

SOBREUTILITZACIÓ D'ANTIPSIKÒTICS EN L'AGITACIÓ I LA DEMÈNCIA EN PACIENTS D'EDAT AVANÇADA

Salvador Altimir Losada

Coordinador UFISS de Geriatria
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

Marlene Álvarez Martins

Servei de Farmàcia
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

Eva Montané i Esteva

Servei de Farmacologia Clínica
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

Resum

Els símptomes neuropsiquiàtrics poden aparèixer fins a un 90% dels pacients amb demència i s'han associat amb l'empitjorament de la qualitat de vida del pacient i dels cuidadors, i amb la institucionalització precoç. Sovint les manifestacions conductuals són de curta durada i es pot identificar un factor desencadenant, de manera que es poden prevenir i tractar sense medicació.

A l'Estat espanyol, els antipsicòtics típics clorpromazina i haloperidol estan aprovats per al tractament de l'agitació psicomotriu i/o agressivitat en pacients geriàtrics, i la risperidona és l'únic antipsicòtic atípic aprovat per a l'agitació en pacients amb demència de moderada a greu. Les dades d'eficàcia dels assaigs clínics han mostrat superioritat de l'haloperidol comparat amb placebo en el control de l'agitació i la superioritat de la risperidona, l'olanzapina i l'aripirazole, comparats amb placebo en el control de l'agitació, tot i que la mesura de l'efecte va ser petita i la durada de la majoria dels estudis curta.

S'ha estimat que més de la meitat de les prescripcions d'antipsicòtics en aquesta situació són inadequades, principalment a causa de durades de tractament massa llargues. Les dades de consum d'antipsicòtics a Catalunya entre el 2008 i el 2013 mostren un augment global en tots els grups d'edat i són els majors de 65 anys el segon grup amb més consum.

Preocupa especialment el perfil d'efectes adversos d'aquests fàrmacs, ja que s'han relacionat amb un augment del risc d'accident cerebrovascular i de mort en pacients d'edat avançada amb demència. A més a més, els neurolèptics convencionals presenten efectes anticolinèrgics i extrapiramidals, especialment limitants en els pacients geriàtrics.

L'ús dels antipsicòtics s'ha de restringir a pacients que no responen a mesures no farmacològiques o quan els símptomes siguin molt disruptius i amb risc d'autolesió o de lesió a tercers. Es recomana reavaluar periòdicament la resposta al tractament i els efectes adversos per tal d'evitar-ne un ús massa perllongat.

Paraules clau: antipsicòtics, demència, agitació, pacients d'edat avançada.

Agitació i demència en la gent gran

Les demències afecten fonamentalment persones d'edat avançada. S'estima que només el 0,04% de les persones menors de 61 anys pateixen una demència. Però, a mesura que augmenta l'edat, la seva freqüència augmenta exponencialment. La prevalença de la demència es duplica cada cinc anys de vida i la incidència es triplica cada 10. En general, la prevalença de la síndrome demencial seria d'entre el 8% i el 12% per sobre dels 65 anys d'edat.¹

Els pacients amb malaltia d'Alzheimer i altres demències presenten una gran varietat de símptomes psiquiàtrics i de la conducta al llarg de la seva malaltia. La presència d'aquests símptomes pot ser molt disruptiva per al pacient i el seu entorn familiar i social. La International Psychogeriatric Association (IPA) els va definir com a "alteracions de la percepció, del contingut del pensament, de l'estat d'ànim o de la conducta que poden presentar les persones amb demència".

Es proposa dividir-los en símptomes conductuals i símptomes psicològics (taula 1). S'estima que els pa-

Taula 1. Síntomes conductuals i psicològics de la demència

Síntomes conductuals	Síntomes psicològics
Alteracions de l'activitat	Alteracions afectives
Comportament motriu aberrant	Ansietat
Agitació	Eufòria
Caminar incessant	Irritabilitat
Inquietud	Labilitat emocional
Actitud inapropiada	Desinhibició
Apatia	Deliris
Alteracions verbals	Fabulacions
Alteracions físiques	Al·lucinacions
Trastorns de la conducta alimentària	
Alteracions del son	

cients amb demència presenten un 40% més d'alteracions conductuals i psiquiàtriques que la resta de la població. Els diferents estudis aporten resultats molt heterogenis. En general, la incidència seria del 21%-88% en malalts que viuen a la comunitat i del 39%-90% en pacients institucionalitzats.²

El procés fisiopatològic de les alteracions conductuals i psicològiques és molt complex. Diferents estudis associen alguns símptomes amb alteracions estructurals específiques de l'escorça cerebral i amb desequilibris en diferents neurotransmissors com l'acetilcolina, la dopamina i la serotonina.

La classificació de cada símptoma individual no és senzilla atès que, sovint, el pacient expressa conductes que corresponen a l'alteració de diferents àrees cerebrals. D'altra banda, s'ha tendit a cercar un paral·lelisme entre els símptomes que presenten les persones amb demència i els que apareixen en altres malalties mentals i s'infravalora l'impacte sobre l'individu de les lesions específiques i el dany cerebral que és, en definitiva, el que condiciona el procés demencial.

Els símptomes psicòtics són, fonamentalment, idees delirants i al·lucinacions. S'estima que el 50% dels pacients amb malaltia d'Alzheimer en fase avançada presenten al·lucinacions i idees delirants. Els deliris més freqüents són de tipus paranoide (especialment de perjudici), els relacionats amb esdeveniments del propi domicili (que el pacient no identifica com a tal i desitja anar a una altra casa, normalment la de la infància o joventut), deliris d'abandonament i zelotípies. Les al·lucinacions més prevalents són de tipus visual (veuen persones), però també poden ser auditives, gustatives, olfàctories i tàctils.

