Neurology*. 2005 Aug 9;65(3):376-82.
- 25 - Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, Powers WJ, DeCarli C, Merino JG, Kalaria RN, Vinters HV, Holtzman DM, Rosenberg GA, Wallin A, Dichgans M, Marler JR, Leblanc GG. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006 Sep;37(9):2220-41.

- 26 - Caputo M, Monastero R, Mariani E, Santucci A, Mangialasche F, Camarda R, Senin U, Mecocci P. Neuropsychiatric symptoms in 921 elderly subjects with dementia: a comparison between vascular and neurodegenerative types. *Acta Psychiatr Scand*. 2008 Jun;117(6):455-64.
- 27 - Fernández-Martínez M, Castro J, Molano A, Zarranz JJ, Rodrigo RM, Ortega R. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2008 Feb;5(1):61-9.
- 28 - Muraki I, Yamagishi K, Ito Y, Fujieda T, Ishikawa Y, Miyagawa Y, Okada K, Sato S, Kitamura A, Shimamoto T, Tanigawa T, Iso H. Caregiver Burden for Impaired Elderly Japanese with Prevalent Stroke and Dementia under Long-Term Care Insurance System. *Cerebrovasc Dis*. 2008 Jan 24;25(3):234-240
- 29 - Van Den Wijngaart MA, Vernooij-Dassen MJ, Felling AJ. The influence of stressors, appraisal and personal conditions on the burden of spousal caregivers of persons with dementia. *Aging Ment Health*. 2007 Nov;11(6):626-36.
- 30 - Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J: Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980; 20: 649–655.
- 31 - Gort AM, Mingot M, Gomez X, Soler T, Torres G, Sacristán O, Miguelsanz S, Nicolas F, Perez A, de Miguel M, Cabau J. Use of the Zarit scale for assessing caregiver burden and collapse in caregiving at home in dementias. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Oct;22(10):957-62.
- 32 - Martín M., Salvado I., Nadal S., Mijo LC., Rico JM., Lanz P., Taussig MI. (1996) Adaptación para nuestro medio de la escala de sobrecarga del cuidador (Caregiver Burden Interview) de Zarit. *Rev. Gerontol*. 6: 338-346.
- 33 - Schulz R, O'Brien AT, Bookwala J, Fleissner K. Psychiatric and physical morbidity effects of dementia caregiving: prevalence, correlates, and causes. *Gerontologist*. 1995 Dec;35(6):771-91.
- 34 - Yeager CA, Hyer LA, Hobbs B, Coyne AC. Alzheimer's disease and vascular dementia: the complex relationship between diagnosis and caregiver burden. *Issues Ment Health Nurs*. 2010 Jun;31(6):376-84.
- 35 - Vetter PH, Krauss S, Steiner O, Kropp P, Möller WD, Moises HW, Köller O. Vascular dementia versus dementia of Alzheimer's type: do they have differential effects on caregivers' burden? *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 1999 Mar;54(2):S93-8
- 36 - Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
- 37 – Epiinfo 6 en español (versión 6.04a), Center for Disease Control and Prevention (CDC) USA – World Health Organization (WHO) Switzerland, 1996.
- 38 – SPSS para Windows versión 11.0.1 – versión estándar, SPSS Inc., 1989 - 2001.

XI - Anexos:

i - Información para el sujeto de investigación y formulario de consentimiento informado.

Estudio para determinar la influencia de la Sobrecarga del Cuidador sobre la decisión de ingresar a un protocolo de investigación clínica farmacológica en los cuidadores de pacientes con Demencia Vasculor Subcortical Isquémica.

INFORMACION PARA EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

A- INFORMACION PARA EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN.

A Usted se lo está invitando a participar de un estudio de investigación para determinar *si el grado de sobrecarga en cuidadores de pacientes con Demencia Vasculor Subcortical Isquémica tiene influencia en la decisión de ingresar a un protocolo de investigación clínica farmacológica*. Antes de decidir su participación, es importante para Usted entender por qué se lleva a cabo este estudio, a quienes involucra y sus posibles beneficios y malestares. Por favor tómese el tiempo que considere necesario para leer cuidadosamente esta información y siéntase libre de discutirla con su médico si lo desea.

