

SOBREUTILIZACIÓN DE ANTIPSICÓTICOS EN LA AGITACION Y LA DEMENCIA EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

Salvador Altimir Losada

Coordinador UFISS de Geriatria
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

Marlene Álvarez Martins

Servicio de Farmacia
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

Eva Montané i Esteva

Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

Resumen

Los síntomas neuropsiquiátricos pueden aparecer hasta en un 90% de los pacientes con demencia y se han asociado con el empeoramiento de la calidad de vida del paciente y de los cuidadores, y con la institucionalización precoz. A menudo las manifestaciones conductuales son de corta duración y se puede identificar un factor desencadenante, de forma que se pueden prevenir y tratar sin medicación.

En el Estado español, los antipsicóticos típicos clorpromazina y haloperidol están aprobados para el tratamiento de la agitación psicomotriz y/o agresividad en pacientes geriátricos, y la risperidona es el único antipsicótico atípico aprobado para la agresividad en pacientes con demencia de moderada a grave. Los datos de eficacia de los ensayos clínicos han mostrado superioridad del haloperidol comparado con placebo en el control de la agresividad y la superioridad de la risperidona, la olanzapina y el aripiprazole, comparados con placebo en el control de la agitación, a pesar de que la medida del efecto fue pequeña y la duración de la mayoría de los estudios corta.

Se ha estimado que más de la mitad de las prescripciones de antipsicóticos en esta situación son inadecuadas, principalmente debido a duraciones de tratamiento demasiado largas. Los datos de consumo de antipsicóticos en Cataluña entre el 2008 y el 2013 muestran un aumento global en todos los grupos de

edad y son los mayores de 65 años el segundo grupo con más consumo.

Preocupa especialmente el perfil de efectos adversos de estos fármacos, puesto que se han relacionado con un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular y de muerte en pacientes de edad avanzada con demencia. Además, los neurolépticos convencionales presentan efectos anticolinérgicos y extrapiramidales, especialmente limitantes en los pacientes geriátricos.

El uso de los antipsicóticos se tiene que restringir a pacientes que no responden a medidas no farmacológicas o cuando los síntomas sean muy disruptivos y con riesgo de autolesión o de lesión a terceros. Se recomienda reevaluar periódicamente la respuesta al tratamiento y los efectos adversos para evitar un uso demasiado prolongado.

Palabras clave: antipsicóticos, demencia, agitación, pacientes de edad avanzada.

Agitación y demencia en gente mayor

Las demencias afectan fundamentalmente personas de edad avanzada. Se estima que sólo el 0,04% de las personas menores de 61 años sufren una demencia. Pero, a medida que aumenta la edad, su frecuencia aumenta exponencialmente. La prevalencia de la demencia se duplica cada cinco años de vida y la incidencia se triplica cada 10. En general, la prevalencia del síndrome demencial sería de entre el 8% y el 12% por encima de los 65 años de edad.¹

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer y otras demencias presentan una gran variedad de síntomas psiquiátricos y de la conducta a lo largo de su enfermedad. La presencia de estos síntomas puede ser muy disruptiva para el paciente y su entorno familiar y social. La International Psychogeriatric Association (IPA) los definió como "alteraciones de la percepción, del contenido del pensamiento, del estado de ánimo o de la conducta que pueden presentar las personas con demencia".

Tabla 1. Síntomas conductuales y psicológicos de la demencia

Síntomas conductuales	Síntomas psicológicos
Alteraciones de la actividad	Alteraciones afectivas
Comportamiento motriz aberrante	Ansiedad
Agitación	Euforia
Andar incesante	Irritabilidad
Inquietud	Labilidad emocional
Actitud inapropiada	Desinhibición
Apatía	Deliros
Alteraciones verbales	Fabulaciones
Alteraciones físicas	Alucinaciones
Trastornos de la conducta alimentaria	
Alteraciones del sueño	

Se propone dividirlos en síntomas conductuales y síntomas psicológicos (tabla 1). Se estima que los pacientes con demencia presentan un 40% más de alteraciones conductuales y psiquiátricas que el resto de la población. Los diferentes estudios aportan resultados muy heterogéneos. En general, la incidencia sería del 21%- 88% en enfermos que viven a la comunidad y del 39%- 90% en pacientes institucionalizados.²

El proceso fisiopatológico de las alteraciones conductuales y psicológicas es muy complejo. Diferentes estudios asocian algunos síntomas con alteraciones estructurales específicas de la corteza cerebral y con desequilibrios en diferentes neurotransmisores como la acetilcolina, la dopamina y la serotonina.

