
DOCUMENTO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE PSICOGERIATRÍA SOBRE EL USO DE ANTIPSICÓTICOS EN PERSONAS DE EDAD AVANZADA

El presente documento es una labor conjunta y consensuada de la Sociedad Española de Psicogeriatría (SEPG), bajo la dirección de su presidente, Dr. Luis Agüera Ortiz

COMITÉ DE REDACCIÓN

Luis Agüera Ortiz
Ángel Morínigo Domínguez
Javier Olivera Pueyo
Jorge Pla Vidal
José Ramón Azanza

REVISORES PRINCIPALES

Antonio Carrión Sánchez
M. Dolores Claver Martín
M. Dolores Franco Fernández
Manuel Franco Martín
Isabel Ramos García
Manel Sánchez Pérez

REVISORES SOCIOS DE LA SEPG

Jorge Giménez-Salinos
Joan Catena Mir
Jesús Monforte Porto
Carmelo Pelegrín Valero



Resumen

La edad avanzada es el periodo de la vida en el que es más frecuente encontrar fenómenos de la esfera psicótica como delirios, alucinaciones, suspicacia, hostilidad o agitación psicomotriz. Las enfermedades que con mayor frecuencia presentan estos síntomas son la esquizofrenia de inicio juvenil y la de inicio tardío, las demencias, la depresión psicótica, los trastornos bipolares, los esquizoafectivos y el trastorno delirante.

Por su propia naturaleza y con independencia de la edad de quien los sufra, los fenómenos psicóticos son generalmente graves, persistentes en el tiempo, en ocasiones disruptivos, producen un gran sufrimiento al paciente y su entorno y tienen escasa tendencia a la remisión espontánea.

Los fármacos antipsicóticos son la piedra angular del tratamiento de los síntomas psicóticos. Se han usado con diferente grado de efectividad para el tratamiento de síntomas psicóticos positivos como los delirios y las alucinaciones, de cuadros maníacos o depresivos bipolares, de la ansiedad grave, agitación, hostilidad, agresividad y conductas violentas, como potenciadores de los antidepressivos y para algunas alteraciones graves del ciclo sueño-vigilia. Las dos generaciones existentes de estos fármacos presentan indudables beneficios, pero también efectos adversos que pueden ser potencialmente graves. La toma de decisiones respecto a la elección del tratamiento más adecuado y la consideración acertada del cociente riesgo-beneficio para cada paciente concreto es una tarea difícil para el médico, que se ve complicada aún más por la escasez de ensayos clínicos y la insuficiencia de indicaciones oficiales en las fichas técnicas de las distintas moléculas.

El presente consenso se ha realizado mediante la redacción de un documento inicial que fue expuesto a la valoración de diversos revisores cualificados y las aportaciones de los socios de la Sociedad Española de Psicogeriatría (SEPG) que desearon contribuir a su perfeccionamiento. Este documento, que expone la posición de la SEPG en la materia, pretende ayudar al clínico a tomar decisiones sensatas y lo más informadas posibles para la frecuente y demandante encrucijada clínica que supone la prescripción de fármacos antipsicóticos en el anciano.

Palabras clave. Ancianos. Antipsicóticos. Documento de consenso. Efectos adversos. Indicaciones. Monitorización. Neurolépticos. Prescripción. Seguridad.

Use of antipsychotics in late-life: document of the Spanish Society of Psychogeriatrics

Old age is the period of life in which it is more frequent to find phenomena of the psychotic sphere such as delusions, hallucinations, suspicion, hostility or psychomotor agitation. Diseases that more frequently present these symptoms are early-onset and late-onset schizophrenia, dementias, psychotic depression, bipolar disorder, schizoaffective disorder and delusional disorder.

Psychotic phenomena, by their very nature and regardless of age, are generally severe, persistent in time and sometimes disruptive. They cause great suffering to patients and their caregivers and have no tendency to spontaneous remission.

Antipsychotic drugs are the cornerstone of the treatment of psychotic symptoms. They have been used, with different levels of effectiveness, for the treatment of positive psychotic symptoms such as delusions and hallucinations, manic or depressive bipolar symptoms, severe anxiety, agitation, hostility, aggression and violent behaviours, as augmentation strategy for antidepressive treatment, and for some serious sleep-wake cycle disturbances. The two existing generations of these drugs have undoubted benefits, but also adverse effects that can be potentially serious. Decision-making regarding the election of the most appropriate treatment and the correct consideration of the risk-benefit ratio for each individual patient is a difficult task for the physician, which is further complicated by the scarcity of clinical trials and the lack of approved indications in the label of the different molecules.

This consensus has been achieved through the drafting of an initial document that was exposed to the assessment of several qualified reviewers and the contributions of the members of the Spanish Society of Psychogeriatrics (SEPG). This document, which sets out the position of SEPG in this area, aims to help the clinician to make sensible and informed decisions for the frequent and demanding clinical challenges involving the prescription of antipsychotic drugs in the elderly.

Key words. Adverse events. Antipsychotics. Consensus document. Elderly. Indications. Monitoring. Neuroleptics. Prescription. Safe use.

Índice

| | | | |
|---|-----|---|-----|
| Introducción. Motivación y objetivos del documento | S7 | Sedación | S25 |
| Una visión desde la farmacología clínica | S9 | Efectos anticolinérgicos | S25 |
| Aspectos legales de la prescripción | S11 | Trastornos del movimiento | S25 |
| Indicaciones y uso clínico de los antipsicóticos en los ancianos | S13 | Discinesia tardía | S25 |
| Trastornos psicóticos | S13 | Epilepsia | S26 |
| Esquizofrenia | S13 | Efectos adversos cerebrovasculares y mortalidad asociada | S26 |
| Trastorno delirante | S13 | Efectos adversos en el sistema cardiovascular | S27 |
| Trastorno esquizoafectivo | S14 | Tensión arterial | S27 |
| Trastorno bipolar | S14 | Arritmia | S28 |
| Trastornos depresivos | S14 | Tromboembolismo venoso | S28 |
| Depresión con síntomas psicóticos | S15 | Efectos adversos en el sistema endocrino-metabólico | S28 |
| Depresión resistente | S15 | Peso | S28 |
| Trastornos neurocognitivos | S16 | Dislipemia | S28 |
| <i>Delirium</i> | S16 | Hiperglucemia y diabetes | S28 |
| Demencia | S16 | Hiperprolactinemia | S28 |
| Otras utilizaciones de los antipsicóticos | S21 | Caídas y riesgo de fracturas | S29 |
| Resumen de recomendaciones de utilización de las diferentes moléculas según las indicaciones | S21 | Síndrome neuroléptico maligno | S29 |
| Duración del tratamiento antipsicótico | S23 | Uso en insuficiencia renal | S29 |
| Efectos adversos de los antipsicóticos y uso en situaciones comórbidas | S25 | Uso en insuficiencia hepática | S29 |
| Efectos adversos en el sistema nervioso central | S25 | Monitorización del tratamiento antipsicótico | S31 |
| | | Una reflexión final: el riesgo de no tratar | S33 |
| | | Bibliografía | S35 |
| | | Anexo | S37 |

Introducción. Motivación y objetivos del documento

La psicosis se ha venido asociando tradicionalmente a la edad juvenil. Sin embargo, contrariamente a lo que muchos clínicos piensan, la edad avanzada es el periodo de la vida en el que es más frecuente encontrar fenómenos de la esfera psicótica como delirios, alucinaciones, suspicacia, hostilidad o agitación psicomotriz. Los pacientes con esquizofrenia de inicio juvenil, que afecta al 1% de la población, envejecen y ya no mueren tan precozmente como en las décadas precedentes. A ello hay que sumar las personas que desarrollan formas tardías de la enfermedad, así como los pacientes con trastorno delirante, de aparición en edades medias de la vida, pero que por su carácter crónico acompaña al paciente durante su envejecimiento. Otras enfermedades con fenómenos psicóticos que afectan también a los ancianos son la depresión psicótica, los trastornos bipolares y los esquizoafectivos.

De otro lado, si la esquizofrenia es la enfermedad más frecuente que produce síntomas psicóticos en el ser humano, la segunda es la demencia y ninguna de sus múltiples variedades está exenta de producir esta sintomatología. Junto a ella, el *delirium* –de aparición fundamentalmente en los ancianos– también produce síntomas psicóticos con gran frecuencia.

Por su propia naturaleza y con independencia de la edad de quien los sufra, los fenómenos psicóticos son generalmente graves, persistentes en el tiempo, en ocasiones disruptivos, producen un gran sufrimiento al paciente y su entorno y tienen escasa tendencia a la remisión espontánea.

Los fármacos antipsicóticos han sido y siguen siendo la piedra angular del tratamiento de los síntomas psicóticos. Se han usado con diferente grado de efectividad para el tratamiento de síntomas psicóticos positivos como los delirios y las alucinaciones, de cuadros maníacos, depresivos uni y bipolares, de la ansiedad grave, agitación, hostilidad, agresividad y conductas violentas, así como para algunas alteraciones graves del ciclo sueño-vigilia.

La introducción de los primeros antipsicóticos, denominados neurolepticos o antipsicóticos de primera generación (APPG), en los años cincuenta del siglo pasado, fue una de las mayores revoluciones

de la historia de la medicina. Su evidente eficacia se vio pronto matizada por la elevada frecuencia de efectos adversos que presentaban. Desde entonces, la investigación no ha cesado, intentando desarrollar fármacos más eficaces –algo conseguido sólo en parte– y más seguros. Más de 60 años de investigación han traído consigo el desarrollo de los antipsicóticos de segunda generación (APSG), que han mejorado sin duda la calidad de vida de los pacientes que precisan recibirlos, muchos de ellos por largos periodos o durante el resto de su vida. Son fármacos con estructuras y mecanismo de acción diferente a los APPG y con un perfil de efectos adversos también distinto y generalmente más benigno o mejor tolerado, pero no exento de ellos.

Los fundamentos científicos en que se apoya el empleo de antipsicóticos en personas de edad cuentan con un inconveniente importante. Los ensayos clínicos, de por sí escasos en la población anciana, lo son aún más en el caso de la investigación de las formas geriátricas de las diferentes psicosis. A ello ha de añadirse un hecho singular que atañe a las agencias regulatorias en lo que respecta a diversas enfermedades psiquiátricas. Las agencias regulatorias requieren que se realicen ensayos clínicos de registro para las diferentes posibles etiologías de la sintomatología psicótica, basadas en los sistemas comunes de clasificación. El cerebro es un órgano muy complejo que, cuando enferma, puede emitir síntomas de la esfera psicótica con independencia de la etiología concreta y, desde luego, de cómo lo definen las nosologías al uso en cada momento histórico.

Así, las agencias exigen ensayos clínicos de los fármacos antipsicóticos ya aprobados en esquizofrenia para obtener la indicación oficial de las demás enfermedades que cursan con psicosis, como son las distintas formas de demencia, el trastorno bipolar o el trastorno delirante. En algunas de estas indicaciones, como el trastorno delirante, es más probable que no haya jamás un ensayo clínico de registro. El anexo resume las indicaciones ‘oficiales’ que aparecen en la ficha técnica de los principales antipsicóticos comercializados en España.

Dado que este tipo de ensayos clínicos recaen generalmente en la iniciativa y medios económicos de

la industria farmacéutica, el hecho de que existan unas u otras indicaciones oficiales no se corresponde siempre con la realidad de la verdadera utilidad de los distintos fármacos en sus potenciales indicaciones, sino de la citada iniciativa de los laboratorios en realizarlos. Ello mezcla legítimos intereses económicos con los objetivos deseables de la propia investigación, que en muchos casos son más amplios.

Esa probablemente es la razón más relevante por la que un solo antipsicótico, la risperidona, que fue el primer APSG, tenga la indicación en las formas psicóticas de la enfermedad de Alzheimer. Tras las primeras noticias de posibles efectos adversos cerebrovasculares de los APSG, todas las empresas farmacéuticas cancelaron sus ensayos clínicos para esta indicación y aún no se ha concluido ningún ensayo nuevo. Por ello, no disponemos de nuevas indicaciones 'oficiales' en la ficha técnica de los fármacos antipsicóticos en los ancianos desde hace más de una década.

Recordemos que hace unos diez años, agencias regulatorias de diferentes países advirtieron del riesgo de un ligero pero real incremento de accidentes cerebrovasculares y muerte de pacientes tratados con estos fármacos, que afectaría en mayor medida a los pacientes con demencia y a aquellos con riesgo vascular o ictus previos. El Ministerio de Sanidad español incluyó incluso la necesidad de un visado para estos medicamentos en los mayores de 75 años, con una mención expresa a las indicaciones que aparecen oficialmente en la ficha técnica.

Desde entonces se han realizado diversos estudios de investigación con la finalidad de aclarar este riesgo, que han arrojado resultados no unánimes y, en ocasiones, contrapuestos. Algunos de los más importantes se recogen en este documento. Otra consecuencia de estas alertas es que se volvieron a revisar los parámetros de seguridad de los antiguos antipsicóticos –que ya no son habitualmente objeto de investigación– y se comprobó que el riesgo cerebrovascular es al menos tan elevado como el de los de segunda generación, un hallazgo que no ha sido tan ampliamente difundido como el que atañe a los APSG pese a su trascendental importancia.