¿Cuáles son los propósitos de este estudio?

Las demencias pueden ser definidas como enfermedades que provocan trastornos en las funciones mentales superiores (Ej. memoria, atención, lenguaje) en un grado capaz de dificultar las actividades de todos los días. La demencia de causa vasculor es un tipo de demencia que se produce por la afectación de los vasos que llevan sangre al cerebro. La demencia vasculor subcortical isquémica es un grupo dentro de la demencia vasculor en el que la causa es secundaria al compromiso de los vasos cerebrales más pequeños.

Las personas que cuidan y ayudan a los pacientes con este tipo de enfermedades en ocasiones se sienten muy agotados y cansados, llamándose a esta sensación Sobrecarga del Cuidador.

En relación al tratamiento de las demencias, para poder tener nuevos medicamentos para manejar los síntomas deben haber demostrado ser eficaces y seguros. Para esto se realizan estudios llamados Protocolos de investigación clínica, donde se explora la utilidad y seguridad del nuevo medicamento antes de que pueda salir a la venta.

El propósito de este trabajo científico es averiguar si el grado de cansancio de la persona que cuida a un paciente con demencia vasculor tiene importancia en su voluntad de ingresar a un estudio con un nuevo medicamento.

¿Dónde se realizará el estudio?

Este estudio se realizará en los consultorios del Servicio de Neurología del Hospital Fernández y del Instituto de Neurociencias de Buenos Aires (Ineba), de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

¿Quiénes participarán de este estudio?

Participarán pacientes con demencia vasculor y sus cuidadores que concurran al Servicio de Neurología del Hospital Fernández y del Instituto de Neurociencias de Buenos Aires (Ineba), de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

¿Debería Usted participar?

Sólo Usted decidirá si desea participar o no en este estudio, es decir que su participación es estrictamente voluntaria. Si Usted decide tomar parte del estudio se le dará un formulario de Consentimiento Informado Escrito para que firme. Si Usted decide participar será libre de suspender la toma de los cuestionarios en el momento que quiera. Esto no afectará la atención médica y calidad de los cuidados que Usted recibe en la actualidad.

¿Qué me pasará si participo de este estudio?

El estudio contempla la revisión de los antecedentes del paciente, la realización de algunas preguntas al paciente y al cuidador y la administración de 1 escala cognitiva (prueba de las funciones mentales superiores) al paciente y de 1 escala para determinar el grado de sobrecarga al cuidador. El tiempo total aproximado que le tomará participar es de 30 minutos aproximadamente.

¿Qué es lo que necesito hacer yo? ¿Cuáles son mis responsabilidades?

Usted deberá estar dispuesto a contestar las preguntas y a completar las escalas que le presentará el médico.

¿Existen posibles riesgos o malestares por participar?

No se registran riesgos al contestar estos cuestionarios y escalas. Usted podrá experimentar sensación de ansiedad, exigencia o inseguridad durante la administración de las preguntas.

¿Cuáles son los posibles beneficios por participar?

La información que se obtenga de este estudio podrá ayudar a conocer si los síntomas de sobrecarga en el cuidador tienen alguna influencia en su voluntad de participar en estudios con nuevos medicamentos.

¿La información recogida será confidencial?

La información recogida será confidencial. Su registro médico únicamente podrá ser inspeccionado por los diferentes comités institucionales, por las autoridades regulatorias y por los médicos participantes de este proyecto.

La información recogida será almacenada en una computadora, pero su nombre no aparecerá en ningún registro. Solamente su médico conocerá que información está relacionada con Usted. Los resultados del estudio podrán ser publicados en la literatura médica, pero su identidad no será revelada.

¿Podré acceder a los resultados de este estudio?

Sí, al finalizar el estudio se le informará sobre los resultados del mismo, si es que Usted lo desea.

¿La participación tendrá algún costo?

Usted no tendrá ningún gasto por participar en este estudio, ni tampoco se le pagará por intervenir.

¿Quién financia este estudio?

Este estudio forma parte de la tesis final del Dr. Ignacio Demey para la Maestría de Investigación Clínica Farmacológica de la Universidad Abierta Interamericana (UAI). Ninguno de los profesionales participantes recibe alguna retribución económica por la realización de este estudio.