La clasificación de cada síntoma individual no es sencilla dado que, a menudo, el paciente expresa conductas que corresponden a la alteración de diferentes áreas cerebrales. Por otro lado, se ha tendido a buscar un paralelismo entre los síntomas que presentan las personas con demencia y los que aparecen en otras enfermedades mentales y se infravalora el impacto sobre el individuo de las lesiones específicas y el daño cerebral que es, en definitiva, el que condiciona el proceso demencial.

Los síntomas psicóticos son, fundamentalmente, ideas delirantes y alucinaciones. Se estima que el 50% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer en fase avanzada presentan alucinaciones e ideas delirantes. Los delirios más frecuentes son de tipo paranoide (especialmente de perjuicio), los relacionados con acontecimientos del propio domicilio (que el paciente no identifica como tal y desea ir a otra casa, normalmente la de la infancia o juventud), delirios de abandono y zelotípias. Las alucinaciones más prevalentes son de tipo visual (ven personas), pero también pueden ser auditivas, gustativas, olfativas y táctiles.

La presencia de síntomas psicóticos varía según el tipo de demencia. Así, en la enfermedad de cuerpos de Lewy, las alucinaciones se presentarían en el 80% de los pacientes; en la enfermedad de Alzheimer en un 23%, y en la demencia vascular en un 15%. Los delirios de perjuicio son más frecuentes en la demencia vascular (35%) que en la enfermedad de Alzheimer (25%) y la demencia frontotemporal (10%).³

Existen diferentes instrumentos estandarizados para evaluar la psicopatología asociada en la demencia. Lamentablemente, no se dispone de instrumentos validados para valorar exclusivamente los trastornos psicóticos. La mayoría de escalas evalúan un amplio espectro de trastornos no cognitivos. En nuestro entorno, la más utilizada y recomendada es *the neuropsychiatry inventory (NPI)*⁴ en su versión validada en lengua castellana.⁵ El NPI evalúa un amplio espectro de conductas: delirios, alucinaciones, depresión, ansiedad, agitación, euforia, apatía, irritabilidad, desinhibición, conducta motora anómala, trastornos del sueño y trastornos de la conducta alimentaria. Se basa en una entrevista estructurada que se realiza al cuidador. Valora la frecuencia y la gravedad de cada síntoma.

A menudo, los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia, como la agresión o la agitación, se pueden prevenir o tratar sin medicación. Aún así, a los pacientes con demencia se les prescribe antipsicóticos como primera opción y se ha estimado que más de la mitad de estas prescripciones son inadecuadas, principalmente por duraciones del tratamiento demasiado largas.^{6,7}

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento de las personas que sufren una demencia se basa en la intervención sobre cuatro áreas fundamentales: cognición, conducta, funcionalidad y entorno social. Cualquier tipo de intervención tiene que tener presente el impacto en cada una de estas áreas. Es necesario un abordaje integral, coordinado y continuado en el tiempo y en la asistencia.

En relación con los síntomas psicológicos y conductuales, la intervención no farmacológica tiene que ser prioritaria y mantenida aunque se haga conjuntamente con el tratamiento farmacológico. Esto es especialmente importante en los síntomas de tipo conductual en los cuales el tratamiento farmacológico acostumbra a ser muy poco efectivo salvo favorecer la sedación.

Hay que tener en cuenta, también, que a menudo algunos síntomas psicóticos son poco disruptivos para

el paciente a pesar de que sí afectan al entorno familiar. En estos casos, la información sobre la naturaleza del síntoma favorece la comprensión por parte del familiar que los puede asumir y hacen innecesarias las medidas farmacológicas.

Las posibilidades de intervención son múltiples, pero están poco estandarizadas. Se han desarrollado diferentes estrategias para favorecer la orientación en la realidad y disminuir la ansiedad que sufre el enfermo para no entender la situación donde se encuentra.

Se recomiendan tratamientos sobre el mismo paciente: orientación en la realidad, estimulación cognitiva, técnicas de reminiscencia, musicoterapia, actividad física y ocupacional. Y, también, dirigidas al cuidador: programas de ayuda mutua, educación y programas de ingreso temporal (ver Programa Respir <http://www.diba.cat/web/bienestar/centres/respir/rgg>).

A menudo, las manifestaciones conductuales son de corta duración y se puede identificar un acontecimiento desencadenante. En estas ocasiones, el acompañamiento emocional y distraer al paciente de la idea que genera angustia acostumbra a ser lo más indicado y, muchas veces, la única intervención verdaderamente eficaz.

El hecho de generar rutinas asumibles por el paciente y que le permitan la ocupación activa del tiempo, es una recomendación universal en la atención de las personas que sufren una demencia.

