

## ANTIPSICÓTICOS EN EL SÍNDROME CONFUSIONAL Y EN LA DEMENCIA



### SUMARIO

- Introducción 1
- Antipsicóticos con indicación en el sd. confusional y en la demencia 1
- Seguridad de los tratamientos con antipsicóticos 2
- Presentaciones, dosis y pautas 3
- Utilidad en la práctica clínica 4
- Datos de prescripción de antipsicóticos en pacientes mayores de 75 años 6
- Bibliografía 7

### INTRODUCCIÓN

En el anterior BOLCAN se abordó el tema de la adecuación de los tratamientos con **antipsicóticos (APS)**, concretamente "Antipsicóticos en la esquizofrenia" ante su creciente utilización tanto en el Sistema Nacional de Salud, como en el Servicio Canario de la Salud<sup>1</sup>, constituyendo uno de los grupos farmacológicos de mayor peso económico (en torno al 6,5% del total del gasto en medicamentos<sup>2</sup>).

En número actual se abordará el uso de los APS en la agitación en el contexto del síndrome (sd) confusional y la demencia, ya que por los datos de consumo actuales se puede deducir que se está produciendo una utilización fuera de las indicaciones establecidas y por periodos de tiempo más allá de los recomendados.

Por otro lado, es necesario hacer hincapié en las recomendaciones de monitorización de los pacientes en tratamiento con APS, dada la relevancia de los problemas de seguridad relacionada con estos medicamentos.

### ANTIPSICÓTICOS CON INDICACIÓN EN EL SD. CONFUSIONAL Y EN LA DEMENCIA

#### Antipsicóticos típicos o de primera generación

No todos los APS poseen indicaciones en el sd. confusional y en la agitación en la demencia<sup>3</sup> y en conjunto, este grupo de APS no ofrece claras evidencias sobre su beneficio.

- **Haloperidol:** contempla la indicación para tratamiento urgente del sd. confusional, y de la agresividad persistente y síntomas psicóticos de los pacientes con demencia tipo Alzheimer o con demencia vascular moderada o grave, siempre que haya riesgo de autolesión o lesión a terceros. Haloperidol ha demostrado ayudar a controlar la agresividad, pero no otras manifestaciones neuropsiquiátricas<sup>4</sup>. Revisiones de la evidencia realizadas en 2005 con APS típicos (que incluyeron dos metaanálisis de 12 ensayos clínicos, más dos estudios adicionales) concluyeron que, en conjunto, no había pruebas claras del beneficio de estos medicamentos en pacientes con demencia<sup>5</sup>, y más recientemente (una revisión sistemática y un metanálisis) de 2018 tampoco lo respaldan para el tratamiento de la agitación debido a baja eficacia<sup>6</sup>.

- **Clorpromazina:** posee la indicación para la agitación psicomotriz en sd. confusional y procesos psicogerítricos, pero hay que tener presentes sus efectos anticolinérgicos asociados.

Recordamos que estos APS típicos difieren en sus efectos adversos y potencia antipsicótica, pero no en efectividad: **se consideran de alta potencia** el haloperidol y de **baja potencia** la clorpromazina.

#### Antipsicóticos atípicos o de segunda generación

Distintas revisiones sistemáticas, sobre el empleo de los APS atípicos en la demencia<sup>8,9,10</sup> han limitado su eficacia a la agresividad de los pacientes agitados, destacando los riesgos asociados de aumento de la mortalidad y un incremento del riesgo de ACV.

- **Risperidona** es el único APS atípico con indicación autorizada que se ha mostrado efectivo en controlar la agresividad persistente<sup>5,10,11</sup> en el tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de los pacientes con demencia de tipo Alzheimer moderada o grave que no han respondido a medidas no farmacológicas, cuando existe riesgo de autolesión o lesión a otras personas<sup>3</sup>.

- **Clozapina:** tiene autorizada la indicación en ficha técnica para los trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar<sup>12</sup>.

- **Quetiapina:** en nuestro país este fármaco no está aprobado para el tratamiento de la psicosis relacionada con demencias, tal y como consta en ficha técnica<sup>13</sup>. Sin embargo, es el APS más prescrito en los pacientes mayores de 65 años en nuestra Comunidad Autónoma, lo cual induce a pensar que se está utilizando sobre todo en estos casos.

- Otros APS atípicos, como olanzapina y aripiprazol tampoco están autorizados para el tratamiento de la psicosis o los trastornos de conducta asociados a demencia.

Tabla 1. Dosis equivalentes entre antipsicóticos de primera generación<sup>7</sup>

Antipsicótico	Dosis mg	Adaptado a las presentaciones disponibles
Haloperidol	1 mg	2, 3 mg
Clorpromazina	54 mg	100

## SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS CON ANTIPSICÓTICOS

Entre todos los efectos secundarios destacar:

- **Incremento de la mortalidad**, asociada a los pacientes con demencia en tratamiento con **APS típicos<sup>14,15</sup> y atípicos<sup>16</sup>** que supone un incremento hasta del 3%, del riesgo absoluto de mortalidad en comparación con los pacientes tratados con placebo, cifras que fueron más altas que las estimadas previamente (1%)<sup>17</sup>, observándose un efecto dosis-respuesta, con un riesgo absoluto de mortalidad de un 3,5% en el subgrupo con dosis altas<sup>18</sup>. La mayor parte de los casos se relacionaron con episodios cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciones (neumonía), tanto en los tratamientos a corto, como a largo plazo.

**El tratamiento de risperidona con furosemida se asoció a una incidencia aún mayor de mortalidad en pacientes >75 años (7,3%)** que la observada en pacientes tratados con risperidona sola (3,1%) o con furosemida sola (4,1%). El aumento de la mortalidad en pacientes tratados con furosemida más risperidona fue observado en dos de los cuatro ensayos clínicos. El uso concomitante de risperidona con otros diuréticos (principalmente tiazidas a dosis bajas) no se asoció con hallazgos similares<sup>3</sup>.

- **Incremento del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV)**. En ensayos controlados con placebo realizados en pacientes de edad avanzada con demencia, se observó un aumento del riesgo de ACV (OR: 2,13)<sup>19</sup>. Se desconoce el mecanismo de este aumento del riesgo<sup>5</sup>. El riesgo de ACV fue significativamente mayor en pacientes con demencia mixta o vascular cuando se comparó con la demencia de tipo Alzheimer. Por tanto, pacientes con otros tipos de demencia que no sea la de tipo Alzheimer no deben ser tratados con risperidona<sup>3</sup>.