Una cuestión relevante es la de las posibles alternativas a los tratamientos con antipsicóticos. Por ejemplo, algunas publicaciones señalan que grupos farmacológicos como los antidepresivos pueden ser una alternativa a los antipsicóticos en ciertas ocasiones, como se cita en el texto de este documento. Y la mayoría de los autores citan la conveniencia de ensayar tratamientos no farmacológicos previamente a utilizar los farmacológicos. La realidad es que esta aseveración es más un desiderátum que

una realidad. Desafortunadamente, las diferentes terapias no farmacológicas necesitan aún mayor desarrollo, existen pocos profesionales de la psiquiatría o la psicología familiarizados con ellas y su disponibilidad real es mucho más limitada de lo que sería deseable.

Todo lo anterior se ha visto acompañado de un hallazgo epidemiológico aparentemente sorprendente: a pesar de las alertas publicadas, las restricciones oficiales puestas en marcha y la nutrida investigación posterior a las mismas, la prescripción de antipsicóticos en personas mayores no ha descendido significativamente de manera global. Este dato no tiene una interpretación simple, pero en su explicación se ha de tener en cuenta la relativa eficacia de estos medicamentos en la percepción de quienes los prescriben y la escasez de alternativas reales, y da fe de dos hechos inapelables: la frecuencia de fenómenos psicóticos en los ancianos y su carácter intrínsecamente grave, junto a la necesidad de que reciban tratamiento.

En este contexto, el clínico que atiende a personas mayores se ve confrontado con varias cuestiones complejas e ineludibles:

- Los pacientes y sus familiares consultan con frecuencia por síntomas de la esfera psicótica que tienen generalmente consecuencias graves.
- Los expertos recomiendan comenzar por medidas terapéuticas no farmacológicas, su disponibilidad es desigual y heterogénea y, en general, escasa.
- Existen fármacos antipsicóticos que tienen diverso grado de eficacia y efectos adversos que en determinadas ocasiones pueden ser graves.
- Las indicaciones aceptadas en la ficha técnica de la mayoría de estos fármacos no cubren las necesidades reales de los pacientes, especialmente las de los enfermos con demencia.
- El visado impuesto por el Ministerio de Sanidad dificulta de manera real la prescripción de estos fármacos fuera de su indicación aprobada, que generalmente se limita a la esquizofrenia y al trastorno bipolar, y sólo considera la demencia en uno de ellos.
- La investigación acerca de la eficacia y seguridad de nuevos fármacos en las diferentes indicaciones potenciales en las personas mayores es muy escasa o inexistente, por lo que no se esperan mayores novedades en un futuro próximo.

Esta es la 'tormenta perfecta' en la que han de moverse médicos, pacientes y familiares. Este documento pretende ayudar al clínico a tomar decisiones sensatas y lo más informadas posibles para esta frecuente y demandante encrucijada clínica.

Una visión desde la farmacología clínica

J.R. Azanza

El envejecimiento se asocia con distintos problemas de interés desde el punto de vista farmacológico: los cambios fisiológicos propios de la edad, la presencia de múltiples enfermedades, el consumo elevado de medicamentos y la mayor susceptibilidad para los efectos adversos son los más relevantes.

La farmacocinética, en este grupo de edad, se afecta por las alteraciones de la absorción (hipoclorhidria y disminución del flujo sanguíneo intestinal y hepático), distribución (reducción de la hidratación y de la masa muscular e hipoalbuminemia) y eliminación (reducción de la capacidad metabólica hepática, sobre todo microsomal, y de la función renal), y puede dar lugar a un aumento de la concentración de los fármacos, lo que requiere por lo general la administración de dosis menores de diversos psicofármacos, incluidos los antipsicóticos. Estas características de los ancianos pueden afectar a todos los antipsicóticos, ya que generalmente son de uso por vía oral y, además, sufren metabolismo en su mayoría a través del sistema microsomal.

El claro menor número de estudios en este grupo de edad y el hecho de que alguno de los existentes en pacientes dementes con psicosis haya alertado de un mayor riesgo de efectos secundarios po-

tencialmente graves, conlleva la recomendación de usarlos con gran precaución en esta población, dejando 'huérfano' de opciones terapéuticas al paciente con demencia y psicosis, lo que da lugar a situaciones muy complejas tanto para el paciente como para su entorno.

En este tipo de situaciones, la valoración individualizada del beneficio/riesgo es la herramienta que debe utilizar el médico. Si de esta valoración se deduce que el balance es positivo, la prescripción estará justificada, siempre que se obtenga el consentimiento informado del paciente o de su entorno y se anote con el debido detalle en la historia clínica.

Unido a lo anterior vendrán las medidas más específicas, que son dictadas más por el sentido común y la experiencia clínica personal que por normas farmacológicas que están aún insuficientemente desarrolladas. Deberá recomendarse, entonces, extremar las precauciones con las dosis a administrar, que deberían ser lo más reducidas posibles, evitando los cambios bruscos de la posología y vigilando de forma muy estrecha los efectos adversos y los riesgos derivados de la polifarmacia habitual en los pacientes de este grupo de edad, así como revisar periódicamente la necesidad de su continuidad.

Profesor titular de Farmacología Clínica de la Universidad de Navarra.

Aspectos legales de la prescripción

La escasez de ensayos clínicos en las patologías susceptibles de ser tratadas con fármacos antipsicóticos en los ancianos conlleva que las indicaciones que aparecen en la ficha técnica de estos fármacos no reflejen la realidad de su uso.

La prescripción de antipsicóticos en ancianos para los que no exista una indicación expresa en su ficha técnica, pero que cuentan con evidencia suficiente de eficacia y seguridad avalada por la literatura científica o las guías de referencia disponibles, puede realizarse siempre que el paciente –o su familia, si éste no es competente mentalmente– sea informado y preste su consentimiento (que puede ser verbal o escrito), que deberá quedar siempre reflejado en su historia clínica.

La norma específica que en España regula los usos de fármacos fuera de las indicaciones aprobadas y que actualmente resultaría imprescindible actualizar para que contemple las especificidades de las personas mayores o las de los pacientes con demencia, es el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. En este Real Decreto, en su artículo 2: Definiciones, se señala:

‘Se entenderá por uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas: el uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada.’

En el capítulo III, se dice:

‘1. La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alter-

nativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.’

En el artículo 15 se añade que el médico responsable del tratamiento estará obligado a:

‘b) Notificar las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre.’

Por lo tanto, los pasos que la Sociedad Española de Psicogeriatría recomienda para la prescripción de antipsicóticos en indicaciones que no aparecen en la ficha técnica son los siguientes:

1. Valorar las posibles opciones farmacológicas y no farmacológicas.
2. Valorar el cociente riesgo-beneficio de la prescripción del fármaco concreto en el paciente concreto, teniendo en cuenta los datos de eficacia y seguridad avalados por la literatura científica o las guías de referencia disponibles.
3. Informar adecuadamente al paciente o sus familiares.
4. Obtener el consentimiento verbal o escrito.
5. Reflejar detalladamente todo este proceso en la historia clínica del paciente.

Indicaciones y uso clínico de los antipsicóticos en los ancianos

Trastornos psicóticos

Esquizofrenia

Los fármacos antipsicóticos son la piedra angular en el tratamiento de la esquizofrenia y otras psicosis a cualquier edad y constituyen su indicación primaria.

La recomendación de los expertos en psiquiatría geriátrica para el tratamiento de los mayores con esquizofrenia favorece a los antipsicóticos de segunda generación (APSG) respecto a los de primera generación (APPG). En general suelen ser precisas dosis superiores en los pacientes que sufren de esquizofrenia desde su juventud respecto a las formas de psicosis de inicio tardío o muy tardío. Existe cierto consenso en colocar la risperidona como fármaco de primera línea (Alexopoulos 2004). La paliperidona, un fármaco directamente emparentado con la risperidona, debe ser tomado también en consideración (Tzimos et al 2008; Suzuki et al 2013; Garieri et al 2014). En segunda línea se consideran la quetiapina y la olanzapina (McKean y Monasterio, 2015). El aripiprazol, un fármaco más reciente, ocupa un lugar emergente (Agüera Ortiz 2012a). La ziprasidona, la clozapina y los APPG tienen un apoyo limitado (Tabla I).

No hay aún datos suficientes en la bibliografía para dar guías sobre los antipsicóticos inyectables de larga duración en los mayores, pero es una opción que conviene considerar cuando la adhesión es problemática (Alexopoulos 2004). Las fichas técnicas de los inyectables de larga duración de paliperidona o de risperidona no hacen diferencias entre adultos y ancianos.

La recomendación general para los pacientes con esquizofrenia de inicio en la edad juvenil o adulta es continuar con el antipsicótico que ha sido eficaz durante estas etapas, tanto de administración oral o parenteral si es necesario.

Se debe revisar inicialmente el tratamiento tras 1-2 semanas de la prescripción. En caso de cambio

de dosis, conviene revisarlo entre 10 días y 4 semanas. Alcanzada la estabilidad, se debe ver al paciente al mes y luego cada 2-3 meses.

En fase de mantenimiento se aconseja revisar cada 3 meses o, como máximo, cada 6 meses.

El tiempo de duración del tratamiento es habitualmente largo y, con frecuencia, indefinido.

Trastorno delirante

Una reciente revisión (Muñoz-Negro y Cervilla 2016) acerca del tratamiento farmacológico del trastorno delirante mostró la total ausencia de ensayos clínicos controlados, de modo que los datos disponibles se basan en estudios observacionales o series de casos (Agüera Ortiz 2012b). Dadas las características del trastorno, parece comprensible que no existan ensayos clínicos controlados hasta ahora y es más que probable que no los haya en el futuro, siendo éste el paradigma de problemas psiquiátricos que precisan tratamientos psicofarmacológicos cuya eficacia no puede demostrarse por los medios habitualmente usados en los estudios de registro y que nunca tendrán una indicación oficial en la ficha técnica.

Los antipsicóticos en general parecen ser un tratamiento efectivo del trastorno delirante, con una eficacia media del 34%, aunque no existe una evidencia suficientemente fuerte para hacer recomendaciones definitivas. La revisión muestra una ligera superioridad en favor de los APPG en comparación con los APSG (39% frente a 28%). Esta revisión no diferencia los pacientes adultos de los ancianos y, por tanto, no tiene en cuenta los posibles efectos adversos de los APPG en esta población.

La recomendación de primera línea es la risperidona/paliperidona, seguido de olanzapina, aripiprazol y quetiapina. Los APPG y la clozapina deben de ser considerados de tercera línea en los pacientes de edad avanzada (Tabla II).

Respecto al seguimiento, se deben seguir las mismas normas que en la esquizofrenia y habrá de con-

Tabla I. Antipsicóticos en la esquizofrenia.

| | | Dosis |
|----------------|----------------------|-----------------|
| 1.ª opción | Risperidona | 1,25-3,5 mg/día |
| | Valorar paliperidona | 3-12 mg/día |
| Otras opciones | Olanzapina | 2,5-15 mg/día |
| | Aripiprazol | 5-15 mg/día |
| | Quetiapina | 100-300 mg/día |

Tabla II. Antipsicóticos en el trastorno delirante.

| | | Dosis |
|----------------|----------------------|-----------------|
| 1.ª opción | Risperidona | 1,25-3,5 mg/día |
| | Valorar paliperidona | 3-12 mg/día |
| Otras opciones | Olanzapina | 2,5-15 mg/día |
| | Aripiprazol | 5-15 mg/día |
| | Quetiapina | 100-300 mg/día |

siderarse una posible duración indefinida del tratamiento.

Trastorno esquizoafectivo

En el caso de los pacientes de edad avanzada con trastorno esquizoafectivo, el tratamiento con APSG es muchas veces el de elección como sucede en otras etapas de la vida, por su eficacia antipsicótica y la acción de estos fármacos sobre otros neurotransmisores, sobre todo serotoninérgicos, que les permite actuar también sobre los síntomas afectivos. En este caso hay estudios sobre la eficacia de risperidona y paliperidona, tanto en la administración oral como en las formas de liberación prolongada. La paliperidona es el único fármaco con indicación expresa de trastorno esquizoafectivo en su ficha técnica.

Trastorno bipolar

En los pacientes ancianos con enfermedad maníaca, el tratamiento de la fase aguda suele requerir el uso de antipsicóticos en combinación con los estabilizadores del estado de ánimo en el caso de la ma-

nía sin síntomas psicóticos, o en combinación con la terapia electroconvulsiva (TEC), e incluso en monoterapia, en el caso de la manía con síntomas psicóticos. La duración del tratamiento antipsicótico una vez alcanzada la remisión se establece en 2-3 meses, antes de iniciar la retirada. En general se recomienda utilizar APSG en dosis más bajas, pero no hay estudios que concluyan sobre su eficacia, seguridad y tolerabilidad en pacientes bipolares en este grupo de edad (Tabla III).