Sobreuso de los antipsicóticos

Tradicionalmente, los antipsicóticos se restringían para un grupo de enfermos que presentaban enfermedad mental grave. Pero con la aparición de los nuevos antipsicóticos, hubo una ampliación de su uso a la población general, promovido por la menor incidencia de

efectos extrapiramidales (ver BIT http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Butlletins/Butlleti_Informacio_Terapeutica/Documents/Arxius/BIT_v18_n02.pdf).

Las indicaciones aprobadas en general para los antipsicóticos clásicos o de primera generación son las esquizofrenias, las alteraciones psicóticas, el trastorno bipolar y la agitación en los pacientes con demencia. De los nuevos antipsicóticos, de segunda generación o atípicos, el único que tiene la indicación aprobada para los pacientes con demencia es la risperidona, y se tiene que restringir a pacientes que no responden a medidas no farmacológicas o cuando hay riesgo de autolesión o de lesión a terceros, y durante periodos no superiores a 6 semanas.⁸ (Tabla 2).

Durante la primera década de la introducción al mercado de los antipsicóticos atípicos, que fue a mediados de los años 90, se observó en diferentes países un gran incremento en su uso, que también era manifiesto en los diferentes grupos de edad, incluso en niños.¹¹ Aun así, se han detectado otros usos no aprobados (*off label*) de los antipsicóticos atípicos que incluyen los trastornos afectivos o conductuales en niños y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad.¹¹

Este sobreuso de antipsicóticos en pacientes con demencia se pone de manifiesto con datos de prevalencia que llegan hasta el 48% según los estudios realizados en diferentes países europeos.^{6,12,13} Datos de Cataluña indican una prevalencia del 45%.^{14,15} También se han observado prescripciones inadecuadas respecto a la duración del tratamiento. El 72% de enfermos con demencia en unidades de atención especializada de Suecia recibieron antipsicóticos durante al menos 6 meses, el 57% de los pacientes con la misma dosis.⁶ De los pacientes atendidos en servicios de salud mental del Reino Unido, el 20% recibió antipsicóticos entre 6-12 meses y el 42% durante más de

Tabla 2. Características de los antipsicóticos indicados en la agitación/agresión en pacientes con demencia^{8,9,10}

	Antipsicóticos	Indicaciones según ficha técnica	Dosis
Típicos	Fenotiazinas Clorpromazina	Estados de agitación psicomotriz: síndromes confusionales, procesos psicogerítricos, etc.	No discrimina la dosis en función de la indicación ni la edad. -IM/PIV: 25-50 mg varias veces al día, máximo 150 mg/día. -VO: Dosis inicial 25-50 mg/día. Aumentar progresivamente hasta 75-150 mg/día repartidos en tres tomas. Dosis máxima 300 mg/día.
	Butirofenonas Haloperidol	Tratamiento de la agitación psicomotriz en demencia. Agitación, agresividad y conductas de evitación en pacientes geriátricos.	En pacientes de edad avanzada: Fase aguda: 2,5-5 mg vía IM. Fase crónica: 0,25-0,5 mg VO tres veces al día. Ajustar en función de la respuesta. Dosis máxima 2-3 mg tres veces al día.
Atípicos	Risperidona	Tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente que puede aparecer en pacientes con demencia tipo Alzheimer de moderada a grave que no responde a otras medidas no farmacológicas y cuando hay un riesgo de daño para ellos mismos o para los otros.	Dosis inicial: 0,25 mg VO dos veces al día. Se puede ajustar individualmente con incrementos de 0,25 mg dos veces al día cada dos días. Se pueden utilizar hasta 2 mg al día repartidos en dos tomas.

IM: intramuscular; PIV: perfusión intravenosa; VO: vía oral; IV: vía intravenosa.

un año.⁷ Además, únicamente el 39% de los pacientes cumplían los criterios de tratamiento definidos en las guías suecas.⁶

La probabilidad de recibir un antipsicótico en pacientes con demencia es entre 6-7 veces más alta que en los pacientes sin demencia.^{12,16} Otros factores relacionados con un incremento en la prescripción de antipsicóticos son la edad, el sexo femenino, el grado de dependencia y la institucionalización.¹² Un estudio francés ha evaluado el impacto de las alertas emitidas por los sistemas de salud en la prescripción de antipsicóticos en la gente de edad avanzada y/o demencia, y si bien se observa una tendencia hacia la disminución discreta del uso de antipsicóticos en los últimos años, esta bajada no se ha relacionado temporalmente con las alertas.¹⁷

En diferentes países europeos los antipsicóticos que más frecuentemente se prescriben en pacientes con demencia son la risperidona y la quetiapina, muy por encima del haloperidol.^{7,12,15} Las indicaciones más frecuentes son la agitación, la agresión y los síntomas psicóticos.^{7,18} Se ha sugerido que la prescripción de dosis bajas de quetiapina (25 mg) en esta población sería por el efecto sedante.¹³ Destaca que el 10% de pacientes de un estudio sueco recibieron más de un antipsicótico a la vez.⁶