Si Ud, tiene preguntas...

Si Ud. Tiene alguna pregunta sobre su participación en este estudio, podrá comunicarse con el Dr. Ignacio Demey al teléfono 155377 0473.

Para preguntas acerca de sus derechos como sujeto de un estudio puede comunicarse con los comités que evaluaron y aprobaron este estudio:

* Comité de docencia e investigación del Hospital Fernández: Tel. 48085555.

* Comité de ética institucional del Hospital Fernández: Tel.48086200

* Comité de docencia e investigación del Instituto de Neurociencias Buenos Aires (Ineba): Tel. 48677700.

B- FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Nombre del estudio: “Estudio para determinar la influencia de la Sobrecarga del Cuidador sobre la decisión de ingresar a un protocolo de investigación clínica farmacológica en los cuidadores de pacientes con Demencia Vasculare Subcortical Isquémica.”

Se me ha invitado a participar en este estudio, explicándome que consiste en la revisión de los antecedentes del paciente y la realización de algunas preguntas y la aplicación de escalas al paciente y al cuidador. El tiempo total aproximado que me tomará participar es de 30 minutos aproximadamente.

Se me han explicado los riesgos potenciales de participar, y que esto no implicará ningún gasto económico para mi persona. También se me ha comunicado que si lo deseo puedo interrumpir en cualquier momento las preguntas que se me están realizando, sin que esto afecte la atención médica y calidad de los cuidados que recibo en la actualidad.

Se me ha informado que los resultados que se obtengan serán manejados en forma confidencial y anónima.

Al finalizar este estudio si lo deseo recibiré un informe con los resultados del mismo.

Se me ha informado que el participar en este estudio no supondrá ningún beneficio personal ni para mi salud, pero que contribuirá a conocer si los síntomas de sobrecarga en el cuidador tienen alguna influencia en su voluntad de participar en estudios con nuevos medicamentos.

También se me ha informado que este estudio forma parte de la tesis final del Dr. Ignacio Demey para la Maestría de Investigación Clínica Farmacológica de la Universidad Abierta Interamericana (UAI) y que ninguno de los profesionales participantes recibe alguna retribución económica por la realización de este estudio.

La firma de este consentimiento no significa la pérdida de ninguno de mis derechos que legalmente me corresponden como sujeto de una investigación, de acuerdo a las leyes vigentes en la Argentina.

Sé que puedo contactarme con el Dr. Demey en el teléfono 155 377 0473.

ii - Criterios para Demencia Vasculare Subcortical Isquémica (DVSI).

- **Criterios para Demencia Vasculare Subcortical Isquémica (DVSI).** (adaptado de referencia 6).

I – Los criterios para el diagnóstico clínico de DVSI incluye todos los siguientes:

A. Un síndrome cognitivo que incluye:

SÍNDROME DISEJECUTIVO: Trastornos en la formulación de objetivos y metas, iniciación, planificación, organización, secuenciación, ejecución, mantenimiento y cambio de set y abstracción.

Y

DÉFICIT DE MEMORIA (que puede ser leve): Afectación de la recuperación, con reconocimiento relativamente preservado, olvidos no severos y beneficio con claves.

Y

Deterioro desde un nivel previo de funcionamiento más alto, que interfiere con actividades sociales y ocupacionales complejas (ejecutivas), y que no se debe únicamente a los efectos físicos de la enfermedad cerebrovascular.

B. Enfermedad Cerebrovascular que incluye:

Evidencia de Enfermedad Cerebrovascular significativa en estudios por imágenes cerebrales.

Y

Presencia o historia de signos neurológicos consistentes con Enfermedad Cerebrovascular Subcortical (como hemiparesia, debilidad facial de tipo central, signo de Babinski, déficit sensitivo, disartria, trastornos en la marcha, signos extrapiramidales).