La presència de símptomes psicòtics varia segons el tipus de demència. Així, en la malaltia de cossos de Lewy, les al·lucinacions es presentarien en el 80% dels pacients; en la malaltia d'Alzheimer en un 23%, i en la demència vascular en un 15%. Els deliris de perjudici són més freqüents en la demència vascular (35%) que en la malaltia d'Alzheimer (25%) i la demència frontotemporal (10%).³

Existeixen diferents instruments estandarditzats per avaluar la psicopatologia associada a la demència. Lamentablement, no es disposa d'instruments validats per valorar exclusivament els trastorns psicòtics. La majoria d'escala avaluen un ampli espectre de trastorns no cognitius. Al nostre entorn, la més utilitzada i recomanada és *the neuropsychiatry inventory* (NPI)⁴ en la seva versió validada en llengua castellana.⁵ L'NPI avalua un ampli espectre de conductes: deliris, al·lucinacions, depressió, ansietat, agitació, eufòria, apatia, irritabilitat, desinhibició, conducta motora anòmla, trastorns del son i trastorns de la conducta alimentària. Es basa en una entrevista estructurada que es realitza al cuidador. Valora la freqüència i la gravetat de cada símptoma.

Sovint, els símptomes conductuals i psicològics de la demència, com l'agressió o l'agitació, es poden prevenir o tractar sense medicació. Tot i així, als pacients amb demència se'ls prescriu antipsicòtics com a primera opció i s'ha estimat que més de la meitat d'aquestes prescripcions són inadequades, principalment per durades del tractament massa llargues.^{6,7}

Tractament no farmacològic

El tractament de les persones que pateixen una demència es basa en la intervenció sobre quatre àrees fonamentals: cognició, conducta, funcionalitat i entorn social. Qualsevol tipus d'intervenció ha de tenir present l'impacte en cadascuna d'aquestes àrees. És necessari un abordatge integral, coordinat i continuat en el temps i en l'assistència.

En relació amb els símptomes psicològics i conductuals, la intervenció no farmacològica ha de ser prioritària i mantinguda encara que es faci conjuntament amb el tractament farmacològic. Això és especialment important en els símptomes de tipus conductual en els quals el tractament farmacològic acostuma a ser molt poc efectiu llevat d'afavorir la sedació.

Cal tenir en compte, també, que sovint alguns símptomes psicòtics són poc disruptius per al pacient tot

i que sí afectin a l'entorn familiar. En aquests casos, la informació sobre la naturalesa del símptoma afavoreix la comprensió per part del familiar que els pot assumir i fan innecessàries les mesures farmacològiques.

Les possibilitats d'intervenció són múltiples, però estan poc estandarditzades. S'han desenvolupat diferents estratègies per afavorir l'orientació en la realitat i disminuir l'ansietat que pateix el malalt per no entendre la situació on es troba.

Es recomanen tractaments sobre el mateix pacient: orientació en la realitat, estimulació cognitiva, tècniques de reminiscència, musicoteràpia, activitat física i ocupacional. I, també, dirigides al cuidador: programes d'ajuda mútua, educació i programes d'ingrés temporal (vegeu Programa Respir <http://www.diba.cat/web/benestar/centres/respir/rgg>).

Sovint, les manifestacions conductuals són de curta durada i es pot identificar un esdeveniment desencadenant. En aquestes ocasions, l'acompanyament emocional i distreure al pacient de la idea que genera angoixa acostuma a ser el més indicat i, moltes vegades, l'única intervenció veritablement eficaç.

El fet de generar rutines assumibles pel pacient i que li permetin l'ocupació activa del temps, és una recomanació universal en l'atenció de les persones que pateixen una demència.

Sobreús dels antipsicòtics

Tradicionalment, els antipsicòtics es restringien per a un grup de malalts que presentaven malaltia mental greu. Però amb l'aparició dels nous antipsicòtics, hi va haver una ampliació del seu ús a la població

general, promogut per la menor incidència d'efectes extrapiramidals (vegeu BIT http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Butlletins/Butlleti_Informacio_Terapeutica/Documents/Arxiu/BIT_v18_n02.pdf).

Les indicacions aprovades en general per als antipsicòtics clàssics o de primera generació són les esquizofrènies, les alteracions psicòtiques, el trastorn bipolar i l'agitació en els pacients amb demència. Dels nous antipsicòtics, de segona generació o atípics, l'únic que té la indicació aprovada per als pacients amb demència és la risperidona, i s'ha de restringir a pacients que no responen a mesures no farmacològiques o quan hi ha risc d'autolesió o de lesió a tercers, i durant períodes no superiors a 6 setmanes.⁸ (Taula 2).

Durant la primera dècada de la introducció al mercat dels antipsicòtics atípics, que va ser a mitjans dels anys 90, es va observar en diferents països un gran increment en el seu ús, que també era manifest en els diferents grups d'edat, fins i tot en nens.¹¹ Tanmateix, s'han detectat altres usos no aprovats (*off label*) dels antipsicòtics atípics que inclouen els trastorns afectius o conductuals en nens i el trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat.¹¹

Aquest sobreús d'antipsicòtics en pacients amb demència es posa de manifest amb dades de prevalença que arriben fins al 48% segons els estudis realitzats en diferents països europeus.^{6,12,13} Dades de Catalunya indiquen una prevalença del 45%.^{14,15} També s'han observat prescripcions inadequades respecte a la durada del tractament. El 72% de malalts amb demència en unitats d'atenció especialitzada de Suècia van rebre antipsicòtics durant almenys 6 mesos, el 57% dels pacients amb la mateixa dosi.⁶ Dels pacients atesos en serveis de salut mental del Regne Unit, el 20% va rebre antipsicòtics entre 6-12 mesos i el 42% durant més d'un any.⁷ A més a més,