En Cataluña, en el análisis de prescripción farmacéutica del Servei Català de la Salut, diferentes antipsicóticos (como risperidona, aripiprazol, quetiapina, paliperidona y olanzapina) forman parte de los principios activos con mayor participación sobre el importe líquido, y todos ellos representan el 7% de la facturación total. La evolución de la prescripción de antipsicóticos en Cataluña entre el periodo 2008 y 2013 muestra una tendencia creciente en el consumo total en DDD (dosis diaria definida) en todos los grupos de edad (figura 1). En el 2013 se observó un aumento del 4,4% respecto al 2012 en los pacientes mayores de 65 años (figura 2) (datos cedidos por el Departament de Salut).

Fármacos antipsicóticos

Su eficacia y su perfil de efectos adversos están relacionados, sobre todo, con el efecto antagonista de receptores dopaminérgicos, así como por su efecto bloqueando sobre receptores de acetilcolina, noradrenalina, histamina y serotonina. Los antipsicóticos típicos son principalmente antagonistas del receptor dopaminérgico D2 dosidependientes y los antipsicóticos atípicos son también antagonistas del receptor 5HT_{2A} serotoninérgico.¹⁹

Eficacia de los fármacos antipsicóticos

1) Antipsicóticos típicos comparados con placebo

En dos metanálisis de 7 ensayos clínicos cada uno la proporción de pacientes que mostraron cualquier tipo de mejoría en los síntomas conductuales según

la evaluación clínica fue significativamente superior, aunque modesta, en el grupo de los antipsicóticos atípicos (clorpromazina, trifluoperazina, acetofenazina, haloperidol, tiotixeno, loxapina y tioridazina) comparado con placebo (59% vs. 41%²⁰ y 61% vs. 34%²¹). La duración de los tratamientos fue de entre 3 y 12 semanas y las dosis entre 0,06 y 1,2 DDD. En cabeza de las dos metanálisis se observó una relación dosis-respuesta.

En una revisión Cochrane de 5 ensayos clínicos el haloperidol (dosis entre 0,25-6 mg/día) se mostró superior al placebo en el control de la agresión medida con diferentes subescalas de agresión (*standardized mean difference* [SMD] -0,31 IC 95% -0,49 – 0,13 p = 0,0006), pero no fue superior en el control de la agitación medida con diferentes escalas (SMD -0,12 IC 95% -0,33 – 0,08 p = 0,24).²² (El SMD se utiliza para poder agrupar un mismo efecto medido con diferentes escalas).

2) Comparación entre antipsicóticos típicos

La comparación de tioridazina y haloperidol con otras neurolepticos (clorpromazina, tiotixeno, piperacetazina, loxapina, zuclopentixol y trifluoperazina) en dos metanálisis de 6 ensayos clínicos cada uno, que evaluaban la proporción de pacientes que mostraban cualquier tipo de mejoría clínica en los síntomas conductuales, ninguno de los antipsicóticos mostró superioridad. La duración del tratamiento fue de entre 2 y 12 semanas. No se evidenció una relación directamente proporcional de dosis-respuesta.^{20,21}

3) Antipsicóticos atípicos comparados con placebo, con antipsicóticos típicos y con otros antipsicóticos atípicos

Los efectos sobre la agitación evaluados en el metanálisis de 17 ensayos clínicos y medidos con diferentes subescalas de agitación para los grupos tratados con olanzapina, risperidona y aripiprazole fueron superiores a placebo, a pesar de que la medida del efecto, que era de aproximadamente del 20%, se consideró pequeña. En cambio, los grupos tratados con quetiapina no mostraron diferencias significativas respecto al placebo.²³

La comparación de antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina y risperidona) con haloperidol y la comparación entre antipsicóticos atípicos (olanzapina o quetiapina con risperidona), en 4 y 3 ensayos clínicos, respectivamente, tampoco encontró diferencias significativas.²³

La mayoría de los ensayos clínicos se realizaron en residencias y hospitales con un periodo de tratamiento de entre 5 y 12 semanas y con dosis variables de antipsicóticos. Atendido el amplio abanico de dosis utilizado, es difícil determinar las dosis mínimas consideradas eficaces. En los ensayos clínicos que comparaban diferentes dosis de un mismo fármaco (aripiprazole, quetiapina, olanzapina y risperidona) se observó una tendencia hacia una mayor eficacia a dosis más altas, pero no fue estadísticamente significativa.²³