II – Características clínicas que apoyan el diagnóstico de DVSI:

- a. Episodios de compromiso leve de la neurona motora superior como pronación, asimetría de reflejos, incoordinación.
- b. Presencia temprana de trastornos en la marcha (marcha a pequeños pasos, magnética, apraxia-atáxica o parkinsoniana).
- c. Historia de inestabilidad y caídas frecuentes, no provocadas.
- d. Presencia temprana de aumento en la frecuencia urinaria, de urgencia miccional y de otros síntomas urinarios no explicados por alguna enfermedad urológica.
- e. Disartria, disfagia, signos extrapiramidales (hipokinesia, rigidez).
- f. Síntomas conductuales y psicológicos como depresión, cambios en la personalidad, incontinencia emocional y enlentecimiento psicomotor.

III - Características clínicas que hacen el diagnóstico de DVSI incierto o poco probable:

- a. Inicio temprano con déficit en la memoria y empeoramiento progresivo de la memoria y de otras funciones cognitivas como el lenguaje (afasia transcortical sensitiva), habilidades motoras (apraxia) y percepción (agnosia), en ausencia de las lesiones focales correspondientes en estudios por imágenes cerebrales.
- b. Ausencia de lesiones significativas atribuibles a Enfermedad Cerebrovascular en Tomografía Computada (TC) o Imágenes por Resonancia Magnética (IRM) cerebral.

- **Criterios en los estudios por imágenes cerebrales para Demencia Vasculare Subcortical Isquémica (DVSI).**

(adaptado de referencia 6).

A. Tomografía Computada (TC)

Lesiones extensas periventriculares y en sustancia blanca profunda: áreas simétricas parcheadas o difusas de baja atenuación (densidad intermedia entre sustancia blanca normal y el líquido cefalorraquídeo), con márgenes mal definidos que se extienden al centro semioval, **y** al menos un infarto lacunar.

Y

Ausencia de hemorragias, de infartos territoriales no lacunares corticales y/o cortico-subcorticales y de infartos en zonas limítrofes (Accidente cerebrovascular por enfermedad de grandes vasos). Sin signos de hidrocefalia a presión normal y/o de causas específicas de lesiones de sustancia blanca (Ej. Esclerosis múltiple, Sarcoidosis, Irradiación cerebral).

B. Imágenes por Resonancia Magnética (IRM)

Lesiones en sustancia blanca tipo Bin swanger: Hiperintensidades que se extienden dentro de la sustancia blanca periventricular y profunda; "caps" extendidas (> 10 mm. medidas paralelo a los ventrículos) o halo irregular (> 10 mm. con márgenes amplios e irregulares y que se extienden dentro de la sustancia blanca profunda) **y** presencia de hiperintensidades difusas confluentes (>25 mm., forma irregular) o cambios extensos en la sustancia blanca (hiperintensidad difusa sin lesiones focales) **y** laguna(s) en la sustancia gris profunda.

O

Casos lacunares: Múltiples lagunas (Ej. >5) en la sustancia gris profunda y al menos lesiones en sustancia blanca de intensidad moderada: "caps" extendidas o presencia de halo irregular o hiperintensidades difusas confluentes o cambios extensos en la sustancia blanca.

Y

Ausencia de hemorragias, de infartos territoriales no lacunares corticales y/o cortico-subcorticales y de infartos en zonas limítrofes, de signos de hidrocefalia a presión normal y de causas específicas de lesiones de sustancia blanca (Ej. Esclerosis múltiple, Sarcoidosis, Irradiación cerebral).

iii - ENCUESTA AL CUIDADOR.

Fecha:

Iniciales del evaluador:

Sede: 1 H. Fernandez 2 Ineba 3 Otros (aclarar)