Taula 2. Característiques dels antipsicòtics indicats en l'agitació/agressió en pacients amb demència ^{8,9,10}

	Antipsicòtics	Indicacions segons fitxa tècnica	Dosis
Típics	Fenotiazines Clorpromazina	Estats d'agitació psicomotriu: síndromes confusionals, processos psicogeriatrics, etc.	No discrimina la dosi en funció de la indicació ni l'edat. -IM/PIV: 25-50 mg diverses vegades al dia, màxim 150 mg/dia. -VO: Dosi inicial 25-50 mg/dia. Augmentar progressivament fins a 75-150 mg/dia repartits en tres preses. Dosi màxima 300 mg/dia.
	Butirofenones Haloperidol	Tractament de l'agitació psicomotriu en demència. Agitació, agressivitat i conductes d'evitació en pacients geriàtrics.	En pacients d'edat avançada: Fase aguda: 2,5-5 mg via IM. Fase crònica: 0,25-0,5 mg VO tres vegades al dia. Ajustar en funció de la resposta. Dosi màxima 2-3 mg tres vegades al dia.
Atípics	Risperidona	Tractament a curt termini (fins a 6 setmanes) de l'agressió persistent que pot aparèixer en pacients amb demència tipus Alzheimer de moderada a greu que no respon a altres mesures no farmacològiques i quan hi ha un risc de dany per a ells mateixos o per als altres.	Dosi inicial: 0,25 mg VO dues vegades al dia. Es pot ajustar individualment amb increments de 0,25 mg dues vegades al dia cada dos dies. Es poden utilitzar fins a 2 mg al dia repartits en dues preses.

IM: intramuscular; PIV: perfusió intravenosa; VO: via oral; IV: via intravenosa.

únicament el 39% dels pacients complien els criteris de tractament definits en les guies sueques.⁶

La probabilitat de rebre un antipsicòtic en pacients amb demència és entre 6-7 vegades més alta que en els pacients sense demència.^{12,16} Altres factors relacionats amb un increment en la prescripció d'antipsicòtics són l'edat, el sexe femení, el grau de dependència i la institucionalització.¹² Un estudi francès ha avaluat l'impacte de les alertes emeses pels sistemes de salut en la prescripció d'antipsicòtics en la gent d'edat avançada i/o demència, i si bé s'observa una tendència cap a la disminució discreta de l'ús d'antipsicòtics en els darrers anys, aquesta davallada no s'ha relacionat temporalment amb les alertes.¹⁷

En diferents països europeus els antipsicòtics que més freqüentment es prescriuen en pacients amb demència són la risperidona i la quetiapina, molt per sobre de l'haloperidol.^{7,12,15} Les indicacions més freqüents són l'agitació, l'agressió i els símptomes psicòtics.^{7,18} S'ha suggerit que la prescripció de dosis baixes de quetiapina (25 mg) en aquesta població seria per l'efecte sedant.¹³ Destaca que el 10% de pacients d'un estudi suec van rebre més d'un antipsicòtic alhora.⁶

A Catalunya, en l'anàlisi de prescripció farmacèutica del Servei Català de la Salut, diferents antipsicòtics (com risperidona, aripirazol, quetiapina, paliperidona i olanzapina) formen part dels principis actius amb major participació sobre l'import líquid, i tots ells representen el 7% de la facturació total. L'evolució de la prescripció d'antipsicòtics a Catalunya entre el període 2008 i 2013 mostra una tendència creixent en el consum total en DDD (dosi diària definida) en tots els grups d'edat (figura 1). En el 2013 es va observar un augment del 4,4% respecte al 2012 en els pacients majors de 65 anys (figura 2) (dades cedides pel Departament de Salut).

Fàrmacs antipsicòtics

La seva eficàcia i el seu perfil d'efectes adversos estan relacionats, sobretot, amb l'efecte antagonista de receptors dopaminèrgics, així com pel seu efecte bloquejant sobre receptors d'acetilcolina, noradrenalina, histamina i serotonina. Els antipsicòtics típics són principalment antagonistes del receptor dopaminèrgic D2 dosidependents i els antipsicòtics atípics són també antagonistes del receptor 5HT_{2A} serotoninèrgic.¹⁹

Eficàcia dels fàrmacs antipsicòtics

1) Antipsicòtics típics comparats amb placebo

En dues metanàlisis de 7 assaigs clínics cadascuna la proporció de pacients que van mostrar qualsevol tipus de millora en els símptomes conductuals segons l'avaluació clínica va ser significativament

superior, encara que modesta, en el grup dels antipsicòtics atípics (clorpromazina, trifluoperazina, acetofenazina, haloperidol, tiotixè, loxapina i tioridazina) comparat amb placebo (59% vs. 41%²⁰ i 61% vs. 34%²¹). La durada dels tractaments va ser d'entre 3 i 12 setmanes i les dosis entre 0,06 i 1,2 DDD. En cap de les dues metanàlisis es va observar una relació dosi-resposta.

En una revisió Cochrane de 5 assaigs clínics l'haloperidol (dosis entre 0,25-6 mg/dia) es va mostrar superior al placebo en el control de l'agressió mesurada amb diferents subescales d'agressió (*standardize mean difference* [SMD] -0,31 IC 95% -0,49 – 0,13 p = 0,0006), però no va ser superior en el control de la agitació mesurada amb diferents escales (SMD -0,12 IC 95% -0,33 – 0,08 p = 0,24).²² (L'SMD s'utilitza per poder agrupar un mateix efecte mesurat amb diferents escales).