Tabla 3. Riesgo comparativo de los efectos adversos de algunos antipsicóticos²⁷

Efecto adverso	Antipsicóticos típicos		Antipsicóticos atípicos					
	Baja potencia ¹	Alta potencia ²	Aripiprazole	Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Risperidona	Ziprasidona
Efectos anticolinérgicos	+++	+	0	+++	+	+	0	0
Síntomas extrapiramidales	+	+++	+	0	+	0	++	+
SNM	+	++	+	+	+	+	+	+
Hipotensión ortostática	+++	+	+	+++	+	++	++	+
Augmento del intervalo QT	++ \$	+	+	+	+	+	+	++
Sedación	+++	+	+	+++	++	++	+	+

La potencia se refiere al bloqueo del receptor dopaminérgico D2: ¹Clorpromazina, tioridazina. ² Flufenazina, haloperidol, trifluoperazina. Riesgo: +++= alto, ++=moderado, +=bajo, 0=raro. SNM: síndrome neuroléptico maligno. \$: la tioridazina, individualmente, es la que tiene mayor riesgo de prolongar el intervalo QT. En 2005 el laboratorio fabricante de tioridazina (Meleril®) solicitó a la AEMPS la suspensión de la comercialización a causa de este riesgo, el riesgo de arritmias cardíacas y de muerte súbita.

Tabla 4. Alertas de seguridad de los antipsicóticos²⁹⁻³³

Agencia reguladora / Año	Alerta	Datos provenientes de	Observaciones
Agencia de Salud Pública del Canadá 2002 ²⁹	Asociación de la risperidona con el aumento de ACV y muerte.	4 AC de risperidona vs. placebo.	29 casos de ACV y 4 muertos en el grupo de risperidona (n = 764) vs. 7 casos de ACV y 1 muerto en el grupo placebo (n = 466).
AEMPS 2004 ³⁰	Riesgo de ACV en el grupo de risperidona (RR = 3 IC 95% 1,3-7,5) y olanzapina (1,3% vs. 0,4% p = 0,043) vs. placebo. Aumento de la mortalidad en el grupo de olanzapina vs. placebo (3,5% vs. 1,5% p = 0,024).	AC de risperidona y olanzapina vs. placebo.	El riesgo de ACV en el grupo de olanzapina fue mayor en pacientes > 75 años y los diagnosticados de demencia de tipo vascular o mixta.
FDA 2005 ³¹	Aumento de 1,6-1,7 veces de la mortalidad en el grupo de tratamiento.	17 AC de AA (olanzapina, risperidona, quetiapina y aripiprazole) vs. placebo.	La mayoría de las muertes fueron debidas a efectos cardíacos (p. ej. insuficiencia cardíaca y muerte repentina) o infecciones (principalmente, neumonía).
FDA y AEMPS 2008 ^{32,33}	Riesgo de mortalidad asociado al uso de antipsicóticos clásicos en pacientes grandes con demencia.	Estudios observacionales de cohortes.	A pesar de las limitaciones inherentes a este tipo de estudio se concluye que existe un aumento del riesgo, sin poder llegar a una conclusión sobre la magnitud, si es superior al observado con los antipsicóticos atípicos o si hay diferencias entre los antipsicóticos del mismo grupo farmacológico.

ACV: accidente cerebrovascular; AC: ensayos clínicos; AA: antipsicóticos atípicos; FDA: OS Food and Drug Administration; AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

No se han identificado ensayos clínicos que evaluaran la eficacia de asenapina, ziprasidona, clozapina, amisulprida ni paliperidona en pacientes con agitación y demencia. En un estudio abierto de 18 pacientes ambulatorios con enfermedad de Alzheimer se observó una mejoría de los síntomas conductuales según el NPI, especialmente la agitación, después de 12 semanas de tratamiento con amisulprida 200 mg/día.²⁴ La clozapina mejoró la agitación refractaria a tratamiento previo en un estudio retrospectivo de 16 pacientes con demencia ingresados en una unidad de psicogeriatría,²⁵ pero se tiene que tener en cuenta que requiere monitorización atendida el riesgo de agranulocitosis.¹⁹

Efectos adversos de los antipsicóticos

Los efectos adversos más frecuentes son los síntomas extrapiramidales, sedación, disquinesia tardía, alteraciones de la marcha y caídas, efectos anticolinérgicos y prolongación del intervalo QT.²⁶ Los riesgos comparativos de los efectos adversos de algunos

antipsicóticos se muestran a la tabla 3.²⁷ El antagonismo de los receptores D2 es el responsable de los efectos adversos extrapiramidales que aparecen en más del 50% de la gente de edad avanzada. Los antipsicóticos atípicos, en principio, tienen menor riesgo de efectos extrapiramidales, puesto que ocupan transitoriamente los receptores D2 y se disocian rápidamente permitiendo una transmisión dopaminérgica normal. Además, al bloquear también los receptores serotoninérgicos 5HT2 se produce un balance de los efectos de serotonina y dopamina.²⁸ Es por eso, que inicialmente los antipsicóticos de segunda generación representaban una opción con un perfil de efectos adversos mejor.