Por todos estos motivos la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha emitido las correspondientes notas de seguridad<sup>20,21</sup> quedando finalmente sujetos a visado de inspección por la Dirección General de Farmacia del Ministerio de Sanidad **determinados APS (risperidona, paliperidona, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, amisulprida, y asenapina) en los pacientes >75 años, para las indicaciones recogidas en sus fichas técnicas.**

- **Sedación**, presente en los tratamientos con haloperidol y risperidona, pero de mayor intensidad con clorpromazina y quetiapina.

- **Efectos extrapiramidales**. Alrededor del 60% de los pacientes tratados con APS típicos manifiestan algún tipo de efecto adverso extrapiramidal clínicamente significativo, sobre todo de tipo agudo<sup>22</sup>, como distonía (contracción espástica de grupos musculares aislados), acatisia (inquietud), bradicinesia, rigidez y temblor, que aparecen al principio del tratamiento y suelen ser dosis dependientes.

Los efectos extrapiramidales son más frecuentes en los APS típicos de alta potencia como haloperidol y aparecen a dosis más bajas que con las que mejora la agitación, pero la risperidona también los tiene sobre todo a dosis superiores a 1 mg al día<sup>5,10,19,23</sup>.

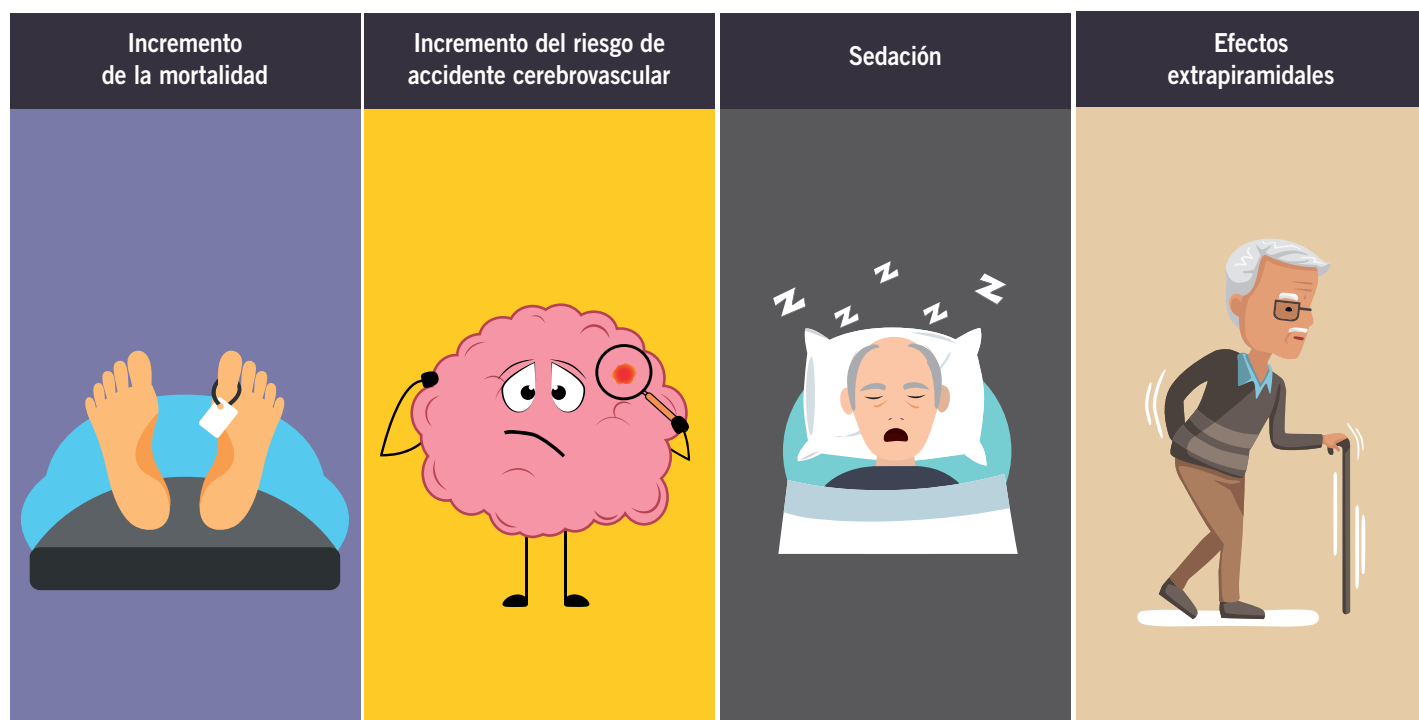
- **Sd. neuroléptico maligno** es de inicio repentino, más frecuente en la primera semana de tratamiento o tras haber aumentado la dosis. Se caracteriza por rigidez, hipertermia e inestabilidad autónoma, incluidas hipertensión, taquicardia y elevación de la concentración sérica de la creatin-quinasa. Se relaciona con los APS típicos de alta potencia<sup>3</sup>.

- **Efectos anticolinérgicos** en general de intensidad leve, como sequedad de boca, somnolencia, estreñimiento, hipersalivación, trastornos de la acomodación ocular y retención urinaria (especialmente relevantes en pacientes con hipertrofia prostática), relacionados sobre todo con clorpromazina, clozapina y haloperidol a dosis altas<sup>24</sup>.

El sd. anticolinérgico grave (confusión, delirium, somnolencia y alucinaciones) se observa en pocos casos, y es más frecuente en pacientes ancianos o debilitados, y por la administración conjunta con algunos fármacos, con actividad anticolinérgica.

- **Efectos hematológicos e hidroelectrolíticos**, que aunque son comunes en todos los APS, son especialmente relevantes para la clozapina cuya ficha técnica ya advierte sobre el riesgo de agranulocitosis y limita su uso a pacientes con recuentos leucocitarios normales y que puedan ser sometidos a una estrecha vigilancia y monitorización<sup>25</sup>.

- **Otros: hipotensión ortostática y prolongación del intervalo QT** también comunes a todos los APS, pero más relacionado con clorpromazina. Además taquicardia, empeoramiento cognitivo<sup>26,19</sup>, aumento de peso, de la glucemia, miocarditis (clozapina), etc<sup>27</sup>.