2) Comparació entre antipsicòtics típics

La comparació de tioridazina i haloperidol amb altres neuroleptics (clorpromazina, tiotixè, piperacetazina, loxapina, zuclopentixol i trifluoperazina) en dues metanàlisis de 6 assaigs clínics cadascuna, que avaluaven la proporció de pacients que mostraven qualsevol tipus de millora clínica en els símptomes conductuals, no va mostrar superioritat de cap dels antipsicòtics. La durada del tractament va ser d'entre 2 i 12 setmanes. No es va evidenciar una relació directament proporcional de dosi-resposta.^{20,21}

3) Antipsicòtics atípics comparats amb placebo, amb antipsicòtics típics i amb altres antipsicòtics atípics

Els efectes sobre l'agitació avaluats en la metanàlisi de 17 assaigs clínics i mesurats amb diferents subescales d'agitació per als grups tractats amb olanzapina, risperidona i aripirazole van ser superiors a placebo, tot i que la mesura de l'efecte, que era d'aproximadament del 20%, es va considerar petita. En canvi, els grups tractats amb quetiapina no van mostrar diferències significatives respecte al placebo.²³

La comparació d'antipsicòtics atípics (olanzapina, quetiapina i risperidona) amb haloperidol i la comparació entre antipsicòtics atípics (olanzapina o quetiapina amb risperidona), en 4 i 3 assaigs clínics, respectivament, tampoc va trobar diferències significatives.²³

La majoria dels assaigs clínics es van realitzar en residències i hospitals amb un període de tractament d'entre 5 i 12 setmanes i amb dosis variables d'antipsicòtics. Atès l'ampli ventall de dosis utilitzat, és difícil determinar les dosis mínimes considerades eficaces. En els assaigs clínics que comparaven diferents dosis d'un mateix fàrmac (aripirazole, quetiapina, olanzapina i risperidona) es va observar una tendència cap a una major eficàcia a dosis més altes, però no va ser estadísticament significativa.²³

Taula 3. Risc comparatiu dels efectes adversos d'alguns antipsicòtics²⁷

Efecte advers	Antipsicòtics típics		Antipsicòtics atípics					
	Baixa potència ¹	Alta potència ²	Aripiprazole	Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona	Ziprasidona
Efectes anticolinèrgics	+++	+	0	+++	+	+	0	0
Síntomes extrapiramidals	+	+++	+	0	+	0	++	+
SNM	+	++	+	+	+	+	+	+
Hipotensió ortostàtica	+++	+	+	+++	+	++	++	+
Augment de l'interval QT	++ \$	+	+	+	+	+	+	++
Sedació	+++	+	+	+++	++	++	+	+

La potència es refereix al bloqueig del receptor dopaminèrgic D2: ¹Clorpromazina, tioridazina. ² Flufenazina, haloperidol, trifluoperazina. Risc: +++= alt, ++=moderat,+=baix,0=rar. SNM: síndrome neuroleptica maligna. \$: la tioridazina, individualment, és la que té major risc de prolongar l'interval QT. En 2005 el laboratori fabricant de tioridazina (Meleril®) va sol·licitar a l'AEMPS la suspensió de la comercialització a causa d'aquest risc, el risc d'arítmies cardíaques i de mort sobtada.

Taula 4. Alertes de seguretat dels antipsicòtics²⁹⁻³³

Agència reguladora / Any	Alerta	Dades provinents de	Observacions
Agència de Salut Pública del Canadà 2002 ²⁹	Associació de la risperidona amb l'augment d'ACV i mort.	4 AC de risperidona vs. placebo.	29 casos d'ACV i 4 morts en el grup de risperidona (n = 764) vs. 7 casos d'ACV i 1 mort en el grup placebo (n = 466).
AEMPS 2004 ³⁰	Risc d'ACV en el grup de risperidona (RR = 3 IC 95% 1,3-7,5) i olanzapina (1,3% vs. 0,4% p = 0,043) vs. placebo. Augment de la mortalitat en el grup d'olanzapina vs. placebo (3,5% vs. 1,5% p = 0,024).	AC de risperidona i olanzapina vs. placebo.	El risc d'ACV en el grup d'olanzapina va ser major en pacients > 75 anys i els diagnosticats de demència de tipus vascular o mixta.
FDA 2005 ³¹	Augment d'1,6-1,7 vegades de la mortalitat en el grup de tractament.	17 AC d'AA (olanzapina, risperidona, quetiapina i aripiprazole) vs. placebo.	La majoria de les morts van ser degudes a efectes cardíacs (p. ex. insuficiència cardíaca i mort sobtada) o infeccions (principalment, pneumònia).
FDA i AEMPS 2008 ^{32,33}	Risc de mortalitat associat a l'ús d'antipsicòtics clàssics en pacients grans amb demència.	Estudis observacionals de cohorts.	Tot i les limitacions inherents a aquest tipus d'estudi es conclou que existeix un augment del risc, sense poder arribar a una conclusió sobre la magnitud, si és superior a l'observat amb els antipsicòtics atípics o si hi ha diferències entre els antipsicòtics del mateix grup farmacològic.

ACV: accident cerebrovascular; AC: assaigs clínics; AA: antipsicòtics atípics; FDA: US Food and Drug Administration; AEMPS: Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris.

No s'han identificat assaigs clínics que avaluessin l'eficàcia d'asenapina, ziprasidona, clozapina, amisulprida ni paliperidona en pacients amb agitació i demència. En un estudi obert de 18 pacients ambulatoris amb malaltia d'Alzheimer es va observar una milloria dels símptomes conductuals segons l'NPI, especialment l'agitació, després de 12 setmanes de tractament amb amisulprida 200 mg/dia.²⁴ La clozapina va millorar l'agitació refractària a tractament previ en un estudi retrospectiu de 16 pacients amb demència ingressats en una unitat de psicogeriatría,²⁵ però s'ha de tenir en compte que requereix monitoratge atès el risc d'agranulocitosi.¹⁹

Efectes adversos dels antipsicòtics

Els efectes adversos més freqüents són els símptomes extrapiramidals, sedació, discinèsia tardana, alteracions de la marxa i caigudes, efectes anticolinèrgics i prolongació de l'interval QT.²⁶ Els riscos comparatius

dels efectes adversos d'alguns antipsicòtics es mostren a la taula ^{3,27} L'antagonisme dels receptors D2 és el responsable dels efectes adversos extrapiramidals que apareixen en més del 50% de la gent d'edat avançada. Els antipsicòtics atípics, en principi, tenen menor risc d'efectes extrapiramidals, ja que ocupen transitòriament els receptors D2 i es dissocien ràpidament permetent una transmissió dopaminèrgica normal. A més a més, en bloquejar també els receptors serotoninèrgics 5HT2 es produeix un balanç dels efectes de serotonina i dopamina.²⁸ És per això, que inicialment els antipsicòtics de segona generació representaven una opció amb un perfil d'efectes adversos millor.