DATOS DEL PACIENTE.		
Nombre:	Apellido:	
Fecha de nacimiento:		
Edad:	Escolaridad:	
Sexo: F – M		
Año de inicio de los síntomas:		
Años transcurridos desde el inicio:		
Año del diagnóstico de DVSI:		
Años transcurridos desde el diagnóstico DSVI:		
Puntaje MMSE:		
TTO: INHIB COLIN	SI NO CUAL	DOSIS
TTO: MEM	SI NO	DOSIS
TTO: ANTIAGREG	SI NO CUAL	DOSIS
TTO: COGNIT OTROS	SI NO CUAL	DOSIS
TTO: ANTIPSICOT	SI NO CUAL	DOSIS
TTO: ANTIDEPRE	SI NO CUAL	DOSIS
TTO: SEDANTES	SI NO CUAL	DOSIS
TTO: COND OTROS	SI NO CUAL	DOSIS
DATOS DEL CUIDADOR.		
Nombre:	Apellido:	
Fecha de nacimiento:		
Edad:	Escolaridad:	
Sexo: F – M		
Vínculo con el paciente:		
Vive con el paciente: SI – NO.		
Horas semanales aproximadas que comparte con el paciente:		
Bruto:		
> 28 hs. semanales: SI – NO.		
Puntaje Zarit:		
Bruto:		
1 Sin sobrecarga o con sobrecarga leve (puntaje obtenido 22 – 55): SI – NO.		
2 Sobrecarga intensa (puntaje obtenido 56 – 110): SI – NO.		
Voluntad de participación en PICF ficticio: 1 SI 2 NO.		

iv - Mini Mental State Examination: (adaptado de referencia 36).

MINI MENTAL STATE EXAMINATION:

Iniciales del paciente:

Iniciales del cuidador:

Número:

Fecha:

Iniciales del evaluador:

¿Qué fecha es hoy? Año (); Estación (); Mes (); Fecha (); Día ()

¿En qué lugar estamos? País (); Ciudad (); Calle (); Lugar (); Piso ()

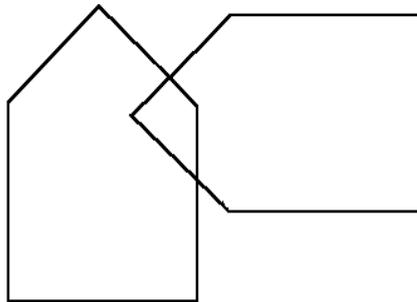
Fijación: Pelota, bandera, árbol

Atención: (sustr.7/ 100) 93 86 79 72 65..... ODNUM

Recuerdo:

Repetición: Denominación:.....

Comprensión: Lectura:



Copia.....

x

Frase.....

TOTAL MMSE :/30

CIERRE LOS OJOS

INVENTARIO DE ZARIT.

Iniciales del paciente:

Iniciales del cuidador:

Número:

Fecha:

Iniciales del evaluador:

INSTRUCCIONES: A continuación se presentan una lista de frases que reflejan cómo se sienten algunas personas cuando cuidan a otra persona. Después de leer cada frase, indique con qué frecuencia se siente usted de esa manera, escogiendo entre NUNCA, CASI NUNCA, A VECES, FRECUENTEMENTE y CASI SIEMPRE. No existen respuestas correctas o incorrectas.

Con qué frecuencia (rodee con un círculo la opción elegida)...

1. **¿Siente usted que su familiar/paciente solicita más ayuda de la que realmente necesita?**

NUNCA	CASI NUNCA	A VECES FRECUENTEMENTE	CASI SIEMPRE	SIEMPRE
1	2	3	4	5
2. **¿Siente usted que, a causa del tiempo que gasta con su familiar/paciente, ya no tiene tiempo suficiente para usted mismo?**

NUNCA	CASI NUNCA	A VECES FRECUENTEMENTE	CASI SIEMPRE	SIEMPRE
1	2	3	4	5
3. **¿Se siente estresada(o) al tener que cuidar a su familiar/paciente y tener además que atender otras responsabilidades? (Ej. : con su familia o en el trabajo)**

NUNCA	CASI NUNCA	A VECES FRECUENTEMENTE	CASI SIEMPRE	SIEMPRE
1	2	3	4	5
4. **¿Se siente avergonzada(o) por el comportamiento de su familiar/paciente?**

NUNCA	CASI NUNCA	A VECES FRECUENTEMENTE	CASI SIEMPRE	SIEMPRE
1	2	3	4	5
5. **¿Se siente irritada(o) cuando está cerca de su familiar/paciente?**

NUNCA	CASI NUNCA	A VECES FRECUENTEMENTE	CASI SIEMPRE	SIEMPRE
1	2	3	4	5
6. **¿Cree que la situación actual afecta a su relación con amigos u otros miembros de su familia de una forma negativa?**