## PRESENTACIONES, DOSIS Y PAUTAS

Existen distintos tipos de APS y presentaciones para adaptar la dosis y posología al tipo de paciente y situación clínica (cuadros agudos, tratamientos de mantenimiento...): soluciones inyectables, soluciones en gotas orales y comprimidos (Dosis y pautas en Tabla 3).

**Tabla 2.** Dosis y pautas de antipsicóticos en la agitación psicomotriz por Sd. confusional y demencia.

Medicamento	Dosis y pautas																		
<p><b>Haloperidol</b> Sol. inyectable 5 mg/ml Sol. oral gotas 2 mg/ml Comprimidos 10 mg</p> <p>*Tabla 2. A de conversión de haloperidol de mg a sol oral gotas</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Haloperidol mg</th> <th>Halopetidol N° de gotas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0,1</td> <td>1 gota</td> </tr> <tr> <td>0,2</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>0,3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>0,4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>0,5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Haloperidol mg	Halopetidol N° de gotas	0,1	1 gota	0,2	2	0,3	3	0,4	4	0,5	5	1	10	2	20	5	-	<p><b>Sd confusional</b> Si los síntomas son graves</p> <p>Según la circunstancia clínica, puede ser administrado por VO, IM o SCs. Por vía IM y EV su potencia es el doble que por VO, y la vía IM tiene acción más prolongada. Por vía iv se recomienda monitorización cardiaca.</p> <p><b>Dosis inicial</b><sup>68</sup>:</p> <p><b>En adultos</b> (excepto ancianos) 5-10 mg/6-8 h. Dosis máxima 10 mg/día.</p> <p><b>En ancianos</b> 0,5-2 mg/8-12 h. Iniciar con la dosis más baja posible, si continúa la agitación incrementar gradualmente la dosis en función de la respuesta del paciente.</p> <p><b>Dosis máxima en ancianos</b> 5 mg/día<sup>3</sup>.</p> <p><b>En ancianos polimedicados</b> risperidona 1-4 mg/12-24 h .</p> <p><b>Agitación psicomotriz en demencia Alzheimer</b></p> <p><b>Dosis inicial</b> 0,5 a 5 mg/día vo, divididas en 1 o 2 tomas diarias. Ajustar la dosis cada 1 a 3 días. Evaluar la necesidad de tratamiento continuado a las 6 semanas</p>
Haloperidol mg	Halopetidol N° de gotas																		
0,1	1 gota																		
0,2	2																		
0,3	3																		
0,4	4																		
0,5	5																		
1	10																		
2	20																		
5	-																		
<p><b>Clorpromazina</b> Sol. Inyect. 5 mg/ml Sol. gotas orales 40 mg/ml. Comprimidos 25 y 100 mg</p>	<p><b>Dosis inicial</b> IM: se administrarán 25 a 50 mg de clorpromazina (1-2 ampollas de 5 ml), varias veces al día, sin sobrepasar los 150 mg/día. VO: 25-50 mg/día. Aumentar progresivamente hasta dosis óptima</p> <p><b>Dosis de mantenimiento:</b> 75- 150 mg/día repartidos en tres tomas.</p> <p><b>Dosis máxima</b> 300 mg/día.mg/día</p>																		
<p><b>Risperidona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comp: 0,5; 1; 2; 3; 4; 6 mg</li> <li>• Comp. flash: 0,5; 1; 2 mg</li> <li>• Sol. oral: 1 mg/ml</li> </ul>	<p><b>Sólo en cuadros de agresividad grave</b></p> <p><b>Dosis inicial</b> 0,25 mg dos veces al día. Si precisa, incrementar 0,25 mg dos veces al día cada 2 días.</p> <p><b>Dosis óptima</b> 0,5 mg dos veces al día. Algunos pacientes hasta 1 mg dos veces al día.</p>																		
<p><b>Clozapina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comp: 25; 50; 100; 200 mg</li> </ul>	<p><b>Dosis inicial:</b> 12,5 mg/día (medio comprimido de 25 mg), tomado por la noche. Si precisa, incrementar 12,5 mg, con un máximo de dos incrementos a la semana hasta un máximo de 50 mg. La cantidad diaria total deberá tomarse en una única dosis, preferiblemente por la noche.</p> <p>La dosis media efectiva se encuentra entre 25 mg y 37,5 mg/día.</p> <p><b>Dosis máxima</b> 50 mg/día</p>																		

## UTILIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

### Síndrome confusional agudo o delirium

Se caracteriza por ser de **inicio agudo, corta duración y curso fluctuante**. Su clínica más relevante es la **alteración de la atención y del nivel de conciencia<sup>28</sup>, afectando de forma adicional a otras funciones cognitivas** (memoria, orientación, pensamiento, lenguaje, percepción) **y no cognitivas** (comportamiento psicomotor, estado afectivo, ciclo sueño-vigilia, etc.). Sin embargo, el 40% de los casos se atribuye a otros trastornos, como demencia o depresión<sup>29</sup> (Tabla 4. Diagnóstico diferencial entre sd. confusional y demencia).

El sd. confusional puede aparecer a cualquier edad, pero **es más frecuente en pacientes mayores con factores de riesgo asociados** (demencia, accidente cerebrovascular, enfermedad de Parkinson) **y cuando se presentan comorbilidades como:**

- Alteraciones endocrino-metabólicas y nutricionales (glucemia, hidroelectrolitos).
- Diarrea/estreñimiento, retención urinaria.
- Enfermedades inflamatorias, infecciosas (respiratorias, vías urinarias...)
- Enfermedades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, taquiarritmias, angor o infarto agudo de miocárdio) y cerebrovasculares (ictus).
- Medicamentos (anticolinérgicos, esteroides, opiáceos, psicotropos...), alcohol y tóxicos.
- Dolor no controlado, privación sensorial (ceguera o sordera aguda),
- Hospitalización, cirugía. Alrededor de 30% de los pacientes hospitalizados experimentan delirium en algún momento<sup>30</sup>, las cifras más altas se asocian a pacientes frágiles que han sufrido una fractura de cadera o procedimientos complejos quirúrgicos<sup>31</sup>.
- Otras: golpe de calor, hipotermia, hipoxia, hipercapnia, etc.

**Constituye una urgencia médica, que requiere investigar la causa subyacente mediante la realización de exámenes y pruebas complementarias:**

- **Si se sospecha enfermedad sistémica:** hemograma, bioquímica (glucemia, TSH niveles de vit B12, tiempos coagulación, iones, (Na, K, Ca, P, Mg), perfil renal, hepático...). Orina: elemental y sedimento. Gasometría, Rx tórax, EKG.