También el tratamiento de la depresión bipolar tiene características similares a las ya descritas. Tanto la fase aguda como los tratamientos de mantenimiento pueden requerir el uso de antipsicóticos en monoterapia o asociados a otros fármacos o técnicas (antidepresivos, anticonvulsionantes como el ácido valproico o la lamotrigina, las sales de litio y la TEC), de los que existen escasos estudios (olanzapina, quetiapina, aripiprazol, asenapina) (Gareri et al 2014). Las fases mixtas igualmente pueden requerir la combinación de un APSG con un anticonvulsivo o con sales de litio. En cualquier caso, las mismas recomendaciones clínicas para los pacientes más jóvenes están vigentes en el tratamiento del paciente anciano con trastorno bipolar (Tabla IV).

Trastornos depresivos

Los antipsicóticos no tienen una indicación primaria en el tratamiento de la depresión de los pacientes ancianos. Sin embargo, en algunas situaciones de las enfermedades afectivas de este grupo de edad su uso estaría indicado (Tabla V). Así:

- En los pacientes con depresión mayor con síntomas psicóticos.
- En pacientes con enfermedad depresiva resistente al tratamiento antidepresivo o en los que aparece agitación o importante ansiedad.

Los APSG tienen un efecto sinérgico con los antidepresivos por su acción antagonista de receptores serotoninérgicos 5HT_{2A/2C} y la modulación de receptores dopaminérgicos. También se ha descrito una acción antidepresiva mediada por una neuromodulación glutamatérgica y gabérgica, una disminución del cortisol, y la acción trófica del aumento de BDNF (Olivera et al 2014).

Las cifras de utilización conjunta de antipsicóticos y antidepresivos en alguna publicación reciente sobre la prescripción de antipsicóticos en la población estadounidense se sitúan por encima del 50% de media en los mayores de 60 años, siendo ligeramente más altas en mujeres que en hombres. Estas

cifras son mayores en los pacientes diagnosticados de depresión que en aquellos con diagnóstico de trastorno bipolar (Olfson et al 2015).

Depresión con síntomas psicóticos

En el caso de los pacientes ancianos con depresión y síntomas psicóticos, el tratamiento con TEC puede ser de primera elección, pero la terapia combinada con un antidepresivo y un antipsicótico es la recomendación habitual para el tratamiento farmacológico en la fase aguda (Snowdon 2013; Baldwin 2014). Una vez instaurado el tratamiento, debe evaluarse al paciente semanalmente para seguimiento de la respuesta, ajuste de la dosis y valoración de los posibles efectos secundarios que se presenten. La eficacia debe considerarse tras las tres primeras semanas de tratamiento, pudiendo entonces ajustar la dosis, mantener la misma dosis hasta completar 6 semanas, o retirar el fármaco y sustituirlo por otro de perfil farmacodinámico distinto. Al ceder los síntomas psicóticos, debe valorarse clínicamente la reducción de la dosis del antipsicótico y su retirada si la evolución del paciente lo permite, manteniendo el antidepresivo. La recomendación de los expertos es que el tratamiento se mantenga entre 2 y 6 meses una vez alcanzada la remisión de los síntomas, antes de intentar retirarlos (Alexopoulos et al 2004).

En la depresión mayor con síntomas psicóticos, a pesar de ser una opción aceptada y de primera línea terapéutica, no existe ningún fármaco antipsicótico que tenga aprobada la indicación para su uso en pacientes ancianos. Los fármacos que, como la quetiapina, tienen la indicación de uso en el tratamiento de la depresión resistente pueden usarse también en ancianos. En todos los casos aparece el aviso de ajustar las dosis en estos pacientes. Este hecho se debe a la escasez de estudios dirigidos a este grupo poblacional y a los efectos secundarios de cada grupo farmacológico, que pueden aumentar al combinar los dos grupos de medicamentos. Sobre todo es necesario considerar las interacciones farmacocinéticas por el bloqueo competitivo entre antidepresivos y antipsicóticos en las coenzimas del citocromo P-450 (sobre todo en la combinación con los ISRS fluoxetina y paroxetina), con el consiguiente aumento de la tasa plasmática del fármaco, posible acumulación y por tanto mayor probabilidad de efectos secundarios de tipo parkinsoniano, hipotensión, caídas y prolongación del intervalo QT (sobre todo al combinar quetiapina o ziprasidona con escitalopram) e identificar si es posible el tipo de metabolizador, lo que puede tener

Tabla III. Recomendaciones para el tratamiento de la manía en pacientes de edad avanzada.

| | 1.ª opción | Otras opciones |
|---|--|---|
| Sin ideas delirantes y/o alucinaciones | Antipsicótico de segunda generación y/o anticonvulsionante | Anticonvulsionante: ácido valproico Antipsicótico de segunda generación Sales de litio Terapia electroconvulsiva |
| Con ideas delirantes y/o alucinaciones (episodio maníaco con síntomas psicóticos) | Antipsicótico de segunda generación en monoterapia | Anticonvulsionante + antipsicótico de segunda generación Sales de litio Terapia electroconvulsiva |

Tabla IV. Recomendaciones para la elección de antipsicótico en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar en personas de edad avanzada.

| | | |
|----------------|--|--|
| 1.ª opción | Antipsicótico de segunda generación + estabilizador (litio o anticonvulsionante) | La elección estará influida por el perfil de efectos adversos |
| 2.ª opción | Cambiar de antipsicótico de segunda generación | Perfil de efectos adversos |
| Otras opciones | Estabilizador + antipsicótico clásico Clozapina 12,5-50 mg/día | Perfil de efectos adversos A pesar de ser el antipsicótico atípico de referencia, sus efectos secundarios hematológicos y de sedación lo colocan en tercera línea de elección |

Tabla V. Recomendaciones para el tratamiento de la depresión en personas de edad avanzada.

| | 1.ª opción | Otras opciones |
|---|-------------------------------------|---|
| Sin ideas delirantes y/o alucinaciones | Un antidepresivo único | Un antidepresivo y un ansiolítico Combinación de dos antidepresivos Terapia electroconvulsiva |
| Con ideas delirantes y/o alucinaciones (episodio depresivo con síntomas psicóticos) | Un antidepresivo y un antipsicótico | Combinación de dos antidepresivos y un antipsicótico Terapia electroconvulsiva |

relevancia para la adición de medicamentos como el aripiprazol (Tabla VI).

Depresión resistente

En torno a un 30% de los pacientes de edad avanzada con depresión no responden al antidepresivo prescrito a la dosis adecuada y durante el tiempo previsto (Cooper et al 2011). Pero la mayor dificultad al buscar estudios controlados es que éstos son escasos en pacientes mayores de 65 años. La estrategia para estos pacientes incluye la posibilidad de TEC o la potenciación de la acción antidepresiva

Tabla VI. Recomendaciones para la elección del antipsicótico más adecuado en el tratamiento de pacientes con depresión con síntomas psicóticos.

| | | |
|----------------|---|--|
| 1.ª opción | Antidepresivo + antipsicótico de segunda generación | No existiendo un fármaco antipsicótico con indicación aprobada en este grupo de edad para esta indicación, la elección estará influida por el perfil de efectos adversos |
| 2.ª opción | Cambiar de antipsicótico de segunda generación | Perfil de efectos adversos |
| Otras opciones | Antidepresivo + antipsicótico clásico | Perfil de efectos adversos |
| | Clozapina 12,5-50 mg/día | A pesar de ser el antipsicótico atípico de referencia, sus efectos secundarios hematológicos y de sedación lo colocan en tercera línea de elección |

Tabla VII. Recomendaciones para el tratamiento de la depresión resistente en pacientes de edad avanzada.

| | 1.ª opción | Otras opciones |
|---|--|---|
| Sin ideas delirantes y/o alucinaciones | Cambiar de antidepresivo o combinar con otro antidepresivo de diferente perfil farmacodinámico | Antidepresivo + potenciadores: litio, antipsicóticos de segunda generación, metilfenidato, lamotrigina, hormona tiroidea Terapia electroconvulsiva |
| Con ideas delirantes y/o alucinaciones (episodio depresivo con síntomas psicóticos) | Cambiar el antidepresivo o el antipsicótico Terapia electroconvulsiva | Usar potenciadores de la acción antidepresiva Técnicas de estimulación cerebral |

(*augmentation*, en la bibliografía inglesa). Dentro de esta estrategia, la utilización de litio es la que tiene más evidencias en este grupo de edad. Los antipsicóticos atípicos (aripirazol, olanzapina y quetiapina) también se incluyen como potenciadores de la acción antidepresiva (McKean y Monasterio 2015) (Tabla VII).

En esta indicación existen también escasos estudios específicos para este grupo de edad. La quetiapina, sin estudios específicos en ancianos, tiene la indicación de uso en depresión resistente en Europa. El aripirazol tiene esta misma indicación de la FDA (Food and Drug Administration) para su uso en combinación con antidepresivos en depresión resistente, disminuyendo además las ideas de suicidio, también en ancianos (Lenze 2015).

Trastornos neurocognitivos

Delirium

El manejo del *delirium* debe comenzar inexcusablemente por la detección y tratamiento de su etiolo-

gía. Para el control de su componente conductual, no existe un consenso definitivo respecto a la selección de antipsicóticos (Loneran et al 2007). La risperidona en las dosis indicadas es la mejor evaluada por los expertos, estando la quetiapina en segundo lugar. La práctica ha consagrado el uso de haloperidol (1-5 mg/día) en esta indicación, debido a su rapidez de acción en general y posibilidad de uso intramuscular e intravenoso en pacientes en los que la vía oral no es factible. Se debe recordar que el haloperidol no está exento de riesgos y en ocasiones, en población geriátrica, el efecto aparece horas después de la administración aguda, cuando la necesidad de calmar la agitación ya ha disminuido. Otra opción terapéutica habitual en determinados medios es la tiaprida (100-200 mg) (Robert 2001). El resto de antipsicóticos pueden ser también usados, aunque el consenso de los expertos no es tan alto. Numerosas revisiones sobre este tema, incluyendo la de la Cochrane Library, concluyen una eficacia similar para el haloperidol y los antipsicóticos atípicos (Markowitz et al 2008; Yoon et al 2013; Loneran et al 2007). Recientemente se ha sugerido la utilidad del aripirazol intramuscular (5-15 mg) en la agitación aguda de pacientes con enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y mixta (Rappaport et al 2009). La dosis adecuada en ancianos oscila entre 3,75 (1/2 ampolla, intramuscular) y 15 mg/día como se indica en la sección de agitación en la demencia (Tabla VIII).

Para el tratamiento sintomático del *delirium tremens* (por privación de alcohol), aunque algunos autores recomiendan el haloperidol como tratamiento específico (Jordan et al 2012) conviene recordar que este fármaco puede disminuir el umbral convulsivo, por lo que se debe intentar en primer lugar evitar los antipsicóticos y tratar al paciente con benzodiazepinas.

La duración del tratamiento oscila entre 1 día y 1 semana. Es preciso discontinuar lentamente si a la semana ha habido respuesta.

Demencia

La mayor parte de las guías clínicas y protocolos para el tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales en los pacientes con demencia aconsejan como primera elección los tratamientos no farmacológicos. A pesar de ello, el tratamiento farmacológico, fundamentalmente con antipsicóticos, es el más utilizado para el tratamiento de estos síntomas (Ballard et al 2006; Keenmon y Sultzer 2013; Seitz et al 2013; Press et al 2014; APA 2016). La indicación de uso de antipsicóticos alcanza diversos

Tabla VIII. Antipsicóticos en el *delirium*.

| | | |
|-------------------------------|---|---|
| 1.ª opción | No existe consenso Risperidona: 0,5-2 mg Haloperidol: 1-5 mg | Aunque no existe consenso, se acepta risperidona como una de las primeras opciones por su efecto antipsicótico y menor efecto anticolinérgico En los pacientes con <i>delirium</i> en los que no es posible la administración oral, el haloperidol sigue siendo la primera opción. Una alternativa en esta vía de administración (IM o IV) sería tiaprida 100-200 mg IM y/o olanzapina 10 mg IM o aripiprazol en dosis de 3,75 (1/2 ampolla) a 15 mg/día |
| 2.ª opción | Otros antipsicóticos de segunda generación: Quetiapina: 25-100 mg Paliperidona: 3-6 mg Olanzapina: 2,5-10 mg Aripiprazol: 2,5-10 mg Amisulpirida: 100-200 mg | La quetiapina está especialmente indicada en pacientes con enfermedad de Parkinson o demencia por cuerpos de Lewy |
| <i>Delirium</i> por privación | Loracepam: 1-2 mg/4-6 h Clonacepam: 0,5-1 mg/4-6 h Clometiazol: 192-384 mg/4-6 h Tiaprida: 50-200 mg/8 h | |

Basado en Robert 2001; Jordan et al 2012; Lonergan et al 2007; Markowitz et al 2008; Yoon et al 2013; Olivera et al 2015.

síntomas como los delirios, las alucinaciones o los estados de agitación y agresividad.