NUNCA	CASI NUNCA	A VECES FRECUENTEMENTE	CASI SIEMPRE	SIEMPRE
1	2	3	4	5
7. **¿Siente temor por el futuro que le espera a su familiar/paciente?**

NUNCA	CASI NUNCA	A VECES FRECUENTEMENTE	CASI SIEMPRE	SIEMPRE
1	2	3	4	5
8. **¿Siente que su familiar/paciente depende de usted?**

NUNCA	CASI NUNCA	A VECES FRECUENTEMENTE	CASI SIEMPRE	SIEMPRE
1	2	3	4	5
9. **¿Se siente agotada(o) cuando tiene que estar junto a su familiar/paciente?**

NUNCA	CASI NUNCA	A VECES FRECUENTEMENTE	CASI SIEMPRE	SIEMPRE
1	2	3	4	5
10. **¿Siente que su salud se ha visto afectada por tener que cuidar a su familiar/paciente?**

NUNCA	CASI NUNCA	A VECES FRECUENTEMENTE	CASI SIEMPRE	SIEMPRE
1	2	3	4	5
11. **¿Siente que no tiene la vida privada que desearía a causa de su familiar/paciente?**

NUNCA	CASI NUNCA	A VECES FRECUENTEMENTE	CASI SIEMPRE	SIEMPRE
1	2	3	4	5
12. **¿Cree que sus relaciones sociales se han visto afectadas por tener que cuidar a su familiar /paciente?**

NUNCA	CASI NUNCA	A VECES FRECUENTEMENTE	CASI SIEMPRE	SIEMPRE
1	2	3	4	5
13. **(Solamente si el entrevistado vive con el paciente) ¿Se siente incómoda(o) para invitar amigos a casa, a causa de su familiar/paciente?**

NUNCA	CASI NUNCA	A VECES FRECUENTEMENTE	CASI SIEMPRE	SIEMPRE
1	2	3	4	5
14. **¿Cree que su familiar/paciente espera que usted le cuide, como si fuera la única persona con la que pudiera contar?**

NUNCA	CASI NUNCA	A VECES FRECUENTEMENTE	CASI SIEMPRE	SIEMPRE
1	2	3	4	5
15. **¿Cree usted que no dispone de dinero suficiente para cuidar de su familiar/paciente, además de sus otros gastos?**

	NUNCA 1	CASI NUNCA 2	A VECES FRECUENTEMENTE 3	CASI SIEMPRE 4	SIEMPRE 5
16. ¿Siente que no va a ser capaz de cuidar de su familiar/paciente durante mucho más tiempo?	NUNCA 1	CASI NUNCA 2	A VECES FRECUENTEMENTE 3	CASI SIEMPRE 4	SIEMPRE 5
17. ¿Siente que ha perdido el control sobre su vida desde que la enfermedad de su familiar/paciente se manifestó?	NUNCA 1	CASI NUNCA 2	A VECES FRECUENTEMENTE 3	CASI SIEMPRE 4	SIEMPRE 5
18. ¿Desearía poder encargar el cuidado de su familiar/paciente a otra persona?	NUNCA 1	CASI NUNCA 2	A VECES FRECUENTEMENTE 3	CASI SIEMPRE 4	SIEMPRE 5
19. ¿Se siente insegura(o) acerca de lo que debe hacer con su familiar/paciente?	NUNCA 1	CASI NUNCA 2	A VECES FRECUENTEMENTE 3	CASI SIEMPRE 4	SIEMPRE 5
20. ¿Siente que debería hacer más de lo que hace por su familiar/paciente?	NUNCA 1	CASI NUNCA 2	A VECES FRECUENTEMENTE 3	CASI SIEMPRE 4	SIEMPRE 5
21. ¿Cree que podría cuidar a su familiar/paciente mejor de lo que lo hace?	NUNCA 1	CASI NUNCA 2	A VECES FRECUENTEMENTE 3	CASI SIEMPRE 4	SIEMPRE 5
22. En general, ¿se siente muy sobrecargada(o) al tener que cuidar de su familiar/paciente?	NUNCA 1	CASI NUNCA 2	A VECES FRECUENTEMENTE 3	CASI SIEMPRE 4	SIEMPRE 5

PUNTAJE TOTAL:

vi – Protocolo ficticio:

PROTOCOLO FICTICIO.