- **Si se sospecha de enfermedad neurológica:** examen neurológico, TAC craneal, punción lumbar y descartar procesos como la depresión...

#### Utilidad de los APS en el Sd. confusional agudo

**Lo principal es la corrección de los factores precipitantes y la puesta en marcha de las medidas no farmacológicas**, promoviendo las sensaciones de seguridad, facilitando la orientación, el ciclo sueño-vigilia, un entorno adecuado, evitando las sujeciones físicas, etc.

**Los APS no deben utilizarse de manera rutinaria para tratar los síntomas neuropsiquiátricos del sd. confusional, solo en los casos en los que los síntomas son graves.** Según la evidencia estaría indicado el **tratamiento farmacológico con haloperidol<sup>32,33</sup>, o con risperidona** la cual se ha mostrado igualmente efectiva en el tratamiento del delirium<sup>34,35,36,37</sup>.

Los efectos adversos extrapiramidales de ambos son similares<sup>35</sup> y se incrementan con las dosis altas, así mismo ambos deben evitarse en pacientes con parkinsonismo subyacente<sup>27</sup> (Tabla 3: Dosis y pautas).

Según la circunstancia clínica, el APS puede ser administrado por vía oral (VO), intramuscular (IM), endovenosa (EV) o subcutánea (SC) en pacientes terminales. Por vía IM y EV su potencia es el doble que por VO, y la vía IM posee una acción más prolongada, sin embargo la absorción puede ser errática. Por vía EV los efectos adversos cardiovasculares (alteraciones de la conducción cardíaca, taquiarritmias ventriculares) son más graves y frecuentes, por lo que se recomienda la monitorización cardíaca. Por esta vía también son más frecuentes los efectos adversos extrapiramidales (discinesia, distonía, acatisia o parkinsonismo) y el síndrome neuroléptico maligno (empeoramiento tras el tratamiento, fiebre, síntomas extrapiramidales, CPK elevada en plasma, leucocitosis alta, mioglobina en orina)<sup>3</sup>.

### Demencia

Es importante distinguir entre el sd. confusional y la demencia.

**Tabla 3.** Diagnóstico diferencial entre Sd. confusional o delirium y demencia

	Sd. confusional o Delirium	Demencia
<b>Comienzo</b>	Súbito	Gradual
<b>Curso</b>	Fluctuante, con exacerbaciones nocturnas	Progresivo
<b>Conciencia</b>	Disminuida	Normal
<b>Atención</b>	Afectada globalmente	Normal, salvo crisis severas
<b>Cognición</b>	Alterada	Alterada
<b>Percepción</b>	Alucinaciones frecuentes	Alucinaciones poco frecuentes
<b>Delirios</b>	Fluctuantes, poco sistematizados	Ausentes
<b>Orientación</b>	Disminuida	Disminución gradual
<b>Actividad psicomotriz</b>	Aumentada, disminuida o mixta	Normal

**En la población mayor de 65 años la prevalencia de la demencia es del 5-14,9%<sup>40</sup>.**

**Entre los principales síndromes demenciales<sup>41</sup>:** la enfermedad de Alzheimer (EA) (el 60-80% de las demencias en pacientes ancianos), demencia vascular multiinfarto (más frecuente en pacientes con HTA, diabetes...), demencia con cuerpos de Lewy, demencia fronto-temporal y demencia en la Enfermedad de Parkinson (EP). Si bien, la causa de la demencia con frecuencia es mixta, especialmente a medida que las enfermedades progresan con la edad.

**La clínica característica de la demencia cursa con:**

- **Deterioro cognitivo** (alteración del aprendizaje, memoria, lenguaje, atención compleja, alteración perceptual-motora o de la cognición social). Todo ello debe producir una disminución significativa de la funcionalidad del paciente y una interferencia en sus actividades cotidianas en comparación a etapas anteriores de su vida<sup>42</sup>.

- **Síntomas psicológicos conductuales (SPCD)**, que en la demencia de tipo Alzheimer pueden afectar hasta el 90% de los pacientes en los estadios más avanzados de la enfermedad<sup>43</sup>, y con frecuencia son motivo de urgencia médica por poder presentarse estados de intensa agresividad y de sufrimiento personal y en el entorno del paciente:



- **Síntomas psicológicos:** síntomas psicóticos (delirios y alucinaciones), labilidad emocional, ansiedad, irritabilidad, euforia, desinhibición, etc.

- **Síntomas conductuales:** como apatía o inquietud, agitación, comportamiento psicomotor aberrante, alteraciones verbales y físicas, actitud inapropiada, trastornos de la conducta alimentaria, del sueño, etc., que se presentan en cualquier fase de la enfermedad y que suelen progresar con el tiempo.

**Los SCPD emergentes** pueden ser expresión de un sd. confusional en un contexto de demencia e indicar la existencia de enfermedades subyacentes que deben ser diagnosticadas y tratadas.

**La aproximación diagnóstica** de la demencia requiere la constatación del deterioro cognitivo y la identificación del subtipo etiológico subyacente por la importancia en el abordaje terapéutico, valorando<sup>44,58</sup>:

- **La información proporcionada por familiares o cuidadores** sobre el curso evolutivo de los cambios cognitivos y de conducta.

- **El deterioro de la función cognitiva, el tipo de demencia, y la presencia de SPCD, que deben ser evaluadas y monitorizadas** (con el uso de escalas o cuestionarios validados según recursos, experiencia y disponibilidad) e identificadas posibles situaciones desencadenantes<sup>45</sup>.

- **El examen físico**, dirigido a detectar déficits neurológicos focales sugestivos de accidentes cerebrovasculares, signos de la enfermedad de Parkinson (rigidez de las ruedas dentadas y / o temblores, anomalías o ralentización de la marcha...), etc<sup>58</sup>.

- **Los estudios complementarios**, como hemograma completo, cribado de la deficiencia de B12, de hipotiroidismo (TSH), EKG (para detectar prolongación de QT, arritmias...). Los pacientes con cuadros atípicos o los más jóvenes (<60 años) pueden beneficiarse de estudios más exhaustivos (punción lumbar, EEG, pruebas serológicas...).

- **La medicación concomitante** con potencial en la alteración de la cognición (opioides, anticolinérgicos, antipsicóticos, benzodiazepinas) y con potencial de aumento del intervalo QT como antiarrítmicos, antibióticos macrólidos, antidepressivos tricíclicos, etc.<sup>46</sup>.