Però, entre els anys 2002 i 2008, les agències reguladores de medicaments van emetre diverses alertes²⁹⁻³³ relacionades amb la seguretat d'aquests fàrmacs en el tractament de pacients d'edat avançada amb demència, que s'han traduït en advertències en les respectives fitxes tècniques (taula 4).

Els resultats de la metanàlisi de 17 assaigs clínics de l'FDA³¹ són coincidents amb els d'una metanàlisi que va incloure 15 assaigs clínics controlats amb placebo que avaluaven olanzapina, risperidona, quetiapina i aripiprazole i que va mostrar un OR global d'1,54 (IC 95% 1,06–2,23 p = 0,02) de mort en el grup de tractament.³⁴

Les dades agrupades d'alguns efectes adversos provinents dels assaigs clínics d'antipsicòtics atípics (aripiprazole, olanzapina, quetiapina, risperidona) controlats amb placebo en pacients amb demència (edat mitjana 81,5 anys) es mostren a la taula 5.²³

A causa de la preocupació que generen els greus efectes adversos, inclosos la mort i els esdeveniments cardiovasculars en aquests pacients, s'hauria de considerar la possibilitat de limitar la durada de tractament. L'any 2006 es va publicar la guia del *National Institute for Health and Clinical Excellence* sobre l'ús d'antipsicòtics en pacients amb demència i psicosis o agitació, que els desaconsella, excepte en els casos greus que causin alteracions significatives. Es menciona que cal informar als malalts i/o tutors dels possibles beneficis i riscos del tractament amb antipsicòtics i que s'ha de limitar en el temps.³⁵ En

aquesta línia, l'any 2009 el Govern britànic va emprendre mesures per disminuir-ne l'ús.³⁶

Una revisió Cochrane que va incloure 9 assaigs clínics que avaluaven pacients ambulatoris o en residències amb demència, majors de 65 anys i amb tractament crònic d'antipsicòtics (superior a tres mesos) suggereix que en molts pacients es podria suspendre el tractament sense efectes perjudicials en la conducta. Però, els pacients amb agitació o psicosis que havien respost al tractament previ van tenir major risc de recaiguda o requeien abans i els pacients amb símptomes neuropsiquiàtrics inicials més greus (NPI > 14) es podrien beneficiar del manteniment del tractament.³⁷

Precaucions en l'ús d'antipsicòtics

L'ús d'antipsicòtics en pacients d'edat avançada es complica per la presència de comorbiditats i els tractaments farmacològics concomitants.

Abans d'iniciar el tractament amb antipsicòtics es recomana avaluar la presència de malaltia cardiovascu-

Taula 5. Comparació dels efectes adversos dels antipsicòtics atípics²³

Efecte advers	Fàrmac	Placebo			Antipsicòtic atípic		OR agrupat (IC 95%)	NNH
		Nombre d' AACC	Nombre d'EA	Mostra	Nombre d'EA	Mostra		
ACV	Aripiprazole	3	2	253	2	340	0,70 (0,05-10,48)	NC
	Olanzapina	2	4	232	6	278	1,46 (0,33-7,44)	NC
	Quetiapina	2	6	241	3	185	0,65 (0,10-3,08)	NC
	Risperidona	4	8	753	24	1099	3,12 (1,32-8,21)	53
Esdeveniment cardiovasculara	Aripiprazole	1	12	121	42	366	1,18 (0,58-2,55)	NC
	Olanzapina	5	9	440	40	778	2,33 (1,08-5,61)	48
	Quetiapina	3	15	254	29	355	1,08 (0,53-2,30)	NC
	Risperidona	6	34	1010	119	1757	2,08 (1,38-3,22)	34
Sedació	Aripiprazole	4	22	374	116	706	2,62 (1,57-4,54)	16
	Olanzapina	5	25	440	158	778	4,58 (2,87-7,55)	9
	Quetiapina	4	18	353	84	446	5,16 (2,93-9,51)	8
	Risperidona	6	102	922	265	1260	2,33 (1,79-3,05)	10
Símptomes extrapiramidals	Aripiprazole	4	16	374	39	706	1,29 (0,68-2,57)	16
	Olanzapina	1	2	142	18	100	15,21 (3,50-138,55)	10
	Quetiapina	3	9	254	18	355	1,15 (0,46-3,08)	NC
	Risperidona	5	31	916	130	1561	3,00 (1,96-4,70)	20
Fatiga	Aripiprazole	3	11	272	47	600	2,44 (1,19, 5,43)	22
	Olanzapina	3	9	326	36	482	2,37 (1,08, 5,75)	34
	Quetiapina	2	5	234	25	335	2,92 (1,03, 10,26)	34
	Risperidona	2	4	236	20	281	3,56 (1,13, 14,96)	34
Símptomes urinaris	Aripiprazole	3	44	348	115	603	1,37 (0,92-2,09)	NC
	Olanzapina	1	1	94	19	204	9,51 (1,47-401,07)	36
	Quetiapina	2	12	191	44	332	2,37 (1,16-5,15)	16
	Risperidona	4	71	665	164	1060	1,55 (1,13-2,13)	21
Augment de pes o gana	Aripiprazole	2	10	223	23	472	1,02 (0,44, 2,49)	NC
	Olanzapina	3	6	326	34	482	4,69 (1,87, 14,14)	24
	Quetiapina	1	4	142	5	94	1,93 (0,40, 10,01)	NC
	Risperidona	2	5	236	14	281	3,40 (1,08, 12,75)	24

^a Exclou ACV i inclou símptomes cardiovasculars, edema, vasodilatació.