Más del 65% de los pacientes con demencia mayores de 75 años, y casi el 70% de los mayores de 85 años, reciben tratamiento antipsicótico durante un tiempo prolongado (Olsson et al 2015); por tanto, el tratamiento con antipsicóticos en estos pacientes exige una protocolización específica que permita racionalizar su empleo y reducirlo a las situaciones estrictamente necesarias, valorando asimismo de forma periódica la necesidad de su mantenimiento.

Además de las dificultades en la aplicación y la necesidad de una formación específica en las alternativas no farmacológicas, la urgencia y la gravedad de los síntomas, especialmente agitación y agresividad, obligan frecuentemente a la utilización de antipsicóticos en primer lugar (Press et al 2014; Keenmon y Sultzer 2013).

La prescripción de antipsicóticos en los pacientes con demencia está condicionado por tres variables fundamentales: su eficacia, sus efectos adversos y su utilización, en muchas ocasiones, 'fuera de indicación'.

En cuanto a la eficacia, se ha comprobado que un antipsicótico clásico como el haloperidol puede ser eficaz para el tratamiento de la agresividad en pacientes con demencia, pero es menos eficaz por ejemplo para controlar la agitación, y además sus efectos adversos (extrapiramidales, sedación) desaconsejan su uso rutinario para el tratamiento de la agitación en este tipo de pacientes (Lonergan et al

2008). Por otra parte, el riesgo de mortalidad en pacientes con demencia es 1,5 veces superior con el tratamiento con haloperidol respecto a los antipsicóticos atípicos, especialmente durante las primeras cuatro semanas de tratamiento (Kales et al 2012). Por todo ello, las últimas recomendaciones sobre el uso de haloperidol es no utilizarlo como primera opción en pacientes con demencia, limitando su uso en situaciones de 'urgencia' en el contexto de un *delirium* o agitación muy grave cuando no es posible la utilización de otros antipsicóticos por vía oral y para su uso puntual en administración endovenosa o intramuscular (APA 2016).

La tiaprida es un antipsicótico de perfil 'atípico', derivado benzamídico y antagonista selectivo del receptor dopaminérgico D2, del cual se disocia rápidamente. Este fármaco ha demostrado una eficacia similar al haloperidol en el tratamiento de la agitación y la agresividad en los pacientes ancianos (para lo cual presenta indicación en ficha técnica) y para los pacientes con deterioro cognitivo y demencia, con una reducción significativa de los efectos adversos respecto al haloperidol, especialmente en cuanto a la sintomatología extrapiramidal (Allain et al 2000; Robert et al 2001). Debido a su elevada afinidad por receptores D2 debe evitarse en pacientes con enfermedad de Parkinson y en pacientes con arritmia.

Respecto a los antipsicóticos atípicos, únicamente la risperidona ha sido aprobada para el tratamiento de los trastornos conductuales de los pacientes con demencia (AEMPS 2007), en concreto

Tabla IX. Recomendaciones para el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia.

| | 1.ª opción | Otras opciones |
|--|--|---------------------------------------|
| Con ideas delirantes y/o alucinaciones (agitación con síntomas psicóticos) | Un antipsicótico único (sólo risperidona tiene la indicación en ficha técnica) | Un estabilizante con un antipsicótico |
| Sin ideas delirantes y/o alucinaciones (agitación sin síntomas psicóticos) | Iniciar con otro grupo farmacológico distinto a los antipsicóticos: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p. ej. citalopram), estabilizantes (p. ej. ácido valproico, carbamacepina, gabapentina) y/o trazodona. Ninguno de estos fármacos tiene esta indicación en ficha técnica | Un antipsicótico único |

Basado en Alexopoulos 2004; Ballard et al 2009.

Tabla X. Recomendaciones para la elección del antipsicótico más adecuado en el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia.

| | | |
|--------------------------------------|---|--|
| 1.ª opción | Risperidona: 0,25 mg/día hasta un máximo de 2-3 mg/día | Con la excepción de haloperidol, por su antigüedad, la risperidona es el único antipsicótico con indicación para el tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales en demencia (en concreto para la agresividad en la enfermedad de Alzheimer y por un periodo máximo de 6 semanas) Su uso no es recomendable en demencias con parkinsonismo asociado ni en demencias por enfermedad cerebrovascular. También debe evitarse en pacientes con demencia frontotemporal La paliperidona, como metabolito activo de la risperidona, podría tener acciones similares, aunque no existe indicación como tal en ficha técnica ni ensayos clínicos controlados específicos en pacientes con demencia. Su utilización podría justificarse como extensión del uso clínico de la risperidona |
| 2.ª opción | Quetiapina: 50-150 mg/día | Pese a su eficacia modesta, debería ensayarse en demencia por cuerpos de Lewy y en demencia por Parkinson |
| | Olanzapina: 2,5-10 mg/día | Ha demostrado eficacia en pacientes con demencia frontotemporal |
| | Aripiprazol: 5-15 mg/día | Existen algunos estudios aislados que demuestran una cierta eficacia del aripiprazol para el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia |
| | Tiaprida: 25-100 mg/día | Ha demostrado eficacia similar al haloperidol con menos efectos parkinsonizantes |
| Otras opciones | Amisulpirida: 100-300 mg/día | Perfil similar a la risperidona, pero con una disociación más rápida de los receptores dopaminérgicos |
| | Clozapina: 12,5-50 mg/día | Posible utilidad en demencia en la enfermedad de Parkinson y demencia por cuerpos de Lewy si la quetiapina no resulta eficaz, aunque deben vigilarse sus potenciales efectos confusionales |
| Uso de formulaciones intramusculares | | En caso de agitación psicomotriz y rechazo de vía oral o situaciones de urgencia. Haloperidol (5-10 mg): uso restringido a emergencias y <i>delirium</i> /síndrome confusional Tiaprida (100-200 mg): menos efectos secundarios que el haloperidol. Aprobado en agitación de pacientes ancianos. No especifica demencia Aripiprazol (3,75-15 mg) Olanzapina (10-20 mg) |

Basado en AEMPS 2007, Seitz et al 2013, BPJ 2013, Press y Alexander 2014, APA 2016, Sinton et al 2015.

su indicación en ficha técnica es para el ‘tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente en pacientes con demencia tipo Alzheimer de moderada a grave que no responden a otras medidas no farmacológicas y cuando hay un riesgo de daño para ellos o para los demás’.

Pero, además de la risperidona, otros antipsicóticos atípicos como la olanzapina y el aripiprazol han demostrado beneficios significativos, aunque moderados, para los trastornos de conducta asociados a la demencia. También la quetiapina se ha utilizado con resultados similares, aunque no significativos, para

Tabla XI. Recomendaciones para el uso de antipsicóticos en los pacientes con demencia.

| | |
|--|--|
| 1. Antes de tratar: evaluar factores médicos y ambientales | Antes de tratar el síntoma realizar un análisis de las posibles causas médicas (infecciones, estreñimiento, dolor...) o ambientales que lo favorecen y modificarlas cuando sea posible |
| 2. Primera elección: intervenciones no farmacológicas | Se ha demostrado que estas intervenciones (p. ej. educación de cuidadores, estimulación sensorial, psicomotricidad, manejo del entorno, aromaterapia, entre otras) pueden ser eficaces y sus efectos adversos son mínimos. Sin embargo, no son tan eficaces en síntomas agudos, graves y potencialmente peligrosos. Se requieren profesionales con formación específica en estas técnicas |
| 3. Ensayo de otros psicofármacos diferentes a los antipsicóticos: inhibidores de la acetilcolinesterasa, anticonvulsiantes, antidepresivos | Se ha comprobado que estos fármacos pueden mejorar los síntomas psicológicos y conductuales en demencia, con efectos secundarios menos graves que los que presentan los antipsicóticos |
| 4. Descartar demencia por cuerpos de Lewy/Parkinson | En el caso de la demencia por cuerpos de Lewy o Parkinson, el tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales son los inhibidores de la acetilcolinesterasa; si no hay respuesta. valorar quetiapina o clozapina |
| 5. Antipsicóticos de segunda generación: preferibles a los de primera generación | Risperidona: único fármaco con indicación específica para el tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresividad persistente en personas con demencia de tipo Alzheimer, que se hacen daño a sí mismos o a otros. Deben haber intentado otros tratamientos alternativos (no farmacológicos) previamente Quetiapina, olanzapina y aripiprazol: eficacia modesta. Uso fuera de indicación Quetiapina: de elección, junto a clozapina, en demencia por cuerpos de Lewy y por Parkinson, aunque la eficacia sobre delirios y alucinaciones es muy limitada No hay información del uso en demencias para ziprasidona, clozapina, asenapina o lurasidona. Uso de paliperidona asimilable a risperidona Tiaprida: indicado en agitación del anciano con o sin demencia. Posible administración parenteral |
| 6. Debe evitarse el uso de haloperidol | El uso de haloperidol debe quedar reducido a situaciones de urgencia en pacientes con <i>delirium</i> y demencia en los que no es posible la administración oral y se requiere vía endovenosa o intramuscular |
| 7. Deben limitarse las formulaciones intramusculares | Indicadas solamente por periodos cortos y en situaciones de emergencia |
| 8. Deben evitarse las formulaciones inyectables de larga duración | Solamente en circunstancias excepcionales como pacientes jóvenes, físicamente 'sanos' con demencia frontotemporal, en los que puede favorecer la adhesión posterior a los antipsicóticos orales |
| 9. Elegir el antipsicótico adecuado en función del perfil del fármaco, del paciente y de los efectos adversos | Evaluar comorbilidad somática y el perfil de efectos adversos |
| 10. Informar a familiares y cuidadores | Informar al paciente y/o familiares/tutores de los posibles efectos secundarios y su uso fuera de indicación. Dejar constancia en la historia clínica de esta información |
| 11. Protocolo de uso: disponer de documentos y guías para el uso protocolizado de antipsicóticos en pacientes con demencia y fuera de indicación | En cada administración sanitaria existe un protocolo para el uso de fármacos 'fuera de indicación'. Estos protocolos deben adaptarse a los pacientes con demencia y sus cuidadores. En ocasiones será suficiente con la anotación en la historia; en otros casos deberán utilizarse documentos adecuados para uso de fármacos 'fuera de indicación' |
| 12. Dosis bajas y aumento progresivo | Deben considerarse las normas del tratamiento psicofarmacológico en mayores: iniciar con dosis bajas, aumentar progresivamente y mantener el menor tiempo posible el tratamiento |
| 13. Evaluación durante las primeras 4 semanas: respuesta de los síntomas y posibles efectos secundarios | Si el paciente no ha respondido y no han aparecido efectos adversos se puede plantear el aumento de dosis |
| 14. Seguimiento de evolución: primeros 3 y 6 meses de tratamiento | El riesgo de efectos secundarios graves es mayor en los primeros 6 meses de tratamiento |
| 15. Suspensión del tratamiento: más de 3 meses con síntomas controlados | Plantearlo de forma progresiva cuando los síntomas estén controlados al menos entre 1 y 3 meses. Si los síntomas reaparecen puede reintroducirse y seguir la misma pauta de evaluación |

Basado en resultados de Alexopoulos et al 2004; Brodaty et al 2012; Keenmon et al 2013; Bannerjee et al 2009; Olivera et al 2015; APA 2016.

el tratamiento de estos síntomas en la demencia (Ruelaz et al 2011; Press et al 2014; Lee et al 2004).

En la tabla IX (modificada de Alexopoulos et al 2004) se plantea la selección del tratamiento psico-

farmacológico en los pacientes con demencia que presentan agitación.

En cuanto a la elección del antipsicótico más adecuado para el tratamiento de la agitación en los pa-

Tabla XII. Antipsicóticos y alternativas a los mismos en otras indicaciones.

| | |
|--|---|
| Dolor neuropático | Anticonvulsionantes (p. ej. carbamacepina, gabapentina, pregabalina) |
| Náuseas y vómitos secundarios a quimioterapia | Antagonistas del 5-HT ₃ (p. ej. ondansetrón) |
| Mareos y vértigos | Antihistamínicos (p. ej. dimenhidranato) |
| Irritabilidad y hostilidad en ausencia de otro trastorno depresivo mayor | Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y psicoterapia Anticonvulsionantes (p. ej. ácido valproico) |
| Insomnio y trastornos del sueño | Hipnóticos o antidepresivos sedantes (p. ej. trazodona, mirtazapina) Cierta evidencia para quetiapina |
| Ansiedad resistente | Antidepresivos Pregabalina o gabapentina Posible eficacia de quetiapina |

cientes con demencia, en la tabla X se exponen las recomendaciones en función de los ensayos clínicos, los estudios controlados y las guías de consenso.

En el caso de que se requiera tratamiento parental, se puede valorar la opción de usar aripiprazol por vía intramuscular en dosis de 3,75 (1/2 ampolla) a 15 mg/día por su perfil de eficacia y rapidez, con escasa sedación y buen perfil cardiovascular (Rappaport et al 2009; Kohen et al 2010).