### Utilidad de los APS en la demencia

- **En los pacientes con síntomas leves o moderados no están indicados los APS**, debido al mayor riesgo de eventos cerebrovasculares y muerte. **En estos casos está recomendado el tratamiento no farmacológico**, basado en medidas supervisadas como la educación en el manejo conductual, de las habilidades de comunicación y en el soporte al cuidador, que han parecido reducir la agitación de los pacientes en determinados ámbitos. Aunque la falta de recursos puede dificultar las intervenciones en domicilio del paciente, ya que se requieren abordajes individualizados, la capacitación del personal sanitario y de los cuidadores, y la colaboración de todos los agentes implicados en su implantación<sup>48,49</sup>.

- **La indicación de los APS en la demencia está justificada en pacientes con sintomatología grave** (psicosis y/o agitación con agresividad y angustia significativa)<sup>50,58</sup>.

- **Previamente a la instauración del tratamiento con APS debe haberse evaluado el contexto clínico de paciente** (especialmente los factores de riesgo vascular) y los potenciales efectos adversos de la medicación. Además se debe informar al paciente o cuidador sobre los posibles beneficios y riesgos del tratamiento.

- **Los APS con indicación para el tratamiento de la agitación por demencia<sup>3</sup> son haloperidol** (en demencia de la Enf. de Alzheimer y demencia vascular) y **risperidona** (único APS atípico autorizado en España para su uso en la agitación y agresividad en la demencia de la Enf. de Alzheimer). Recordar que el riesgo de ACV es significativamente mayor en pacientes con demencia mixta o vascular comparado con la demencia de tipo Alzheimer.

La quetiapina no tiene aprobada la indicación en pacientes con demencia tipo Alzheimer, vascular o mixtas con agitación, y posee una evidencia en términos de eficacia muy limitada<sup>51,52</sup>. Además hay que tener en cuenta que en las últimas revisiones y metanálisis ha demostrado una eficacia menor, siendo insuficiente para realizar una recomendación clínica en firme. Ninguna de las Guías mencionadas anteriormente, recomiendan su uso en este contexto.

**En la enfermedad de Parkinson (EP) y en la enfermedad por Cuerpos de Lewy** las alucinaciones y delirios visuales son manifestaciones frecuentes en etapas avanzadas de la enfermedad, en parte por la sensibilidad a los efectos secundarios neuropsiquiátricos de los medicamentos antiparkinsonianos. Si bien suspender estos fármacos no es una opción factible para estos pacientes, se puede plantear una reducción de la dosis (especialmente de los anticolinérgicos). En este tipo de pacientes existe la posibilidad de reacciones graves a los APS, que incluyen la exacerbación del parkinsonismo, confusión, disfunción autonómica, así como las complicaciones ya mencionadas asociadas a los APS: mayor riesgo de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte, lo que limita su utilidad. Los pacientes con enfermedad por Cuerpos de Lewy pueden ser especialmente sensibles a los APS y experimentar reacciones adversas idiosincrásicas y potencialmente mortales<sup>53</sup>.

En trastornos psicóticos graves que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, cuando haya fallado el tratamiento estándar, está indicada la clozapina (medicamento de especial control médico). Sin embargo es un fármaco que puede producir agranulocitosis y su uso debe limitarse a pacientes con recuentos leucocitarios normales y que puedan ser monitorizados regularmente<sup>3</sup>. Como alternativa, cuando no sea posible la monitorización semanal de sangre, está avalado por algunos estudios<sup>54,55,56</sup> y guías práctica clínica<sup>57,58,59</sup> la utilización de quetiapina a dosis bajas (indicación off-label), que posee menos efectos adversos extrapiramidales, y siempre en el marco del Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

**En la Demencia frontotemporal (DFT)** los APS deben considerarse como último recurso, y después de intentar modificaciones de conducta y otras alternativas farmacológicas, al ser estos pacientes particularmente vulnerables a los efectos extrapiramidales **de los APS típicos y la risperidona**<sup>60,61</sup>. La quetiapina, como en el caso anterior, aún si tener recogida esta indicación, se contempla por producir un antagonismo moderado del receptor D2 y causar menos efectos secundarios extrapiramidales<sup>62</sup>.

- **Las dosis de APS utilizadas al inicio del tratamiento deben ser bajas** y si fuera necesario podrían irse incrementando progresivamente en caso necesario hasta llegar a la dosis mínima efectiva<sup>3</sup> (Tablas 2):

**Haloperidol: dosis inicial** 0,5 a 5 mg/día vo, divididas en 1 o 2 tomas diarias, ajustando la dosis cada 1 a 3 días y evaluar la necesidad de continuar el tratamiento a las 6 semanas. **Risperidona: dosis inicial** 0,25 mg dos veces al día, e incrementar en caso necesario 0,25 mg dos veces al día cada 2 días. **Dosis óptima** 0,5 mg dos veces al día. Algunos pacientes hasta 1 mg dos veces al día. Dosis superiores a 2 mg se asocian a una mayor frecuencia de parkinsonismo sin mejorar el control de los síntomas conductuales (en personas mayores de 75 años se precisa el visado de Inspección de Farmacia).

Si la respuesta no es la adecuada, considerar realizar los ajustes de dosis y/o valorar otras alternativas terapéuticas.

- **La duración del tratamiento con APS.** El tratamiento debe mantenerse sólo si los beneficios son evidentes, y debe intentarse su interrupción a intervalos regulares. La Asociación Estadounidense de Psiquiatría<sup>63</sup> recomienda que se realicen intentos de disminuir y/o retirar la terapia antipsicótica dentro de los cuatro meses después del inicio

del tratamiento en aquellos pacientes que respondieron a la medicación y que no tienen antecedentes de recaída con la disminución progresiva de la misma. Una revisión Cochrane 2013 concluye que los APS podrían retirarse sin afectar al comportamiento excepto en el caso de pacientes con síntomas más graves<sup>64</sup>, y aunque una revisión posterior refiere que no hay evidencias que la retirada sea mejor que la continuación, también reconoce que sus conclusiones se basan en pocos estudios o subgrupos pequeños y que se requieren más pruebas sobre los beneficios y daños asociados con la retirada del APS en los pacientes con demencia, y siguen considerando vigentes las conclusiones generales de la revisión anterior del 2013<sup>65</sup>.

**Solo estaría justificada la continuidad del tratamiento** ante la recurrencia de los síntomas graves tras los intentos de retirada o en los pacientes con antecedentes neuropsiquiátricos severos<sup>63,64,66</sup>.