AC: assaigs clínics; EA: efectes adversos; OR: *odds ratio*; IC: interval de confiança; NNH: nombre necessari per lesionar (en anglès, *number needed to harm*); ACV: accident cerebrovascular; NC: no calculat.

lar, disfunció hepàtica i/o renal, desequilibri electrolític, l'interval QT mitjançant un electrocardiograma i la història familiar de *torsade de pointes*.¹⁹ S'ha de tenir precaució en pacients amb fibril·lació atrial, hipertensió, diabetis i/o història d'accident cerebrovascular, especialment si estan mal controlats, ja que tenen un major risc de patir esdeveniments adversos cerebrovasculars.^{13,19}

Els fàrmacs inhibidors i inductors enzimàtics (fluoxetina, paroxetina, ciprofloxacina, fluconazole, itraconazole i eritromicina, com a inhibidors, o fenobarbital, fenitòina, rifampicina i carbamazepina, com a inductors) poden augmentar o disminuir les concentracions plasmàtiques dels antipsicòtics. L'augment de les concentracions incrementa el risc d'aparició d'efectes adversos.¹⁹

S'ha de tenir especial precaució amb l'administració concomitant d'antipsicòtics i fàrmacs que poden augmentar l'interval QT (com antiarítmics, antibiòtics macròlids, antidepressius tricíclics, entre d'altres).^{19,38} Els antipsicòtics poden augmentar l'efecte sedant dels depressors de l'SNC (benzodiazepines, hipnòtics i anestèsics) i dels antihistamínics.¹⁹

Recomanacions per al maneig de l'agitació en pacients d'edat avançada amb demència

A la figura 3 es mostra l'algoritme recomanat.³⁹

- Categoritzar adequadament els diferents símptomes per identificar-ne les causes i descartar les degudes a altres problemes orgànics o que siguin l'expressió del mateix dèficit cognitiu.
- Evitar l'ús de fàrmacs que puguin afavorir l'aparició d'agitació i/o delírium (com els anticolinèrgics, antidepressius tricíclics, benzodiazepines, opíoides, corticoides, fluorquinolones, antihistamínics H1 de primera generació i H2, agonistes dopaminèrgics i anticomicials)⁴⁰ i evitar la interrupció brusca de tractaments amb psicofàrmacs.
- Restringir l'ús d'antipsicòtics a pacients que no responen a mesures no farmacològiques o quan els símptomes siguin molt disruptius i amb risc d'autolesió o de lesió a tercers.
- Si s'ha d'iniciar tractament farmacològic, el neuroleptic d'elecció seria l'haloperidol, a dosis baixes que caldrà ajustar en funció de la resposta. La risperidona seria l'alternativa quan apareguin efectes extrapiramidals.
- Reavaluar el tractament i la seva efectivitat periòdicament i intentar limitar l'ús d'antipsicòtics durant períodes no superiors a 6 setmanes.

Aquestes recomanacions s'han realitzat en base a l'estat actual de coneixements i, en conseqüència,

poden variar en un futur si apareixen noves evidències científiques.