Una mención especial en el apartado de los efectos adversos merece la demencia por cuerpos de Lewy. Los pacientes con este tipo de demencia presentan una hipersensibilidad al tratamiento con antipsicóticos, especialmente en cuanto a los efectos extrapiramidales, siendo quizá la quetiapina y, en menor grado, la clozapina, los únicos antipsicóticos hasta la fecha moderadamente tolerados en este tipo de demencia (Baskys 2004; Sinton et al 2015). El resto de antipsicóticos no deberían utilizarse en los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy. En ocasiones no se puede usar ningún antipsicótico en esta enfermedad. Conviene recordar aquí la eficacia del IACE rivastigmina sobre los síntomas psicóticos que aparecen en este trastorno, especialmente las alucinaciones, sobre todo con las dosificaciones superiores que se consiguen mejor con la administración en parche transdérmico (Byrne y O'Brien 2010).

Por la dificultad para el tratamiento y control de los trastornos del comportamiento en los pacientes con demencia frontotemporal es necesario destacar que puede existir una disfunción dopaminérgica que los hace especialmente vulnerables a los efectos extrapiramidales. Por ello, la risperidona debería evitarse en los pacientes con demencia frontotemporal y, en el caso de que sea precisa la utilización de los antipsicóticos, los mejores resultados se han obte-

nido con olanzapina, 2,5-10 mg/día, incluso en uso durante un período largo (Lee y Miller 2016), aunque sus efectos adversos metabólicos pueden limitar su uso en periodos prolongados.

Los APSG, por su mecanismo de acción, presentan menos efectos extrapiramidales que los clásicos, pero no están exentos de ellos y, además del aumento de la mortalidad, asocian también otros efectos secundarios a sus afinidades receptoriales (Ruelaz Maher et al 2011).

La modesta eficacia en el tratamiento de los síntomas psicóticos, la agresividad y la agitación de los pacientes con demencia, junto al riesgo elevado de efectos secundarios, limitan el uso de estos fármacos y lo reducen a situaciones en la que no sea posible o fracase el tratamiento no farmacológico (Tampi et al 2016).

Debido a su 'modesta' eficacia, a sus posibles efectos secundarios, al aumento de la mortalidad y al uso en muchos casos 'fuera de indicación', existe una corriente generalizada en el ámbito de la geriatría y la psicogeriatría que promueve la disminución del uso de antipsicóticos en los mayores, restringiéndolo a los casos estrictamente necesarios (Campanelli et al 2012; GAO 2015; Bannerjee 2009). Este aspecto del 'sobreuso' de antipsicóticos preocupa especialmente en el ámbito de las residencias para mayores, donde el 25-40% de los pacientes con demencia están siendo tratados con antipsicóticos (Chen et al 2010; Seiz et al 2013; GAO 2015; Edad & Vida 2015; Szcsepura et al 2016).

Dado que la mayoría de antipsicóticos en los pacientes con demencia se están utilizando como fármacos 'fuera de indicación', presentan una importante asociación de efectos adversos y una eficacia clínica más bien modesta o moderada, numerosas asociaciones y comités de expertos recomiendan la necesidad de establecer guías de práctica clínica y protocolos que faciliten y racionalicen esta prescripción tanto para pacientes que residen en la comunidad como en los pacientes institucionalizados en residencias, donde el uso de antipsicóticos puede llegar a suponer un problema de mayor magnitud (Alexopoulos et al 2004; Bannerjee et al 2009; Ruelaz Maher et al 2011; Keenmon et al 2013; APA 2014; Olivera et al 2015; APA 2016). Precisamente la falta de consenso genera que exista una enorme variabilidad en el uso de antipsicóticos en las residencias para mayores, concluyendo también la necesidad de establecer protocolos y guías de uso de estos fármacos en centros residenciales (Cioltan et al 2017). Del mismo modo, las revisiones realizadas sugieren que la retirada progresiva de los antipsicóticos en los pacientes con demencia, una vez estabilizados, pocas

veces suponen una reaparición o reagudización de los síntomas psicóticos, recomendando por tanto su revisión y retirada progresiva (Declercq et al 2013).

En la tabla XI se exponen las recomendaciones incluidas en estas guías y protocolos internacionales para el empleo de antipsicóticos en pacientes con demencia (Alexopoulos et al 2004; Brodaty et al 2012; Keenmon et al 2013; Bannerjee et al 2009; Declercq et al 2013; Olivera et al 2015; APA 2016; Reus et al 2016).

te, los expertos recomiendan otras alternativas terapéuticas en los mayores, salvo en casos muy concretos, como la quetiapina para el tratamiento de la ansiedad, donde ha demostrado eficacia de forma significativa (Tabla XII). En cualquier caso, todos estos usos se enmarcan como ‘fuera de indicación’ y, por tanto, deberán seguir las normas de este uso o al menos dejar constancia en la historia clínica informando a paciente y cuidadores (Alexopoulos et al 2004; Ruelaz et al 2011; Seidel et al 2013; Coe et al 2012).

Otras utilizations de los antipsicóticos

Durante años se han utilizado los antipsicóticos para el tratamiento de otros síntomas en ausencia de un trastorno psiquiátrico mayor. Sin embargo, actualmen-

Resumen de recomendaciones de utilización de las diferentes moléculas según las indicaciones

Véase la tabla XIII.

Tabla XIII. Recomendaciones clínicas para la selección de antipsicóticos en ancianos.

| | Psicosis y trastornos delirantes | Trastorno bipolar episodio depresivo | Trastorno bipolar episodio maníaco | Depresión con síntomas psicóticos | Trastorno depresivo resistente | Trastorno esquizoafectivo | Delirium | Demencia (agitación y síntomas psicóticos) | Demencia por cuerpos de Lewy/Parkinson |
|--------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------|----------|--|--|
| Risperidona | ++ | | ++ | ++ | | ++ (ILD) | ++ | + (indicado FDA y AEMPS) | - |
| Olanzapina | + | | ++ | + | ++ FDA ^a | ++ | + | + (fuera de indicación) | - |
| Quetiapina | + | + | ++ | ++ FDA/EMEA (LP) | ++ | ++ | + | + (fuera de indicación) | ++ (fuera de indicación) |
| Aripiprazol | + | ++ | ++ | ++ FDA | +++ FDA | ++ | + | + (fuera de indicación) | +/- (fuera de indicación) |
| Paliperidona | + | | ++ | ++ | | ++ | + | + (extensión indicación risperidona) | - |
| Ziprasidona | | + | ++ | + | + | + | | - | |
| Asenapina | | + | ++ | | | + | | - | |
| Amisulpirida | | | | + | + | | | +/- (fuera de indicación) | |
| Clozapina | | + | + | | | ++ | | - | ++ (fuera de indicación) |
| Tiaprida | | | | | | | | ++ (indicación en agitación del anciano) | - |
| Lurasidona ^c | | ++ | + | | | | | - | |
| Haloperidol ^b | - | + | + | + | | + | ++ | -- | -- |
| Zuclopentixol | | | | | | | | | |
| Pimocida | | | | | | | | | |
| Loxapina | | | | | | | | | |

^a En combinación con fluoxetina; ^b Especial precaución con los efectos secundarios extrapiramidales; ^c No disponible en España. LP: liberación prolongada; ILD: inyectable de larga duración.

Duración del tratamiento antipsicótico

Las enfermedades que necesitan tratamiento antipsicótico suelen tener un carácter crónico, a excepción del *delirium* y de la depresión con síntomas psicóticos. Por ello, dichos tratamientos suelen instaurarse de manera relativamente duradera, en ocasiones de por vida. No obstante, hay diferencias significativas de una enfermedad a otra ya que es posible esperar una remisión de los síntomas con el tra-

tamiento en un tiempo mucho más breve en la demencia que en las psicosis primarias. Asimismo, hay diferencias individuales de un paciente a otro, por lo que se impone una cuidadosa personalización del tratamiento y una revisión frecuente de las dosis y de la propia necesidad del tratamiento. La tabla XIV muestra una recomendación general del tratamiento antipsicótico en las personas mayores.

Tabla XIV. Recomendaciones del tratamiento antipsicótico en personas mayores.

| | Duración del tratamiento antes de cambiar la dosis si no hay una respuesta adecuada | Duración del tratamiento antes de cambiar el fármaco si no hay una respuesta adecuada | Duración del tratamiento tras la respuesta antes de intentar su retirada |
|---|---|---|--|
| Esquizofrenia | 2 semanas | 4-6 semanas | Puede ser indefinida |
| Trastorno delirante | 2 semanas | 2 meses | Puede ser indefinida |
| Manía con psicosis | 5 días | 10 días | 3 meses |
| Manía sin psicosis | 1 semana | 2 semanas | 2 meses |
| Depresión mayor psicótica | 1 semana | 3-4 semanas | 6 meses |
| Depresión mayor no psicótica con agitación | 1 semana | 2-3 semanas | 2 meses |
| Depresión mayor no psicótica con ansiedad grave | 2 semanas | 4 semanas | 2 meses |
| <i>Delirium</i> | 1 día | 2 días | 1 semana |
| Demencia con agitación y/o síntomas psicóticos | 5 días | 2 semanas | 3 meses |

Modificado de Alexopoulos et al 2004.

Efectos adversos de los antipsicóticos y uso en situaciones comórbidas

Los antipsicóticos tienen un perfil de efectos adversos que puede ser muy variable de una molécula a otra y con especial incidencia en el paciente geriátrico. Estos efectos pueden ser especialmente problemáticos en determinadas situaciones comórbidas que puedan preexistir a la prescripción del fármaco. Por tanto, es importante evaluar una serie de situaciones tanto al inicio como en el mantenimiento de un tratamiento antipsicótico. Los más importantes se recogen en la tabla XV y a continuación se reseñan de forma detallada, clasificados por órganos y sistemas.

Efectos adversos en el sistema nervioso central

Sedación

La sedación, efecto distinto a la ansiolisis, es una acción generalmente indeseable en el anciano. Los APPG producen sedación con mayor frecuencia. Los APSG también pueden provocarla, aunque con menor intensidad según las moléculas. Los APSG se pueden ordenar de mayor a menor efecto sedativo: clozapina > quetiapina > olanzapina > amisulpirida > risperidona = paliperidona > ziprasidona > aripiprazol.

Efectos anticolinérgicos

El bloqueo muscarínico en el sistema nervioso central produce sedación, confusión y alteración de las funciones cognitivas. Esta acción provoca deterioro cognitivo *per se* y agrava el preexistente, si lo hay. En el sistema nervioso periférico, la acción anticolinérgica se manifiesta principalmente en forma de sequedad de mucosas, estreñimiento con riesgo de impactación fecal, disminución de la sudación, visión borrosa, dificultad o retención urinaria y taquicardia. Por tanto, los pacientes afectados de glaucoma, hipertrofia de próstata, insuficiencia cardíaca

o gastropatía diabética pueden sufrir agravamiento de sus síntomas debido a este efecto. Los antipsicóticos atípicos tienen una acción anticolinérgica notablemente reducida. La risperidona, la paliperidona, el aripiprazol y la quetiapina están prácticamente desprovistos de acción anticolinérgica. El uso de olanzapina deberá hacerse con cierta precaución por poseer efecto anticolinérgico dependiente de dosis, aunque generalmente éste no es clínicamente relevante.

Trastornos del movimiento

Es conocida la capacidad de producir sintomatología extrapiramidal de los antipsicóticos, en especial de los fármacos de primera generación. Este problema se agrava notablemente en los pacientes con trastornos del movimiento, como es la enfermedad de Parkinson o la demencia por cuerpos de Lewy, como se comentó en la sección correspondiente. Pese a este efecto, y por su rapidez de acción, los fármacos de primera generación pueden utilizarse de forma puntual ante estados de agitación o graves alteraciones comportamentales. Para el uso continuado, los antipsicóticos atípicos tienen una menor inducción de efectos extrapiramidales, pero no dejan de estar presentes en muchos casos. Los APSG se pueden ordenar de mayor a menor producción de efectos extrapiramidales: risperidona = amisulpirida > olanzapina > paliperidona > ziprasidona > aripiprazol > quetiapina.