Pero, entre los años 2002 y 2008, las agencias reguladoras de medicamentos emitieron diversas alertas²⁹⁻³³ relacionadas con la seguridad de estos fármacos en el tratamiento de pacientes de edad avanzada con demencia, que se han traducido en advertencias en las respectivas fichas técnicas (tabla 4).

Los resultados del metanálisis de 17 ensayos clínicos del FDA³¹ son coincidentes con los de un metanálisis que incluyó 15 ensayos clínicos controlados con placebo que evaluaban olanzapina, risperidona, quetiapina y aripiprazole y que mostró un OR global de 1,54 (IC 95% 1,06–2,23 p = 0,02) de muerte en el grupo de tratamiento.³⁴

Los datos agrupados de algunos efectos adversos provenientes de los ensayos clínicos de antipsicóticos atípicos (aripiprazole, olanzapina, quetiapina, risperidona) controlados con placebo en pacientes con demencia (edad mediana 81,5 años) se muestran a la tabla 5.²³

Debido a la preocupación que generan los graves efectos adversos, incluidos la muerte y los acontecimientos cardiovasculares en estos pacientes, se tendría que considerar la posibilidad de limitar la duración de tratamiento. El año 2006 se publicó la guía del *National Institute for Health and Clinical Excellence* sobre el uso de antipsicóticos en pacientes con demencia y psicosis o agitación, que los desaconseja, excepto en los casos graves que causen alteraciones significativas. Se menciona que hay que informar a los enfermos y/o tutores de los posibles beneficios y riesgos del tratamiento con antipsicóticos y que se tiene que limitar en

el tiempo.³⁵ En esta línea, en 2009 el Gobierno británico emprendió medidas para disminuir el uso.³⁶

Una revisión Cochrane que incluyó 9 ensayos clínicos que evaluaban pacientes ambulatorios o en residencias con demencia, mayores de 65 años y con tratamiento crónico de antipsicóticos (superior a tres meses) sugiere que en muchos pacientes se podría suspender el tratamiento sin efectos perjudiciales en la conducta. Pero, los pacientes con agitación o psicosis que habían respondido al tratamiento previo tuvieron mayor riesgo de recaída o recaían antes y los pacientes con síntomas neuropsiquiátricos iniciales más graves (NPI > 14) se podrían beneficiar del mantenimiento del tratamiento.³⁷

Precauciones en el uso de antipsicóticos

El uso de antipsicóticos en pacientes de edad avanzada se complica por la presencia de comorbilidades y los tratamientos farmacológicos concomitantes.

Antes de iniciar el tratamiento con antipsicóticos se recomienda evaluar la presencia de enfermedad cardiovascular, disfunción hepática y/o renal, desequilibrio

Tabla 5. Comparación de los efectos adversos de los antipsicóticos atípicos²³

Efecto adverso	Fármaco	Placebo			Antipsicótico atípico		OR agrupado (IC 95%)	NNH
		Número de AACC	Número de EA	Muestra	Número de EA	Muestra		
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
Acontecimiento cardiovascular	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
Sedación	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
Síntomas extrapiramidales	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
Síntomas urinarios	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
Aumento de peso o hambre	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 Excluye ACV y incluye síntomas cardiovasculares, edema, vasodilatación.

AC: ensayos clínicos; EA: efectos adversos; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; NNH: número necesario para lesionar (en inglés, *number needed to harm*); ACV: accidente cerebrovascular; NC: no calculado.

electrolítico, el intervalo QT mediante un electrocardiograma y la historia familiar de *torsade de pointes*.¹⁹ Se tiene que tener precaución en pacientes con fibrilación atrial, hipertensión, diabetes y/o historia de accidente cerebrovascular, especialmente si están mal controlados, puesto que tienen un mayor riesgo de sufrir acontecimientos adversos cerebrovasculares.^{13,19}

Los fármacos inhibidores e inductores enzimáticos (fluoxetina, paroxetina, ciprofloxacina, fluconazole, itraconazole y eritromicina, como inhibidores, o fenobarbital, fenitoina, rifampicina y carbamazepina, como inductores) pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de los antipsicóticos. El aumento de las concentraciones incrementa el riesgo de aparición de efectos adversos.¹⁹

Se debe tener especial precaución con la administración concomitante de antipsicóticos y fármacos que pueden aumentar el intervalo QT (como antiarrítmicos, antibióticos macrólidos, antidepressivos tricíclicos, entre otros).^{19,38} Los antipsicóticos pueden aumentar el efecto sedante de los depresores del SNC (benzodiazepinas, hipnóticos y anestésicos) y de los antihistamínicos.¹⁹