Bibliografia

1. Jorm AF, Jolley D. The incidence of dementia. A meta-analysis. *Neurology*. 1998;51: 728-33.
2. Finkel SI. New focus on behavioural and psychological signs and symptoms of dementia. *Int Psychogeriatr* 1997;8(S3): 215-6.
3. Bathgate D, Snowden JS. Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurol Scand*. 2001;103:367-77.
4. Cummings JL, Mega M. Neuropsychiatry Inventory. Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44:2308-14.
5. Villalta-Franch J, Lozano-Gallego M. Neuropsychiatry Inventory. Propiedades psicométricas de su adaptación al español. *Rev Neurol*. 1999;29(1):15-9.
6. Gustafsson M, Karlsson S, Lövheim H. Inappropriate long-term use of antipsychotic drugs is common among people with dementia living in specialized care units. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013;14:10.
7. Barnes TR, Banerjee S, Collins N, Treloar A, McIntyre SM, Paton C. Antipsychotics in dementia: prevalence and quality of antipsychotics drug prescribing in UK mental health services. *Br J Psychiatry* 2012; 201(3):221-6.
8. Fitxa tècnica Risperdal®. [Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62803/FT_62803.pdf. Consultada el 28.02.14]
9. Fitxa tècnica Largactil®. [Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/42934/FT_42934.pdf. Consultada el 28.02.14]
10. Fitxa tècnica Haloperidol Esteve®. [Disponible a: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58355/FT_58355.pdf. Consultada el 28.02.14]
11. Verdoux H, Tournier M, Bégaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121(1):4-10.
12. Schulze J, Glaeske G, van den Bussche H, Kadamkiewicz H, Koller D, Wiese B, Hoffmann F. Prescribing of antipsychotic drugs in patients with dementia: a comparison with age-matched and sex-matched non-demented controls. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(12):1308-16.
13. Anònim. Anyipsichotic overuse in dementia – is there a problema? NPS Medicineweise. 12 setembre 2013.
14. López-Pousa S1, Turró-Garriga O, Calvo-Perxas L, Carmona O, Gich J, Alsina E, Márquez F, Viñas M, Turbau J, Vilalta-Franch J, Roig AM, Garre-Olmo J. Consumption of pharmaceuticals in primary non-Alzheimer's degenerative dementias: a cross-sectional study by the Registry of Dementias of Girona (ReDeGi). *Drugs Aging*. 2012;29(9):733-40.
15. Fort I, Formiga F, Robles MJ, Regalado P, Rodríguez N, Barranco E. Alta prevalencia del consumo de neurolepticos en las personas ancianas con demencia. *Med Clin (Barc)* 2010;134(3):101-6.
16. Laitinen ML, Bell JS, Lavikainen P, Lönnroos E, Sulkava R, Hartikainen S. Nationwide study of antipsychotic use among community-dwelling persons with Alzheimer's disease in Finland. *Int Psychogeriatr*. 2011;23(10):1623-31.
17. Gallini A, Andrieu S, Donohue JM, Oumouhou N, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Trends in use of antipsychotics in elderly patients with dementia: Impact of national safety warnings. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(1):95-104.
18. Santos-García D et al. Análisis descriptivo de la prescripción de antipsicóticos atípicos de uso compasivo en el área sanitaria de Ferrol. *Neurologia* 2010; 25(5):300-8.
19. Gareri P, De Fazio P, Manfredi VG, De Sarro G. Use and safety of antipsychotics in behavioral disorders in elderly people with dementia. *J Clin Psychopharmacol*. 2014;34(1):109-23.
20. Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc*. 1990;38:553-63.
21. Lanctot KL, Best TS, Mittmann N, Liu BA, Oh PI, Einarson TR, Naranjo CA. Efficacy and safety of neuroleptics in behavioral disorders associated with dementia. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59(10): 550-61.
22. Lonergan E, Luxemburg J, Colford JM, Birks J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. Núm.:CD002852. DOI: 10.1002/14651858.CD002852.
23. Maglione M et al. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. *Comparative Effectiveness Review No. 43*. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS290-2007-10062-1.). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. Setembre 2011. [Disponible a: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm. Consultat el 28.02.2014]
24. Mauri M, Manciolli A, Rebecchi V, Corbetta S, Colombo C, Bono G. Amisulpride in the treatment of behavioural disturbances among patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2006;114(2):97-101 (abstract).
25. Lee HB, Hanner JA, Yokley JL, Appleby B, Hurowitz L, Lyketsos CG. Clozapine for treatment-resistant agitation in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2007;20(3):178-82.
26. Ballard C, Corbett A, Chitramohan R, Aarsland D. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer's disease: controversies and possible solutions. *Curr Opin Psychiatry*. 2009; 22:532-40.
27. Muench J, Hamer AM. Adverse Effects of Antipsychotic Medications. *Am Fam Physician*. 2010 Mar 1;81(5):617-22.
28. Gurevich A, Guller V, Berener YN, Tal S. Are atypical antipsychotics safer than typical antipsychotics for treating behavioural and psychological symptoms of dementia? *J Nutr Health Aging*. 2012;16(6):557-6.
29. Health Canada Therapeutic Products Directorate. Important Drug Safety Information: Risperdal warning letter. Octubre 2002. [Disponible a: <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2002/14720a-eng.php>. Consultat el 28.02.2014]
30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Notas Informativas sobre Comunicación de Riesgos para Profesionales Sanitarios. Notas Informativas 2004-3 y 2004-4. [Disponibles a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguiridad/2004/NI_2004-04_risperidona.htm, http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguiridad/2004/NI_2004-04_risperidona.htm]

aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-03_olanzapina-risperidona.htm. Consultades el 28.02.2014]

31. FDA Public Health Advisory. Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances. 4.11.2005. [Disponible a: (<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/drugsafetyinformationforhealthcareprofessionals/publichealthadvisories/ucm053171.htm>). Consultat el 28.02.2014]

32. FDA Information for healthcare professionals: conventional antipsychotics 6.16.2008. [Disponible a: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124830.htm>). Consultat el 28.02.2014]

33. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Notas Informativas sobre Comunicación de Riesgos para Profesionales Sanitarios. Nota Informativa 2008-19. [Disponible a: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/NI_2008-19_antipsicoticos.htm. Consultada el 28.02.2014]

34. 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; 294(15): 1934-43.

35. NICE clinical Guideline 42. Dementia: Supporting People with Dementia and their Carers in Health and Social Care, Nov 2006. [Disponible a: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg042niceguideline.pdf>. Consultat el 28.02.14]

36. Government takes action on reducing the use of antipsychotic drugs in dementia. [Disponible a: <http://www.npc.nhs.uk/rapidreview/?p=847>. Consultat el 28.02.2014]

37. Declerq et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 3. Art. Núm.:CD007726. DOI: 10.1002/14651858.CD007726.pub2.

38. Celaya MC, Martínez J. Medicamentos y prolongación del intervalo QT. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. Volumen 21, Núm. 1. gener-març 2013.

39. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia: A Review of the Evidence. JAMA 2005; 293(5):596-608.