**La retirada del APS se realiza** disminuyendo la dosis un 25-50% cada dos semanas, evaluando la respuesta del paciente. Si se observan problemas, se debe volver a la dosis previa e intentar una reducción más paulatina, de un 10% a intervalos mensuales.

Recordar que la utilización de APS durante largos períodos de tiempo está asociada a un mayor riesgo de deterioro cognitivo, caídas, neumonías por aspiración<sup>67</sup>, eventos cerebrovasculares<sup>19</sup>, y a un incremento del riesgo de mortalidad<sup>14,15,16</sup>.

**Monitorización de los pacientes en tratamiento con APS**

Aunque el origen del tratamiento con APS en los pacientes con demencia, suele provenir del ámbito de Atención Especializada, es con frecuencia desde Atención Primaria donde se le da continuidad al tratamiento y se supervisa al paciente en un contexto global, por lo

que es importante coordinar las actuaciones para el control de las incidencias que acontezcan.

Se deben evaluar y registrar los cambios y los efectos adversos clínicamente relevantes, especialmente:

- **La excesiva sedación y/o empeoramiento cognitivo.**
- **Los trastornos del movimiento de origen extrapiramidal:** bradicinesia, temblor, rigidez, acatisia....
- **Los efectos anticolinérgicos.**
- **Las alteraciones metabólicas:** peso, perfil glucémico y lipídico.
- **Las alteraciones cardiovasculares:** hipotensión, arritmias u otras alteraciones electrocardiográficas como prolongación del intervalo QT (si excede los 500 mm).
- **Los cambios hematológicos y electrolíticos** como hipopotase-mia e hipomagnesemia, ya que aumentan el riesgo de arritmias ventriculares.

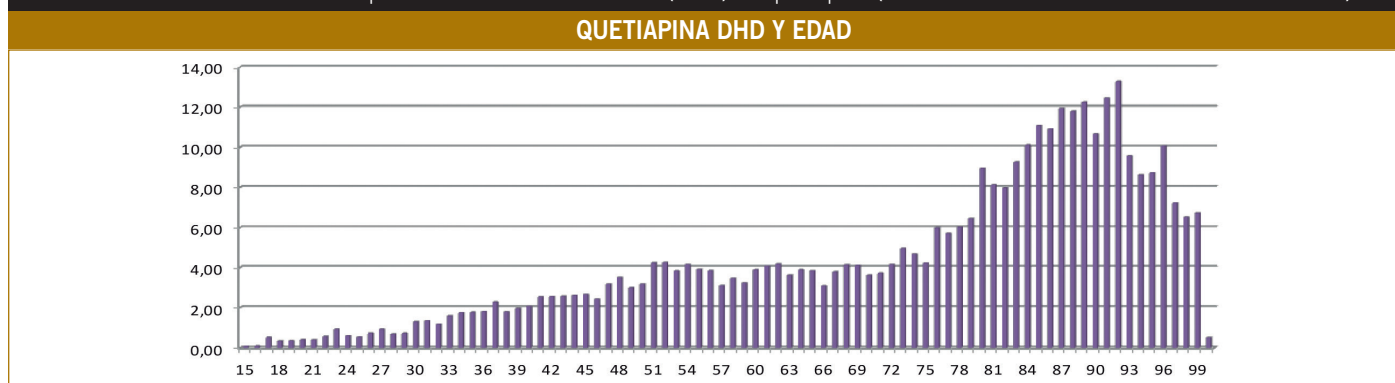
**Realizar recuentos leucocitarios y de neutrófilos periódicos, especialmente en los pacientes en tratamiento con clozapina:** semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento y al menos una vez cada 4 semanas durante el tiempo que continúe el tratamiento y durante 4 semanas tras la interrupción del mismo.

En los tratamientos con clozapina sospechar la aparición de miocarditis o cardiomiopatía en pacientes que experimentan taquicardia persistente en reposo (especialmente en los primeros dos meses de tratamiento) y/o palpitaciones, arritmias, dolor torácico, y signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

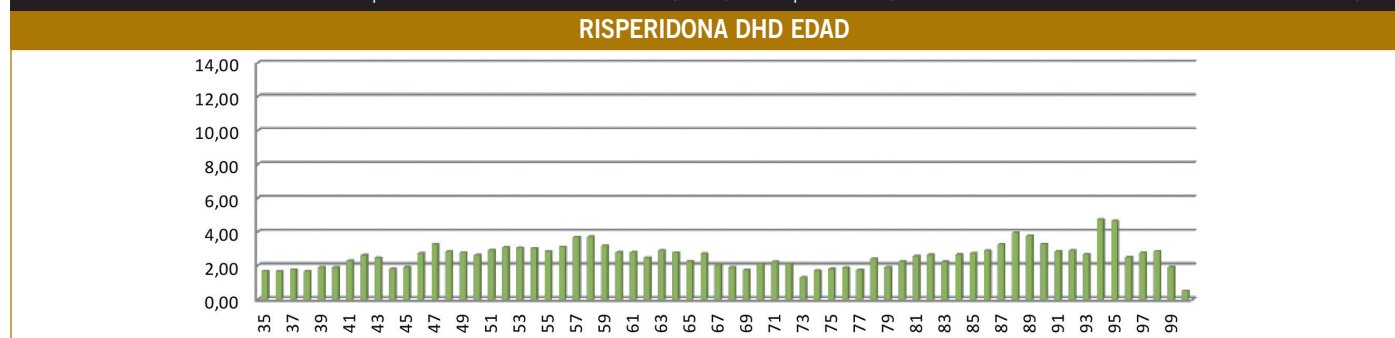
**DATOS DE PRESCRIPCIÓN DE ANTIPSICÓTICOS EN PACIENTES MAYORES DE 75 AÑOS**

Según la base de datos FARMACANARIAS, la ddd por cada 1000 habitantes día (DHD) de quetiapina permanece relativamente constante de los 50 a los 74 años (4 DHD), y a partir de los 75 años la DHD se incrementa hasta llegar a triplicarse. No ocurre así con las DHD de risperidona que sufre mínimas variaciones, incluso en persona mayores (Gráficos 1 y 2).