Recomendaciones para el manejo de la agitación en pacientes de edad avanzada con demencia

En la figura 3 se muestra el algoritmo recomendado.³⁹

- Categorizar adecuadamente los diferentes síntomas para identificar las causas y descartar las debidas a otros problemas orgánicos o que sean la expresión del mismo déficit cognitivo.
- Evitar el uso de fármacos que puedan favorecer la aparición de agitación y/o delirio (como los anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos, benzodiazepinas, opioides, corticoides, fluorquinolonas, antihistamínicos H1 de primera generación y H2, agonistas dopaminérgicos y anticomociales)⁴⁰ y evitar la interrupción brusca de tratamientos con psicofármacos.
- Restringir el uso de antipsicóticos a pacientes que no responden a medidas no farmacológicas o cuando los síntomas sean muy disruptivos y con riesgo de autolesión o de lesión a terceros.
- Si se tiene que iniciar tratamiento farmacológico, el neuroleptico de elección sería el haloperidol, a dosis bajas que habrá que ajustar en función de la respuesta. La risperidona sería la alternativa cuando aparezcan efectos extrapiramidales.
- Reevaluar el tratamiento y su efectividad periódicamente e intentar limitar el uso de antipsicóticos durante periodos no superiores a 6 semanas.

Estas recomendaciones se han realizado en base en el estado actual del conocimiento y, en consecuen-

cia, pueden variar en un futuro si aparecen nuevas evidencias científicas.

Bibliografía

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, Lövhim 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 técnica Risperdal®. [Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62803/FT_62803.pdf. Consultada el 28.02.14]
9. Fitxa técnica Largactil®. [Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/42934/FT_42934.pdf. Consultada el 28.02.14]
10. Fitxa técnica Haloperidol Esteve®. [Disponible en: 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, Kaduszkiewicz 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. Anónim. Antipsychotic overuse in dementia – is there a problema? *NPS Medicineswise*. 12 setembre 2013.
14. López-Pousa S1, Turró-Garriga O, Calvó-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. *Neurología* 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, Lynes 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. Loneragan E, Luxemberg 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 en: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm. Consultat el 28.02.2014]
24. Mauri M, Manciola 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 en: <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/seguridad/2004/NI_2004-04_risperidona.htm, http://www.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 en: (<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 en: <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 en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/NL_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 Ca-

rers in Health and Social Care, Nov 2006. [Disponible en: <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 en: <http://www.npc.nhs.uk/rapidreview/?p=847>. Consultat el 28.02.2014]