40. Drugs that may cause psychiatric symptoms. Med Lett Drugs Ther 2008;50(1301-1302):100-3.

Figura 1. Evolució del consum total d'antipsicòtics en DDD

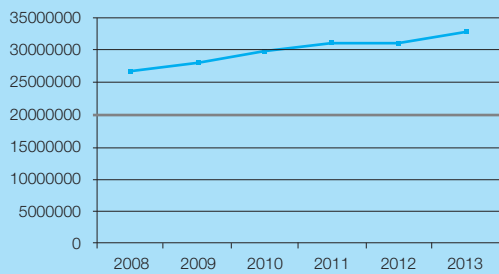


Figura 2. Evolució del consum d'antipsicòtics en > 65 anys en DDD

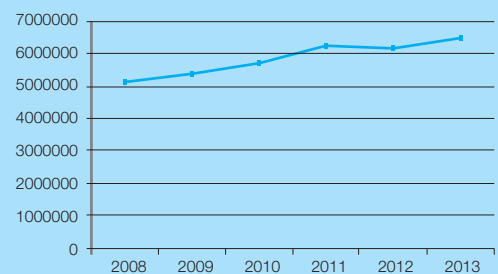
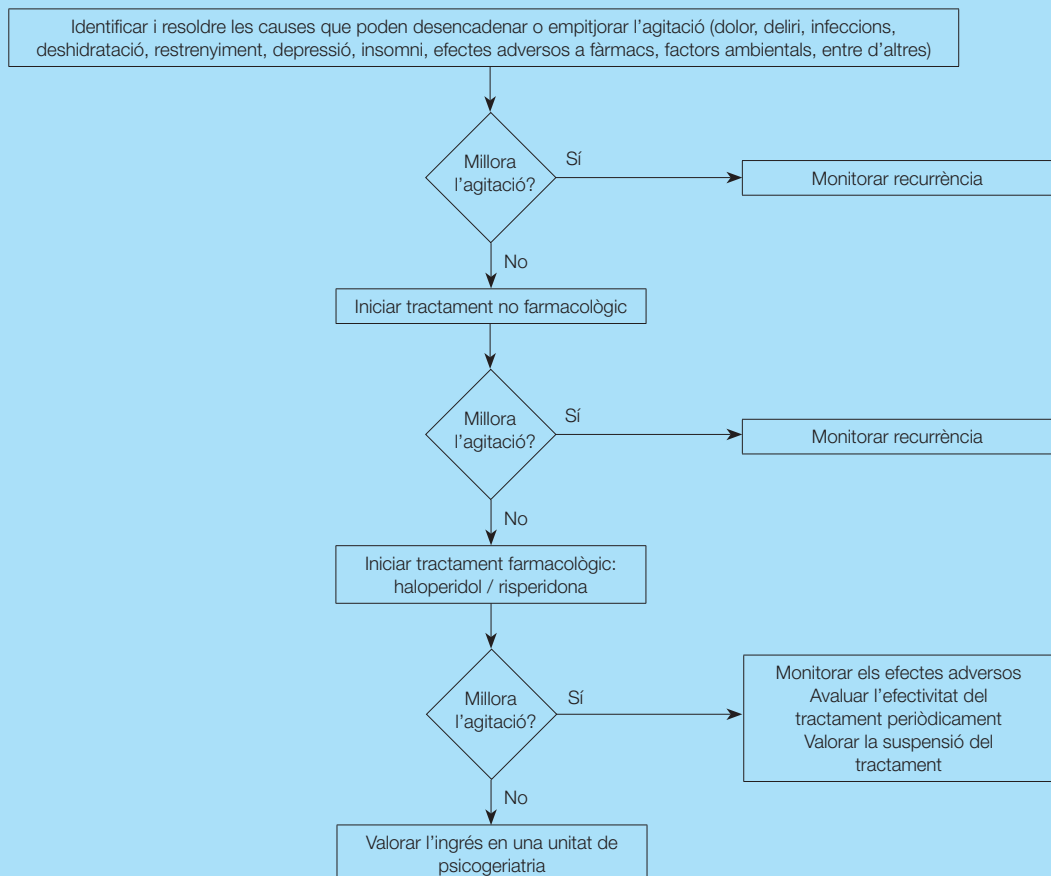


Figura 3. Algoritme per al maneig de l'agitació en pacients amb demència (modificat de ref. 39)



En un clic...

Harmonització farmacoterapèutica

- Ivabradina.** Tractament de la insuficiència cardíaca crònica associada al tractament estàndard incloent betablocadors o quan el tractament amb betablocadors està contraindicat o no es tolera. [Descarregar PDF](#)
- Febuxostat.** Tractament de la hiperuricèmia crònica en situacions en què ja s'ha produït dipòsit d'urats. [Descarregar PDF](#)
- Olmesartan/amlodipina/hidroclorotiazida.** Tractament de la hipertensió arterial essencial en pacients adults. [Descarregar PDF](#)
- Saxagliptina/metformina.** Tractament de la diabetis *mellitus* de tipus 2: en pacients no controlats amb metformina sola, quan ja reben tractament amb la combinació saxagliptina i metformina i en combinació amb insulina o sulfonilurea. [Descarregar PDF](#)
- Aclidini.** Tractament broncodilatador de manteniment en pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica. [Descarregar PDF](#)

Recomanacions, avaluacions i guies

- Antitèrmics en el tractament de la febre en població pediàtrica** (Recomanacions Essencial). [Enllaç](#)
- Oxigenoteràpia domiciliària en pacients sense insuficiència respiratòria** (Recomanacions Essencial). [Enllaç](#)
- Guia de pràctica clínica sobre l'atenció a les persones amb esclerosi múltiple** (Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya i Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya). [Descarregar PDF](#)
- Problemes de subministrament de suplementes de potassi per via oral** (CedimCat). [Descarregar PDF](#)

Seguretat en l'ús de medicaments

- Resum de la memòria d'activitats del Programa de prevenció d'errors de medicació - 2013 (*Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació*). [Descarregar PDF](#)
- Copalchi: risc d'hepatotoxicitat d'una planta medicinal d'ús en pacients diabètics • Inhibidors de la bomba de protons i dèficit de vitamina B12 • Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS • Altres informacions d'interès (*Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació*). [Descarregar PDF](#)

Data de redacció: **Febrer 2014**

En el proper número: **Insuficiència intestinal i absorció de fàrmacs.**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Francesc Brosa Llinares

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Núria Escoda, Cristina Espinosa, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, M^a José Gaspar, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madríguez, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Rosa Rebordosa Masip

Support tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Traversera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la **INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