Iniciales del paciente:

Iniciales del cuidador:

Número:

Fecha:

Iniciales del evaluador:

Protocolo ABC-123: *Un ensayo randomizado, doble ciego y controlado con placebo para estudiar la eficacia y la seguridad de VVV 123 en el tratamiento de los síntomas cognitivos y conductuales de los pacientes con Demencia Vasculat Subcortical Isquémica.*

Usted es el principal cuidador de (*nombre del/la paciente*), quien presenta un cuadro clínico de cambios en sus funciones mentales (memoria, atención, etc.) y en su conducta de causa vascular, llamado Demencia Vasculat.

¿Estaría usted dispuesto a participar en un estudio diseñado para estudiar el efecto y la tolerancia de una nueva molécula administrada por vía oral en el tratamiento de los síntomas que presenta (*nombre del/la paciente*) en relación a esta enfermedad?

Para una mejor evaluación de la eficacia y seguridad de la droga, llamada VVV 123, este estudio se controlaría con placebo (comprimido de aspecto idéntico al de la medicación del estudio que no contiene sustancia activa). Esto significa que la mitad de los pacientes recibirían el medicamento en estudio y la otra mitad placebo. La división en estos 2 grupos se realizaría al azar (como arrojar una moneda a cara o seca) mediante una computadora. Ni los pacientes o sus cuidadores ni los médicos tratantes estarían al tanto de que recibiría cada paciente, llamándose a este método doble ciego.

Imagínese que en estudios realizados en individuos sanos y con Demencia Vasculat, VVV 123 hubiese demostrado ser una droga relativamente segura incluso a altas dosis, presentando como reacciones adversas en comparación con las provocadas por el placebo sensación nauseosa (ganas de vomitar) transitoria (10% de los casos), dolores de cabeza leves de corta duración (5% de los casos), dolores musculares por inflamación de los músculos (5% de los casos) que pueden en ocasiones provocar un aumento en las enzimas de los músculos en la sangre (en ese caso se suspendería la participación del paciente en el estudio) e hinchazón en los tobillos (5% de los casos) habitualmente de grado leve, pero que de ser de un grado mayor también obligaría a suspender la participación del paciente en el estudio por riesgo de insuficiencia cardíaca (disminución en la función del corazón).

En relación a la eficacia, imagínese que en estudios llevados a cabo en pacientes con Demencia Vasculat, VVV 123 hubiese demostrado ser más eficaz que el placebo en mejorar funciones de memoria (mejoría del 10 % con respecto a placebo) y atención (mejoría del 5% con respecto a placebo) así como disminuir la falta de interés del paciente (mejoría del 5% con respecto a placebo) y sus síntomas depresivos (mejoría del 5% con respecto a placebo).

De acceder usted y (*nombre del/la paciente*) a participar en el estudio deberían concurrir a la visita una vez cada 15 días durante los primeros 2 meses y luego una vez por mes durante 6 meses (10 visitas en total). En cada visita, a la que (*nombre del/la paciente*) debería concurrir en ayunas acompañado por usted, se le extraería a (*nombre del/la paciente*) una muestra de sangre venosa para su análisis y se le realizaría un electrocardiograma y un examen físico completo, y se administrarían diferentes cuestionarios a usted y a (*nombre del/la paciente*). Cada visita duraría aproximadamente 3 horas. El medicamento del estudio se le entregaría de manera gratuita, y (*nombre del/la paciente*) debería tomar 1 comprimido por la mañana todos los días. Usted y (*nombre del/la paciente*) podrían abandonar el estudio en cualquier momento, sin tener que justificar su decisión. Luego de finalizado este estudio se les plantearía la posibilidad de ingresar en otro estudio por 12 meses adicionales en el que todos los pacientes recibirían la medicación VVV 123, es decir sin un grupo de pacientes que reciba placebo.

¿Le interesaría a usted participar en este estudio? **SI – NO.**

¿Tiene alguna pregunta?