**Gráfico 1.** Dosis diaria definida por cada 1000 habitantes día (DHD) de quetiapina (Base de datos Farmacanarias. Diciembre 2017)

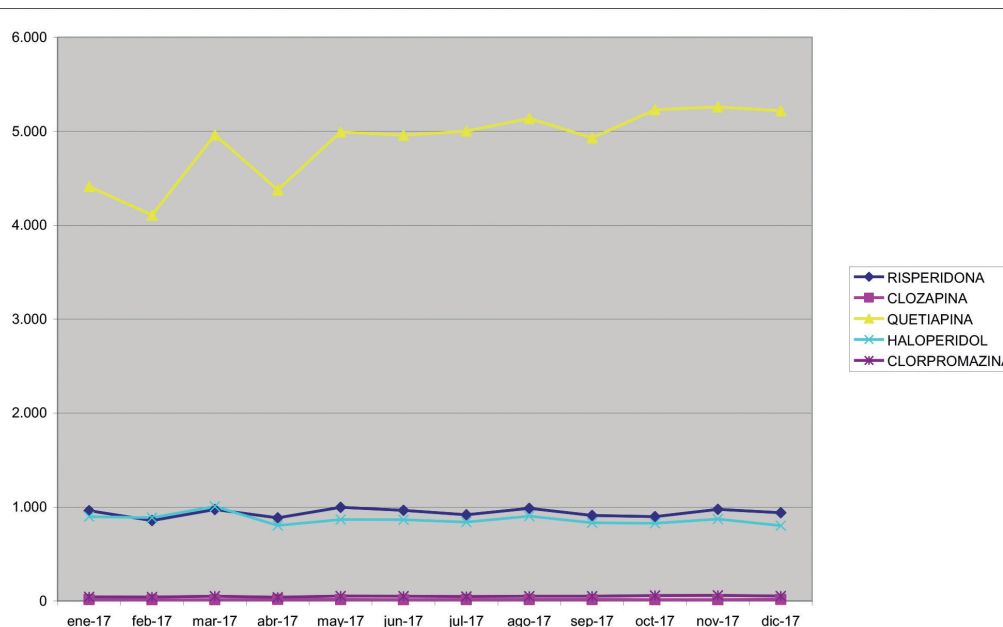


**Gráfico 2.** Dosis diaria definida por cada 1000 habitantes día (DHD) de risperidona (Base de datos Farmacanarias. Diciembre 2017)



Los datos de prescripción- dispensación de antipsicóticos en pacientes mayores de 75 años en Canarias (Gráfico 3) no se corresponden con las indicaciones ni con las recomendaciones de las guías de referencia en el sd. confusional y en la demencia. Destacando la quetiapina como el APS más prescrito en este grupo de edad.

**Gráfico 3.** Prescripción de antipsicóticos en mayores de 75 años (Comunidad Canaria. Periodo: enero-diciembre 2017)



## CONCLUSIONES

- Los antipsicóticos para el tratamiento de la agitación de los pacientes con demencia, se deben restringir a pacientes que no responden a medidas no farmacológicas o cuando los síntomas sean muy graves y con riesgo de autolesión o de lesión a terceros.
- Utilizar aquellos que tengan la indicación, a las dosis y tiempos recomendados, evitando tratamientos demasiado prolongados.
- Evaluar periódicamente la respuesta al tratamiento y los efectos adversos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Informe Ministerio de Sanidad y Política Social. Agencia Española de los Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de antipsicóticos en España (1992-2006)\*.
2. Base de datos Farmacanárias.
3. AEMPS. CIMA. Fichas técnicas. <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>
4. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;
5. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005; 293:596.
6. Kongpakwattana K., Swangjit R., Tawankanjanachot I, Bell J.S., Hilmer S.N, Chaiyakunapruk N. Br J. Pharmacological treatments for alleviating agitation in dementia: A systematic review and network meta-analysis *Clin Pharmacol.* 2018 Apr 10. doi: 10.1111/bcp.13604.
7. Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, Miller D, Ho BC (2010) Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs. *Biol Psychiatry* 67(3): 255-62
8. Carson S, McDonagh MS, Peterson KA systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioral symptoms of dementia. *Journal of the American Geriatrics Society* 2006; 54(2): 354-361
9. Ruelaz A, Maglione M, Bagley S, Suttrop M, Hu J-H, Ewing B, Wang Z, Timmer M, Sultzer D, Shekelle PG. Efficacy and Comparative Effectiveness of Atypical Antipsychotic Medications for Off-Label Uses in Adults. A Systematic Review and Metaanalysis. *JAMA.* 2011; 306(12): 1359-69.
10. Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. Atypical antipsychotics drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ.* 2004; 10; 329 (7457):75.
11. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (1): CD003476.
12. Ficha técnica clozapina. AEMPS. CIMA.
13. Ficha Técnica Quetiapina. AEMPS. CIMA.
14. FDA Information for healthcare professionals: conventional antipsychotics 6.16.2008.
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Notas Informativas 2008. Antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia.
16. AEMPS. Nota Informativa 2004. Nuevos datos de seguridad sobre los antipsicóticos olanzapina y risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia.
17. 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; 294:1934.
18. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry* 2015; 72:438.
19. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS et al. Effectiveness of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1525-38.
20. AEMPS. Nota informativa. 2004. "Risperidona: riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia. Restricción de las condiciones de uso".