Discinesia tardía

Se trata de la aparición de movimientos involuntarios y anormales, sobre todo de la esfera bucolingual. El riesgo de discinesia tardía aumenta notablemente con la edad, con el tiempo de exposición al antipsicótico y con la dosis total acumulada (Jeste 2000; Tarsy 2010). Los antipsicóticos atípicos han disminuido de forma notabilísima la incidencia de

Tabla XV. Efectos de los antipsicóticos con especial repercusión en el paciente anciano.

| | Síntoma o efecto | A observar en el anciano |
|---------------------------------|--------------------------------------|---|
| Sistema nervioso | Sedación | Caídas |
| | Efectos anticolinérgicos centrales | Sedación, confusión y alteración de las funciones cognitivas. Riesgo incrementado de sintomatología psicótica |
| | Efectos anticolinérgicos periféricos | Sequedad de mucosas, estreñimiento con riesgo de impactación fecal, disminución de la sudación, deshidratación, visión borrosa, dificultad o retención urinaria, taquicardia. Precaución en pacientes con glaucoma, hipertrofia de próstata, insuficiencia cardíaca o gastropatía diabética |
| | Efectos extrapiramidales | Temblor, rigidez, alteraciones de la marcha |
| | Accidentes cerebrovasculares | Incremento del riesgo de accidentes cerebrovasculares |
| | Epilepsia | Disminución del umbral convulsivo |
| | Cefalea | Producción o incremento de cefalea |
| Sistema cardiovascular | Tensión arterial | Hipotensión ortostática con síncope o caídas. Hipertensión arterial ocasional |
| | Conducción cardíaca | Arritmias. Riesgo de alargar el intervalo QT |
| Sistema endocrino y metabolismo | Glúcidos y lípidos | Aparición o empeoramiento de hiperglucemia o dislipemia |
| | Peso y apetito | Incremento o disminución del peso y/o apetito. Atención en obesos o en síndrome constitucional |
| Aparato locomotor | Caídas | Mayor riesgo de caídas |
| Sistema genitourinario | Disfunción sexual | Disminución de la libido, disfunción eréctil |
| Función hepática | Disminución de metabolización | Incremento de niveles plasmáticos de algunos de los fármacos |
| Función renal | Disminución de eliminación | Incremento de niveles plasmáticos de algunos de los fármacos |

discinesia tardía e incluso pueden ayudar a tratarla, lo que justificaría un ensayo de sustitución del antipsicótico convencional por otro atípico en dosis bajas en pacientes afectados (Osorio 2007).

Epilepsia

En ancianos con epilepsia se debe extremar la atención respecto al tratamiento anticonvulsionante por la disminución del umbral convulsivo que provocan muchos antipsicóticos, especialmente los de primera generación y la clozapina. Los atípicos y el haloperidol tienen un riesgo más bajo.

Efectos adversos cerebrovasculares y mortalidad asociada

Los antipsicóticos se asocian con un modesto incremento del riesgo de efectos cerebrovasculares. Los

datos de los ensayos clínicos y de los estudios observacionales sugieren que los antipsicóticos atípicos se asocian con un aumento entre el doble y el triple de riesgo de presentación de accidentes cerebrovasculares (ACV) ‘menores’ que no parecen suponer un mayor riesgo de hospitalización en estos pacientes (Pratt et al 2010, 2012).

El mayor riesgo de efectos cerebrovasculares aumenta en los pacientes con factores de riesgo vascular o que padecen demencia vascular (Steinberg y Lyketsos 2012). Conviene señalar que, en personas mayores, la presencia de factores de riesgo vascular es más la regla que la excepción y, por tanto, la asunción de este riesgo es más frecuente en la práctica clínica habitual que encontrar a un anciano con demencia sin patología somática de estas características.

En marzo de 2004, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota informativa en la que se informaba del in-

cremento del riesgo de ACV en pacientes ancianos con demencia tratados con risperidona u olanzapina. En cuanto a la olanzapina, también se informaba de un aumento de mortalidad observado en los ensayos clínicos. Unos meses después se ampliaba este riesgo a la risperidona tras la evaluación realizada por el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, detallándose las restricciones realizadas en sus condiciones de uso (AEMPS 2004 y 2007). La FDA estadounidense extendió este riesgo no solamente para olanzapina y risperidona, sino también para aripiprazol y quetiapina. Como resultado de las notas informativas emitidas por la AEMPS se implantó el 'visado de inspección' para la prescripción de APSG a las personas mayores de 75 años (limitado por la Dirección General de Farmacia desde 2005).

Posteriormente, tanto la FDA como la AEMPS han publicado notas informando de que este posible aumento de mortalidad en pacientes con demencia también se relaciona con el tratamiento con antipsicóticos clásicos o de primera generación, no pudiendo concluir si el riesgo resulta mayor o menor que con el empleo de los antipsicóticos atípicos (AEMPS 2008).

A pesar de ello, el incremento del riesgo de ACV con fármacos antipsicóticos atípicos es un tema todavía en discusión. Aunque el riesgo parece claro para risperidona y olanzapina (Wooltorton 2002 y 2004), hay estudios que demuestran que el riesgo es similar para los antipsicóticos atípicos y para los clásicos (Hermann et al 2004; Gill et al 2005). Por tanto, el mayor o menor riesgo de presentación de ACV no debería ser un 'criterio' a la hora de la elección de uno y otro antipsicótico para el tratamiento de los síntomas conductuales o psicóticos de los pacientes con demencia, puesto que el riesgo, en mayor o menor medida, existe con todos ellos.

Los resultados de metaanálisis y los estudios observacionales ponen de manifiesto que existe un aumento de mortalidad en pacientes con demencia tratados con antipsicóticos. Este aumento de mortalidad parece que se asociaría tanto a antipsicóticos atípicos como clásicos (como el haloperidol) y podría también afectar a los ancianos sin demencia (AEMPS 2007; Schneider et al 2005; Wang et al 2005), aunque la mayor evidencia publicada se refiere a los pacientes con este trastorno.

Esta mortalidad parece que puede tener una magnitud superior a la descrita en los estudios iniciales y se asocia a las dosis más elevadas de los antipsicóticos utilizados: risperidona, olanzapina y quetiapina (Maust et al 2015). Por ello, en la prescripción de antipsicóticos en pacientes con demen-

Tabla XVI. Antipsicóticos y riesgo cerebrovascular en personas mayores.

| |
|--|
| El uso de antipsicóticos en pacientes mayores puede aumentar el riesgo de presentación de accidentes cerebrovasculares. El riesgo es superior durante las primeras semanas de tratamiento y con las dosis superiores de estos fármacos |
| El riesgo de aparición de accidentes cerebrovasculares es similar para los antipsicóticos de segunda generación y para los clásicos |
| El riesgo de accidentes cerebrovasculares es mayor en pacientes con factores de riesgo vascular como hipertensión arterial, cardiopatía, diabetes, dislipemia y tabaquismo, y con accidentes cerebrovasculares previos |
| En cuanto a la intensidad, los accidentes cerebrovasculares graves son poco frecuentes y más bien suelen tratarse de accidentes cerebrovasculares leves o moderados que no requieren hospitalización |
| Si se decide prescribir un antipsicótico, como todos ellos potencialmente aumentan el riesgo cerebrovascular, la elección del antipsicótico concreto no depende del riesgo individual atribuido a cada uno de ellos |
| Existe un aumento de la mortalidad en los pacientes con demencia tratados con antipsicóticos; el riesgo es mayor con las dosis más elevadas de estos fármacos |
| La monitorización estrecha de los pacientes mayores en tratamiento con cualquier antipsicótico es una condición esencial en su uso |

cia deben prevalecer siempre los beneficios sobre los posibles riesgos, suponiendo en algunas ocasiones un dilema ético en la práctica clínica (Rabins et al 2005; Treloar et al 2010).

El riesgo de ACV y el aumento de la mortalidad deben tenerse en cuenta considerando ciertas premisas (Tabla XVI).

Efectos adversos en el sistema cardiovascular

Tensión arterial

La labilidad vascular propia del anciano hace que éste sea muy sensible a los efectos hipotensores de los antipsicóticos. Los APSG se pueden ordenar de mayor a menor efecto hipotensor en: clozapina > quetiapina > amisulpirida > risperidona > paliperidona > olanzapina > ziprasidona = aripiprazol.

Los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca suelen estar en tratamiento con fármacos antihipertensivos, por lo que en caso de precisar un antipsicótico se deberá optar por los que estén libres de bloqueo α -adrenérgico, como aripiprazol, para evitar la hipotensión sobreañadida. No obstante, se podrán usar con precaución risperidona, olanzapina y quetiapina. Como regla general habrá de evaluarse la indicación y dosis del antihipertensivo durante el tratamiento con fármacos antipsicóticos y muy especialmente al principio del mismo.

Arritmia

Los APPG pueden ostentar mucho mayor riesgo cardiovascular de lo que se pensaba. Diversos estudios han señalado que el uso de APPG puede aumentar hasta dos veces el riesgo de ingreso hospitalario por arritmias ventriculares y paro cardíaco. En concreto, el riesgo relativo de producir parada cardíaca de las fenotiacinas es de alrededor de 2,8. Sin embargo, el haloperidol no aumenta este riesgo. Las fenotiacinas están asociadas claramente al riesgo de elevación del intervalo QT (Liperoti 2005).

La mayoría de antipsicóticos atípicos prolongan la repolarización ventricular que se manifiesta en el electrocardiograma por un aumento del intervalo QT. La ziprasidona, y en menor medida la amisulpirida, prolongan el QT y aunque no provocan muerte súbita *per se* en dosis estándar, no se deben administrar en caso de que el paciente presente arritmias, infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca descompensada o esté tomando antiarrítmicos. Los antipsicóticos más seguros al respecto son: haloperidol, risperidona, paliperidona, olanzapina y aripiprazol, que aumentan poco el intervalo QT. Sin embargo, la administración de risperidona en pacientes geriátricos afectos de fibrilación auricular puede incrementar la actividad trombogénica.

Tromboembolismo venoso

El riesgo de tromboembolismo en el anciano se incrementa en presencia de insuficiencia venosa, varices, obesidad, infección aguda, fractura de pierna o cadera, embolismo pulmonar previo, trombosis venosa profunda previa, cirugía previa de cadera, rodilla o pelvis, o una hospitalización previa. El consumo de antipsicóticos puede incrementar este riesgo, especialmente si se asocian más de uno (Schmedt 2013; Wu 2013; Kleijer 2010).

Por lo anteriormente expuesto se puede concluir que, si bien la seguridad cardiológica de los antipsicóticos atípicos es en general alta, se debe tener precaución con estos fármacos en los pacientes con patología cardiovascular preexistente. En caso de estados de agitación o importante alteración conductual aguda, se podrá usar haloperidol de forma relativamente segura.

Efectos adversos en el sistema endocrino-metabólico

Los antipsicóticos atípicos pueden presentar efectos adversos metabólicos y endocrinológicos, incluso en

mayor medida que los de primera generación, lo que supone un motivo de preocupación, ya que su impacto puede ser muy relevante en el paciente mayor.

Peso

Todos los antipsicóticos atípicos, salvo la ziprasidona, pueden producir en mayor o menor medida ganancia de peso y obesidad, una circunstancia con mayor impacto en la calidad de vida del anciano que en el adulto. Los derivados dibenzodiazepínicos, como la clozapina y la olanzapina son los que la producen con mayor frecuencia, pero ninguno del resto está exento de ellos. El orden de gradación, de mayor a menor incremento de peso de los APSG, es el siguiente: olanzapina > quetiapina > risperidona = paliperidona > amisulpirida > aripiprazol > ziprasidona. Sin embargo, fármacos como la olanzapina pueden estar mejor indicados en el caso de pacientes con síndrome constitucional o pérdida significativa de peso por enfermedad médica crónica.

Dislipemia

Los antipsicóticos dibenzodiazepínicos y tiacepínicos (clozapina, olanzapina, quetiapina) son los que tienen un efecto mayor en la producción de dislipemias, fundamentalmente en la elevación de triglicéridos. Risperidona, paliperidona y sobre todo ziprasidona y aripiprazol no alteran el metabolismo lipídico.

Hiperglucemia y diabetes

La intolerancia a la glucosa y la diabetes son un motivo de preocupación en los pacientes mayores, ya que la propia edad es un factor de riesgo para la diabetes mellitus tipo II. De nuevo la clozapina y la olanzapina parecen mostrar el mayor riesgo, siendo el de risperidona, paliperidona, quetiapina y aripiprazol mucho menor. La ziprasidona es la molécula con el riesgo más bajo.

Hiperprolactinemia

El aumento de prolactina tiene incidencia en la producción de osteoporosis y el desarrollo de disfunción sexual. Los fármacos que producen ascensos de prolactina con mayor frecuencia son risperidona y amisulpirida. La olanzapina produce aumentos mucho menores y transitorios. Clozapina, quetiapina, aripiprazol y ziprasidona no se asocian con aumentos de prolactina. Para el manejo de este problema clínico puede ser útiles las recomendaciones

del consenso español sobre los riesgos y detección de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos (Montejo et al 2016).

Caídas y riesgo de fracturas

Las caídas en la población anciana son un importante predictor de la funcionalidad. Hay múltiples factores asociados a las caídas, siendo con frecuencia un síndrome geriátrico de origen multifactorial. Las caídas pueden estar relacionadas con el consumo de psicofármacos, incluidos los antipsicóticos. El efecto sedante, diferente del efecto ansiolítico, se debe evitar en lo posible en ancianos debido al incremento del riesgo de caídas, por lo que hay que vigilar más estrechamente a los pacientes en el caso de que consuman antipsicóticos con este perfil. La discinesia inducida por algunos antipsicóticos también puede dificultar tanto la estabilidad como la marcha y producir caídas. En pacientes ancianos que viven en residencias, la introducción de medicación antipsicótica se ha asociado con mayor frecuencia de fracturas por cualquier causa (*hazard ratio*: 1,39) y con más riesgo de fractura de cadera (*hazard ratio*: 1,76), pero parece no haber diferencias entre los APPG o APSG empleados habitualmente (Rigler 2013).