37. Declercq 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. Evolución del consumo total de antipsicóticos en DDD

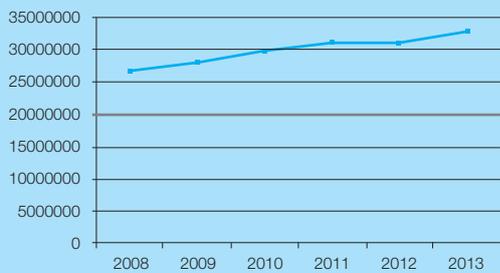


Figura 2. Evolución del consumo de antipsicóticos en >65 años en DDD

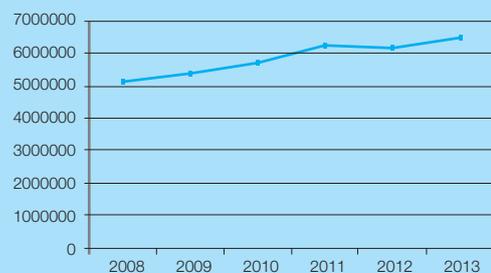
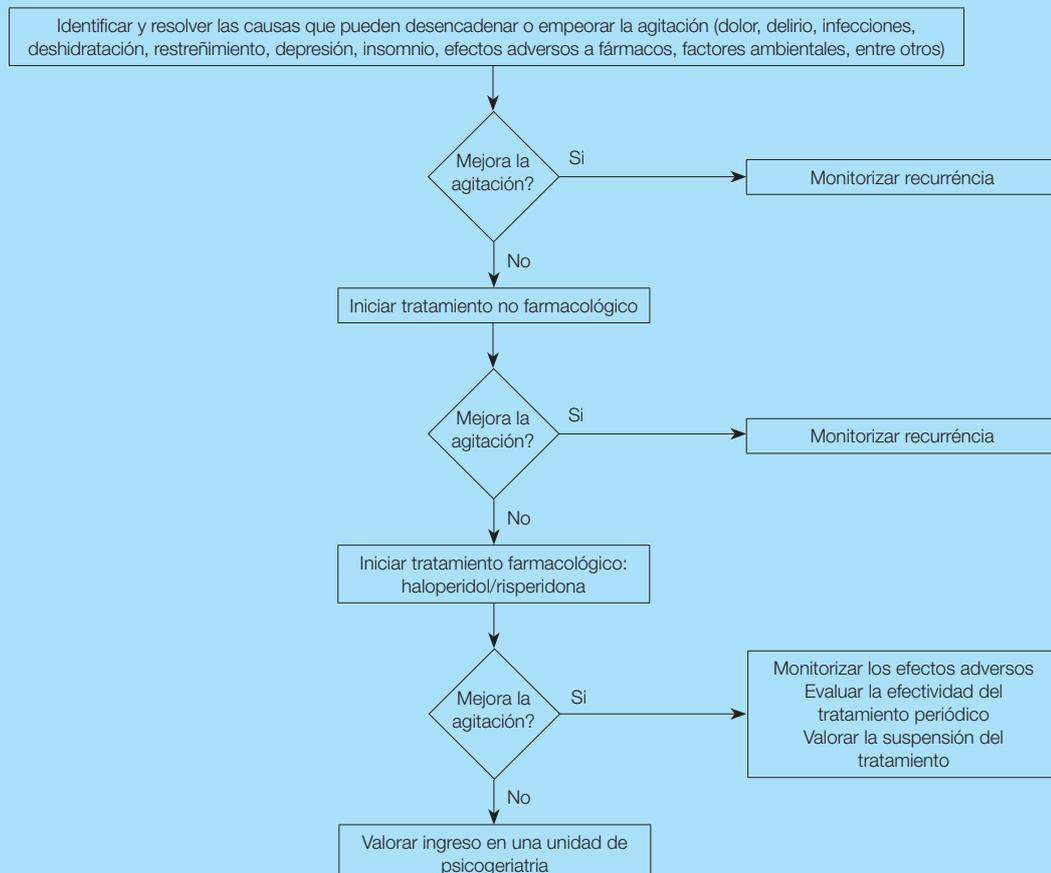


Figura 3. Algoritmo para el manejo de la agitación en pacientes con demencia (modificado de ref. 39)



En un clic...

Armonización farmacoterapéutica

- *Ivabradina.** Tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica asociada al tratamiento estándar incluyendo *beta-bloqueantes o cuando el tratamiento con *betabloqueantes está *contraindicado o no se tolera. [Descargar PDF](#)
- Febuxostat.** Tratamiento de la *hiperuricemia crónica en situaciones en que ya se ha producido depósito de *uratos. [Descargar PDF](#)
- Olmesartan/amlodipina/hidroclorotiazida.** Tratamiento de la hipertensión arterial esencial en pacientes adultos. [Descargar PDF](#)
- Saxagliptina/metformina.** Tratamiento de la diabetes *mellitus de tipo 2: en pacientes no controlados con *metformina sola, cuando ya reciben tratamiento con la combinación *saxagliptina y *metformina y en combinación con insulina o *sulfonilurea. [Descargar PDF](#)
- Aclidini.** Tratamiento *broncodilatador de mantenimiento en pacientes con enfermedad pulmonar *obstruiva crónica. [Descargar PDF](#)

Recomendaciones, evaluaciones y guías

- *Antitérmicos en el tratamiento de la fiebre en población pediátrica** (Recomendaciones Essencial). [Enlace](#)
- *Oxigenoterapia domiciliar en pacientes sin insuficiencia respiratoria** (Recomendaciones Essencial). [Enlace](#)
- Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple** (Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña y Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña). [Descargar PDF](#)
- Problemas de suministro de suplementos de potasio por vía oral** (CedimCat). [Descargar PDF](#)

Seguridad en el uso de medicamentos

- Resumen de la memoria de actividades del Programa de prevención de errores de medicación – 2013 (Boletín de Prevención de Errores de Medicación). [Descargar PDF](#)
- Copalchi: riesgo de *hepatotoxicidad de una planta medicinal de uso en pacientes diabéticos • Inhibidores de la bomba de protones y déficit de vitamina B12 • Comunicaciones de riesgos a medicamentos *notificados por el *AEMPS • Otras informaciones de interés (Boletín de Prevención de Errores de Medicación). [Descargar PDF](#)

Fecha de redacción: **Febrero 2014**

En el próximo número: **Insuficiencia intestinal y absorción de fármacos.**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Dirección: Francesc Brosa Llinares

Subdirección: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinación editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinación de la Comisión de Información Terapéutica: Pilar López Calahorra

Comité científico: 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 Madrudejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaría técnica: Rosa Rebordosa Masip

Soporte técnico: CedimCat

ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se necesario realizar la solicitud a la **Secretaría Técnica de la Comisión d'Informació Terapéutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

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

El Butlletí d'Informació Terapéutica es miembro de la **INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