## BIBLIOGRAFÍA

21. AEMPS. Nota informativa 2008. Antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia. Disponible en: [http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI\\_2008-19\\_antipsicoticos.htm](http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2008-19_antipsicoticos.htm).
22. Casey DE. Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophr Res*. 1991;4(2):109-20.
23. Ballard CG, Gauthier S, Cummings JL, Brodaty H, Grossberg GT, Robert Ph, Lyketsos CG. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2009; 5: 245-55.
24. BOLCAN Vol 4 nº 3. Seguridad en la prescripción del paciente crónico polimedcado.
25. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Second edition. Arlington, VA (US): American Psychiatric Association; 2007
26. Dementia-Diagnostic and therapeutic interventions. A systematic review. Stockholm (Sweden): The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care; 2008.
27. UpToDate Antipsicóticos. Literature review current through: Oct 2017. [https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PSYCH%2F82533&topicKey=PSYCH%2F14773&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PSYCH%2F82533&topicKey=PSYCH%2F14773&source=see_link)
28. American Psychiatric Association DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5.a ed., Editorial Médica Panamericana (2014).
29. Marcantonio E, Ta T, Duthie E, Resnick NM. Delirium severity and psychomotor types: their relationship with outcomes after hip fracture repair. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(5):850.
30. Rushing JT, Foreman MD, Palmer RM, Pompei P, Inouye SK. Does delirium contribute to poor hospital outcomes? A three-site epidemiologic study. *Gen Intern Med*. 1998;13(4):234.
31. Dyer CB, Ashton CM, Teasdale TA. Postoperative delirium. A review of 80 primary data-collection studies. *Arch Intern Med*. 1995;155(5):461.
32. Francis J., UpToDate Delirium and acute confusional states: Prevention, treatment, and prognosis 2018.
33. Gilchrist NA, Asoh I, Greenberg B. Atypical antipsychotics for the treatment of ICU delirium. *J Intensive Care Med* 2012; 27:354.
34. Parellada E, Baeza I, de Pablo J, Martínez G. Risperidone in the treatment of patients with delirium. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:348.
35. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; :CD005594.
36. Campbell N, Boustani MA, Ayub A, et al. Pharmacological management of delirium in hospitalized adults—a systematic evidence review. *J Gen Intern Med* 2009; 24:848.
37. Pelland C, Trudel JF. [Atypical antipsychotic efficacy and safety in managing delirium: a systematic review and critical analysis]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2009 Jun;7(2):109-19.
38. Lipowski ZJ. Delirium acute status. New York: Oxford University Press; 1990.
39. Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1990; 113: 941-8.
40. Molinuevo JL, Peña-Casanova J. Grupo de estudio de neurología de la conducta y demencias. Guía oficial para la práctica clínica en demencias: conceptos, criterios y recomendaciones. Barcelona: Sociedad Española de Neurología (SEN); 2009. Guía N.º 8.
41. Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC. Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(10):1290.
42. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington 2013.
43. Cerejeira J., Lagarto L., Mukaetova-Ladinska, E.B.. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Frontiers in Neurology*. 2012 Vol 3 Article 73.
44. Press D., Alexander M., Management of neuropsychiatric symptoms of dementia. UpToDate 2017.
45. Boada, M., Tárraga, L., Modinos, G., López, O. L., & Cummings, J. L. (2005). Neuropsychiatric inventory-nursing home version (NPI-NH): Spanish validation. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 20(10), 665-673
46. Celaya MC, Martínez J. Medicamentos y prolongación del intervalo QT. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*. Volumen 21, Núm. 1. gener-març 2013.
47. Corbett A, Burns A, Ballard C. Don't use antipsychotics routinely to treat agitation and aggression in people with dementia. *BMJ* 2014; 349:g6420.
48. Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sensory, psychological and behavioural interventions for managing agitation in older adults with dementia. *Health Technol Assess (Rockv)* 2014; 18: 1–256
49. Kolanowski A, Fick D, Frazer C, Penrod J. It's about time: use of nonpharmacological interventions in the nursing home. *J Nurs Scholarsh* 2010; 42: 214–22.
50. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyer AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD, Lopez OL, Mahoney J, Pasic J, Tan ZS, Wills CD, Rhoads R, Yager J The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. *Am J Psychiatry*. 2016 May;173(5):543-6.
51. Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Rosenheck RA, Hsiao JK, Lieberman JA, Schneider LS; CATIE-AD Study Group. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry*. 2008 Jul;165(7):844-54.
52. Paleacu D, Barak Y, Mirecky I, Mazeh D. Quetiapine treatment for behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease patients: a 6-week, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Apr;23(4):393-400.
53. Rodnitzky RL. Cognitive impairment and dementia in Parkinson disease. UpToDate 2017.
54. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Friedman JH. Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies *J Clin Psychiatry*. 2002;63(6):513.
55. Bloomfield, K., et al. "Use of antipsychotic medications in patients with Parkinson's disease at Auckland City Hospital." *Internal medicine journal* 42.7 (2012): e151-e156.
56. Baskys A. Lewy body dementia: the litmus test for neuroleptic sensitivity and extrapyramidal symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65. Suppl 11: 16-22.
57. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Enfermedad de Parkinson. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Enfermedad de Parkinson. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
58. Parkinson's disease in adults NICE guideline (NG71) 2017. [nice.org.uk/guidance/ng71](http://nice.org.uk/guidance/ng71)
59. Miyasaki J.M, Shannon K., Voon V. et al. Practice parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neuro Neurology. 2007 Jan 2;68(1):81
60. Kerssens CJ, Pijnenburg YA Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal dementia. *Eur J Neurol*. 2008;15(2):111.
61. Pijnenburg YA, Sampson EL, Harvey RJ, Fox NC, Rossor MN. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003;18(1):67
62. Suzee E Lee, MD, Bruce L Miller, MD. UpToDate: Frontotemporal dementia: Treatment Section. Literature review current through 2018.
63. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia. *Am J Psychiatry* 173:5, May 2016. <http://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890426807>
64. Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander SR, De Sutter AI, van Driel ML, et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;3:CD007726.
65. Van Leeuwen, E., Petrovic, M., van Driel, M., De Sutter, A., Vander Stichele, R., Declercq, T., & Christiaens, T. (2018). Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
66. Patel AN, Lee S, Andrews HF, et al. Prediction of Relapse After Discontinuation of Antipsychotic Treatment in Alzheimer's Disease: The Role of Hallucinations. *Am J Psychiatry* 2017; 174:362.
67. Chahine L, Acar D, Chemali Z. The elderly safety imperative and antipsychotic usage. *Harv Rev Psychiatry*. 2010;18:158-172.
68. Guía terapéutica en Atención Primaria. 6ª edición Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Junio de 2016

**Autores:** : Erika Montes Gómez, María Altabas Betancor, Nuria Ruiz Lavilla, Norberto Rodríguez Espinosa, Mercedes Plasencia Núñez M<sup>a</sup> Elidia Guerra Rodríguez, Fidelina de la Nuez Viera, Ángela Martín Morales

### Comité Editorial:

- Presidente** Alberto Talavera Déniz (Jefe de Servicio de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación).
- Vocales** Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación). Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica). María Altabas Betancor (Médico de Familia). Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica). Elena López Muñoz (Farmacéutica). Ángela Martín Morales (Farmacéutica). M<sup>a</sup> Elidia Guerra Rodríguez (Farmacéutica).
- Coordinadora** Erika Montes Gómez (Medico de Familia).

**Edita:** Dirección General de Programas Asistenciales / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD.  
**ISSN:** 1889-0938. **Depósito Legal:** GC 1102-2008.

Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://goo.gl/VdDK4Y>