Síndrome neuroléptico maligno

Se trata de una infrecuente –pero potencialmente mortal– reacción idiosincrática a los antipsicóticos. Si bien se ha asociado más frecuentemente con los antipsicóticos de primera generación de alta potencia, también se ha descrito con los de baja potencia y con casi todas las familias de psicofármacos. Los nuevos antipsicóticos también han reducido considerablemente el riesgo de aparición de esta grave complicación, aunque no por completo. Los pacientes de edad avanzada, como grupo, parecen ser menos vulnerables a este síndrome, pero el riesgo está aumentado en la población anciana con daño cerebral, otras formas de enfermedad neurológica y debilidad física.

Uso en insuficiencia renal

La mayoría de los antipsicóticos son liposolubles y se excretan por vía hepatobiliar, mientras que sus

metabolitos hidroxilados en el hígado se eliminan por vía renal. Así pues, la mayor parte de los antipsicóticos pueden usarse con seguridad en caso de insuficiencia renal. Sólo en las moléculas que tienen metabolitos activos que precisan eliminación renal se pueden producir situaciones de acúmulo en plasma y toxicidad en caso de nefropatía. Este es el caso de la risperidona y su metabolito activo hidroxilado 9-hidroxi-risperidona, en el que se recomienda disminuir la dosis al 50% en caso de insuficiencia renal grave. La amisulpirida también tiene un metabolito activo, por lo que se debe disminuir la dosis al 50% en caso de insuficiencia renal moderada y evitar administrar el fármaco en situaciones de insuficiencia renal grave.

No precisan ajuste de dosis haloperidol, zuclopentixol oral, olanzapina, quetiapina ni aripiprazol.

Otro mecanismo que afecta al tratamiento farmacológico en caso de insuficiencia renal grave es la alteración de electrolitos, que aumenta el riesgo de arritmias. En estas situaciones se debe restringir el uso de ziprasidona que prolonga, en mayor medida que el resto de atípicos, el intervalo QT.

Uso en insuficiencia hepática

La mayoría de los antipsicóticos son liposolubles y precisan biotransformación en componentes más polares para poder ser excretados por vía hepatobiliar. En caso de insuficiencia hepática, la metabolización de los antipsicóticos y de sus metabolitos activos se encuentra disminuida, produciéndose un aumento de la concentración plasmática con riesgo de toxicidad. Rara vez se requiere la interrupción del tratamiento.

Los antipsicóticos más seguros, que no precisan ajuste de dosis en estadios A y B de Child son ziprasidona, amisulpirida y aripiprazol, pero también los APPG haloperidol y zuclopentixol. Entre los antipsicóticos que necesitan ajuste de dosis a partir del estadio B de Child se encuentran la risperidona (aunque la paliperidona no precisa ajustar su dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada), la olanzapina y la quetiapina, que precisan una disminución de dosis del 50%. En estadio C ya se aprecia cierto grado de encefalopatía, lo que obliga a vigilar los niveles plasmáticos de todos los antipsicóticos.

La tabla XVII de la página siguiente resume los efectos problemáticos más significativos en el uso de los antipsicóticos más usados en los ancianos.

Tabla XVII. Efectos problemáticos y recomendaciones para el uso de antipsicóticos en ancianos.

| | Dosis inicial (mg/día) | Rango habitual de dosis (mg/día) | Efectos problemáticos y recomendaciones en situaciones especiales | | | | |
|---------------|------------------------|----------------------------------|---|--|---|---|--|
| | | | Sistema nervioso central | Sistema cardiovascular | Otros efectos relevantes | Uso en insuficiencia renal | Uso en insuficiencia hepática |
| Haloperidol | 0,5 | 1-6 | Síntomas extrapiramidales marcados. Riesgo de discinesia tardía | Seguro en general. Riesgo de hipotensión | Hiperprolactinemia | No precisa ajuste de dosis | No precisa ajuste de dosis en estadios Child A y B |
| Zuclopentixol | 5 | 5-20 | Sedación. Síntomas extrapiramidales moderados. Riesgo de discinesia tardía | Riesgo de hipotensión | Hiperprolactinemia. Priapismo. Ganancia de peso moderada | No precisa ajuste de dosis. Usar con precaución en vía intramuscular | No precisa ajuste de dosis en estadios Child A y B |
| Risperidona | 0,25-0,5 | 2-3,5 | Síntomas extrapiramidales significativos dependientes de dosis. Sin efectos anticolinérgicos | Hipotensión moderada. Atención en fibrilación auricular | Riesgo de hiperglucemia. Hiperprolactinemia. Ganancia de peso moderada | Reducir la dosis al 50% en caso de IRC moderada o grave | Precisa ajuste de dosis. Estadios Child B y C: reducir dosis al 50%. Dosis máxima: 2 mg. Incrementos de 0,5 mg/2 veces día |
| Paliperidona | 3 | 3-12 | Menos síntomas extrapiramidales que la risperidona. Sin efectos anticolinérgicos | Menor riesgo de hipotensión que la risperidona | Menos hiperprolactinemia y problemas metabólicos que la risperidona. Escasos problemas cerebrovasculares | Precisa ajuste de dosis. IRC leve: dar 3 mg/día. IRC moderada: dar 3 mg en días alternos. IRC grave: no se recomienda | Precisa ajuste de dosis. Estadios Child B y C: reducir dosis al 50% |
| Olanzapina | 2,5 | 5-10 | Sedación moderada. Efecto anticolinérgico dependiente de dosis | Hipotensión leve | Riesgo de hiperglucemia y dislipemia. Ganancia de peso importante | No precisa ajuste de dosis | Precisa ajuste de dosis. Estadios Child B y C: reducir dosis al 50% |
| Quetiapina | 25 | 75-300 | Sedación importante. Sin efectos anticolinérgicos | Hipotensión moderada | Riesgo de dislipemia. Ganancia de peso moderada. No produce hiperprolactinemia. El menos vinculado con problemas cerebrovasculares | No precisa ajuste de dosis | Estadios Child B y C: reducir dosis al 50%. Dosis inicial de 12,5 mg/día e incrementar lentamente |
| Aripiprazol | 5 | 5-10 | No sedativo. Buen perfil cognitivo. Sin efectos anticolinérgicos | Seguro en general. Riesgo escaso de hipotensión | Muy buen perfil metabólico. Sin ganancia de peso. Escasos problemas cerebrovasculares | No precisa ajuste de dosis | No precisa ajuste de dosis |
| Ziprasidona | 20 | 100 | Sedación moderada. No tiene efectos anticolinérgicos | Alargamiento del intervalo QT dependiente de dosis. No produce hipotensión | Muy buen perfil metabólico. No produce hiperprolactinemia. Posible pérdida de peso | No aumenta la vida media. Evitar en IRC grave. Las fluctuaciones de electrolitos predisponen a arritmias graves al tener como factor asociado aumentado el intervalo QT | No precisa ajuste de dosis en estadios Child A y B |
| Amisulpirida | 100 | 200-400 | Sedación moderada. Síntomas extrapiramidales significativos dependientes de dosis | Hipotensión leve/moderada. Alargamiento del intervalo QT dependiente de dosis | Hiperprolactinemia. Ganancia de peso moderada | Precisa ajuste de dosis. IRC leve: reducir dosis al 50%. IRC moderada: reducir dosis un 75%. IRC grave: evitar administración | No precisa ajuste de dosis en estadios Child A y B |

IRC: insuficiencia renal crónica.

Monitorización del tratamiento antipsicótico

En función de lo expuesto hasta ahora, y siguiendo las recomendaciones de diferentes guías de práctica clínica y asociaciones, incluyendo la Sociedad Española de Psiquiatría (Sáiz Ruiz 2008), los pacientes en tratamiento con antipsicóticos deben ser monitorizados de forma regular en cuanto a parámetros de salud física. La Sociedad Española de Psicogeriatría recomienda la monitorización indicada en la

tabla XVIII en pacientes ancianos en tratamiento antipsicótico.

El uso de clozapina requiere un seguimiento específico que en el anciano es similar al del adulto. Así, al exigido en el protocolo habitual de clozapina de determinaciones analíticas según su ficha técnica, habrá de añadirse la monitorización indicada en la tabla XIX.

Tabla XVIII. Monitorización del tratamiento antipsicótico en personas mayores.

| | | Basal | Mes 1 | Mes 2 | Mes 3 | Mes 6 | Mes 9 | Mes 12 | Observaciones |
|---------------------------------------|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|---|
| Calendario de exploración física | Peso, índice de masa corporal, perímetro abdominal | × | × | | × | × | | × | Anual desde 12 mes |
| | Tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura | × | × | | × | × | | × | Anual desde 12 mes |
| Calendario de pruebas complementarias | Hemograma | × | | | | | | × | Anual desde 12 mes |
| | Bioquímica (urea, creatinina, sodio, potasio) | × | | | | | | × | Anual desde 12 mes |
| | Perfil hepático | × | | | | | | × | Anual desde 12 mes |
| | Coagulación | × | | | | | | × | Anual desde 12 mes |
| | Prolactina, creatinasa | × | | | × | | | × | Anual desde 12 mes |
| | Perfil lipídico, glucosa | × | | | × | | | × | Anual desde 12 mes |
| | Electrocardiograma (ECG) | × | | | | | | | Ziprasidona: requiere repetir el ECG si hay cambio de dosis |

Tabla XIX. Monitorización del tratamiento con clozapina en ancianos.

| | | Basal | Mes 1 | Mes 2 | Mes 3 | Mes 6 | Mes 9 | Mes 12 | Observaciones |
|---------------------------------------|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|---|
| Calendario de exploración física | Tensión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura | × | × | × | × | × | × | × | Cada dos días el primer mes, tras cambio de dosis |
| Calendario de pruebas complementarias | Protocolo estándar de clozapina | | | | | | | | |
| | Troponina + proteína C reactiva | × | | | | | | | Y días 7, 14 y 21 |
| | Electrocardiograma | × | | | | | | | Si hay cambio de dosis |

Una reflexión final: el riesgo de no tratar

Después de los resultados que la investigación obtuvo sobre el aumento de riesgo de muerte en pacientes ancianos con demencia y agitación, tratados con antipsicóticos, la recomendación de la mayoría de los expertos es utilizar las medidas no farmacológicas en primer lugar si ello es posible, para después, si no son eficaces, valorar el riesgo-beneficio y usar el tratamiento farmacológico. Pero este planteamiento tiene el peligro de alentar la inhibición terapéutica o de no usar los antipsicóticos en las condiciones de seguridad que se han comentado en este documento, cuando éstos pueden aportar un claro beneficio a situaciones clínicas que generan gran deterioro de la calidad de vida de pacientes frágiles y de su familia o del entorno cuidador. Es decir, no se ha de perder de vista que las manifestaciones clínicas de cualquier fenómeno psicótico son graves, deterioran la salud y la funcionalidad, pueden ser causa de efectos potencialmente graves, como caídas, heridas o fracturas, y pueden incluso aumentar la mortalidad (López et al 2013; Gareri et al 2014). Esta actitud supondría un claro perjuicio para nuestros pacientes que podría derivar en un

deterioro peor de su salud del que se pretende evitar y, en muchos casos, provocar su institucionalización precoz.

Por tanto, nuestra recomendación al médico prescriptor del paciente anciano con un cuadro clínico que pueda requerir la utilización de fármacos antipsicóticos es que, una vez agotadas las razonables medidas no farmacológicas, si el uso de estos medicamentos aparece como una buena opción para el paciente, se vean los resultados de seguridad y tolerancia disponibles como una información útil para considerar el tratamiento y planificar los cuidados y controles necesarios, se informe al paciente (cuando sea posible) y a su familia/entorno cuidador, se deje reflejado en la historia clínica el proceso de decisión terapéutica y se prescriba un tratamiento que puede mejorar la calidad de vida del paciente. Con los datos disponibles, probablemente la opción por los antipsicóticos atípicos, en la dosis más baja posible pero eficaz, con una monitorización clínica cercana sobre todo al inicio del tratamiento, es la más segura y tolerable para este grupo poblacional (Huybrechts et al 2012).

Bibliografía

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa. Ref. 2004/03. 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. Madrid. 2004.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión de la seguridad en el tratamiento de los síntomas psicóticos asociados a demencia. Comisión Asesora del Comité de Seguridad de Medicamentos. Madrid. 2007.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa. Ref. 2008/19. Antipsicóticos clásicos y aumento de la mortalidad en pacientes con demencia. Madrid. 2008.
- Agüera Ortiz L, López Álvarez J, Segura-Frontelo A. Aripiprazol en pacientes ancianos: una revisión de la evidencia. *Psicogeriatría* 2012a; 4: 57-65.
- Agüera Ortiz L, Segura-Frontelo A, López Álvarez J. Aripiprazol en pacientes ancianos: serie prospectiva de casos. *Psicogeriatría* 2012b; 4: 31-8.
- Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP; Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl 2): 5-99.
- Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D; Expert Consensus Guidelines for Using Antipsychotic Agents in Older Patients. Commentary. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl 2): 100-2.
- Allain H, Dautzenberg PH, Maurer K, Schuck S, Bonhomme D, Gérard D. Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. *Psychopharmacology* 2000; 148: 361-6.
- American Psychiatric Association (APA). Resource document on the use of antipsychotic medications to treat behavioral disturbances in persons with dementia. APA Council on Geriatric Psychiatry. 2014.
- American Psychiatric Association (APA). The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation and psychosis in patients with dementia. URL: <http://www.psychiatryonline.org/guidelines>. 2016
- Baldwin RC. Depression in later life. Oxford: Oxford University Press; 2014.
- Ballard CG, Gauthier S, Cummings JL, Brodaty H, Grossberg GT, Robert PH, et al. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 245-55.
- Bannerjee S. The use of antipsychotics medication for people with dementia: time for action. A report for Minister of State for Care Services. An independent report commissioned and funded by Department of Health. 2009.
- Baskys A. Lewy body dementia: the litmus test for neuroleptic sensitivity and extrapyramidal symptoms. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl 11): 16-22.
- Brodaty H, Arasaratnam C. Meta-analysis of nonpharmacological intervention for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 946-53.
- Byrne EJ, O'Brien J. The treatment of dementia with Lewy bodies. In Ames D, Burns A, O'Brien J, eds. *Dementia*. 4 ed. London: Hodder Arnold; 2010. p. 620-8.
- BPJ. Managing patients with dementia: what is the role of antipsychotics? *Best Practical Journal* 2013; 5: 26-36.
- Campanelli CM, American Geriatrics Society updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 616-31.
- Chen Y, Briesacher BA, Field TS, Tjia J, Lau DT, Gurwitz JH. Unexplained variation across US nursing homes in antipsychotic prescribing rates. *Arch Intern Med* 2010; 170: 89-95.
- Coe HV, Hong IS. Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 718-22.
- Cooper C, Katona C, Lyketsos K, et al. A systematic review of treatments for refractory depression in older people. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 681-8.
- Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Van der Stichele R, De Sutter AIM, 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.
- Drach LM. Psychopharmacological treatment of delirium in the elderly. *Med Monatsschr Pharma* 2014; 37: 124-31.
- DSM-5. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
- Edad y Vida Fundación. Perfil sanitario de las personas ingresadas en centros residenciales. Madrid: Senda Editorial; 2015.
- GAO (United States Government Accountability Office). A report to congressional requesters. Antipsychotic drugs and older adults. HHS has initiatives to reduce use among older adults in nursing homes, but should expand efforts to other settings. 2015.
- Gareri P, Segura-García C, Manfredi V, et al. Use of atypical antipsychotics in the elderly: a clinical review. *Clin Intervent Aging* 2014; 9: 1362-73.
- Gill SS, Rochon PA, Hermann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2005; 330: 445.
- Hermann N, Mamdani M, Lancôt KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1113.
- Huybrechts KE, Gerhard T, Crystal S, et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ* 2012; 344: e977.
- Jeste DV. Tardive dyskinesia in older patients. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (Suppl 4): 27-32.
- Jordaan GP, Warwick JM, Nel DG, Hewlett R. Alcohol-induced psychotic disorder: brain perfusion and psychopathology before and after antipsychotic treatment. *Metab Brain Dis* 2012; 27: 67-77.
- Kales HC, Kim HM, Zivin K, Valenstein M, Seyfried LS, Chiang C, et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 71-9.
- Keenmon C, Sultzer D. The role of antipsychotic drugs in the treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. *FOCUS Geriatric Psychiatry* 2013; 11: 32-8.
- Kleijer BC, Heerdink ER, Egberts TC, Jansen PA, Van Marum RJ. Antipsychotic drug use and the risk of venous thromboembolism in elderly patients. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 526-30.
- Kohen I, Lester PE, Lam S. Antipsychotic treatments for the elderly: efficacy and safety of aripiprazol. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 47-58.
- 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: 75.

- Lee SE, Miller BL, Dekosky ST. Frontotemporal dementia: treatment. *UpToDate* 2016; 1-8.
- Lenze EJ, Mulsant BH, Blumberg DM, et al. Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 2404-12.
- Liperoti R, Gambassi G, Lapane K, et al. Conventional and atypical antipsychotics and the risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest. *Arch Intern Med* 2005; 165: 696-701.
- Liptzin B. Delirium. In AAGP (American Association for Geriatric Psychiatry). *Geriatric psychiatry self-assessment program*. Barcelona: Medical Trences; 2002. p. 65-74.
- Loneragan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2: CD005594.
- Loneragan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol para la agitación en la demencia. *Biblioteca Cochrane Plus* 2008, n.º 4. Oxford: Update Software. URL: <http://www.update-software.com>.
- Lopez OL, Becker JT, Chang YF, et al. The long-term effects of conventional and atypical antipsychotics in patients with probable Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 9.
- Markowitz JD, Narasimhan M. Delirium and antipsychotics: a systematic review of epidemiology and somatic treatment options. *Psychiatry (Edgemont)* 2008; 10: 29-36.
- Maust DT, Myra KH, Seyfried LS, Ghiang C, Kavanagh J, Schneider LS, et al. Antipsychotics, other psychotropics and the risk of death in patients with dementia. Number needed to harm. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 438-45.
- McKean A, Monasterio E. Indications of atypical antipsychotics in the elderly. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8: 5-7.
- Montejo AL, Arango C, Bernardo M, Carrasco JL, Crespo-Facorro B, Cruz JJ, et al. Consenso español sobre los riesgos y detección de la hiperprolactinemia iatrogénica por antipsicóticos. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2016; 9: 158-73.
- Muñoz-Negro JE, Cervilla JA. A systematic review on the pharmacological treatment of delusional disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36: 684-90.
- Olfson M, King M, Schoenbaum M. Antipsychotic treatment of adults in the United States. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 1346-53.
- Olivera FJ, Pla-Vidal J, Ramos I, Sánchez-Pérez M. Manejo de la depresión en el paciente geriátrico institucionalizado. Eds: Agüera L y López A. Barcelona 2014.
- Olivera J, Pelegrín C. Trastornos mentales asociados a enfermedades médicas. In Sánchez M, Agüera L, Martín M, Aspiazu P, Olivera J, Mateos R, eds. *Guía esencial de psicogeriatría*. 2 ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015. p. 139-79.
- Olivera-Pueyo J, Val-Clau MJ, Hermoso-Contreras C, Pelegrín-Valero C. Uso de antipsicóticos fuera de indicación en los mayores. *Informaciones Psiquiátricas* 2015; 220: 23-31.
- Orosio R, Hurtado-Mendoza A, Agüera-Ortiz LF. Improvement of tardive dyskinesia with aripiprazole use. Case report and review of 4 cases. *Eur Psychiatry* 2007; 22 (Suppl 1): S163.
- Pratt N, Roughead EE, Salter A, Ryan P. Choice of observational study design impacts on measurement of antipsychotic risk in the elderly: a systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2012; 8: 72.
- Pratt NL, Roughead EE, Ramsay E, Salter A, Ryan P. Risk of hospitalization for stroke associated with antipsychotic use in the elderly: a self-controlled case series. *Drugs Aging* 2010; 27: 885-93.
- Press D, Alexander M. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *UpToDate* 2014: 1-22.
- Rabins PV, Lyketsos CG. Antipsychotic drugs in dementia: what should be made of the risks? *JAMA* 2005; 294: 1963-5.
- Rappaport S, Marcus R, Manos G, McQuade R, Oren D. A randomized, double-blind, placebo-controlled tolerability study of intramuscular aripiprazole in acutely agitated patients with Alzheimer's, vascular, or mixed dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2009; 10: 21-7.
- Reus VI, Fochtmann LJ, Eyer E, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD. The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *Am J Psychiatry* 2016; 175: 3.
- Rigler SK, Shireman TI, Cook-Wiens GJ, Ellerbeck EF, Whittle JC, Mehr DR, et al. Fracture risk in nursing home residents initiating antipsychotic medications. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 715-22.
- Robert PH, Allain H. Clinical management of agitation in the elderly with tiapride. *Eur Psychiatry* 2001; 16 (Suppl 1): S42-7.
- Ruelaz A, Maglione M, Bagley S, Suttrop M, Hu JH, Ewing B, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 306: 1359-69.
- Saiz-Ruiz J, Bobes-García J, Vallejo-Ruiloba J, Giner-Ubago J, García-Portilla González MP. Grupo de Trabajo sobre la Salud Física del Paciente con Esquizofrenia. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. *Actas Esp Psiquiatr* 2008; 36: 251-64.
- Schmedt N, Garbe E. Antipsychotic drug use and the risk of venous thromboembolism in elderly patients with dementia. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 753-8.
- 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: 1934-43.
- Seidel S, Aigner M, Ossege M, Pernicka E, Wilner B, Sycha T. Antipsychotics for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 8: CD004844.
- Seitz DP, Gill SS, Herrmann N, Brisbin S, Rapoport MJ, Rines J, et al. Pharmacological treatments for neuropsychiatric symptoms of dementia in long-term care: a systematic review. *Int Psychogeriatr* 2013; 25: 185-203.
- Sinton C, McKeith I, Taylor JP, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, et al. Pharmacological management of Lewy body dementia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 731-42.
- Snowdon J, Almeida OP. The diagnosis and treatment of unipolar depression in late life. In: *Late-life mood disorders*. New York: Oxford University Press; 2013.
- Steinberg M, Lyketsos CG. Atypical antipsychotic use in patients with dementia: managing safety concerns. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 900-6.
- Suzuki H, Gen K, Otomo M, Inoue Y, Hibino H, Mikami A, et al. Study of the efficacy and safety of switching from risperidone to paliperidone in elderly patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 67: 76-82.
- Szczepura A, Wild D, Khan AJ, Owen DW, Palmer T, Muhammad T, et al. Antipsychotic prescribing in care homes before and after launch of a national dementia strategy: and observational study in English institutions over a 4-year period. *BMJ Open* 2016; 6: e009882.
- Tampi RR, Tampi DJ, Balachandran S, Srinivasan S. Antipsychotic use in dementia: a systematic review of benefits and risk from meta-analyses. *Ther Adv Chronic Dis* 2016; 7: 229-45.
- Tarsy D, Lungu C, Baldessarini RJ. Epidemiology of tardive dyskinesia before and during the era of modern antipsychotic drugs. *Handb Clin Neurol* 2011; 100: 601-16.
- Treolar A, Crugel M, Prasanna A, Solomon L, Fox C, Paton C, et al. Ethical dilemmas: should antipsychotics ever be prescribed for people with dementia? *Br J Psychiatry* 2010; 197: 88-90.
- Tzimos A, Samokhvalov V, Kramer M, et al. Safety and tolerability of oral paliperidone extended-release tablets in elderly patients with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study with 6-month open label extension. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16: 31-43.
- Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 2335-41.
- Wooltorton E. Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trial. *CMAJ* 2004; 170: 1395.
- Wooltorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2002; 167: 1269.
- Wu CS, Lin CC, Chang CM, Wu KY, Liang HY, Huang YW, et al. Antipsychotic treatment and the occurrence of venous thromboembolism: a 10-year nation-wide registry study. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 918-24.
- Yoon HJ, Park KM, Choi WJ, Choi SH, Park JY, Kim JJ, et al. Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 240-51.

Anexo

Indicaciones en ficha técnica de los principales antipsicóticos comercializados en España.

| | |
|--------------|---|
| Risperidona | Esquizofrenia Episodios maníacos de moderados a graves asociados a trastorno bipolar Tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente en pacientes con demencia tipo Alzheimer de moderada a grave que no responden a otras medidas no farmacológicas y cuando hay un riesgo de daño para ellos o para los demás Tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente en trastornos de conducta en niños \geq 5 años y adolescentes con un funcionamiento intelectual por debajo de la media o retraso mental diagnosticados de acuerdo al criterio DSM-IV, en los que la gravedad de la agresión u otros comportamientos perturbadores requieran tratamiento farmacológico |
| Paliperidona | Esquizofrenia en adultos y en adolescentes \geq 15 años Trastorno esquizoafectivo en adultos |
| Olanzapina | Esquizofrenia Episodio maníaco moderado o grave Prevención de recaídas en trastorno bipolar Intramuscular: control rápido de la agitación y comportamientos alterados en esquizofrenia o episodio maníaco, cuando no es adecuado el tratamiento oral |
| Aripiprazol | Esquizofrenia en adultos y adolescentes \geq 15 años Episodios maníacos moderados o graves en pacientes con trastorno bipolar I Prevención de nuevos episodios maníacos en adultos que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol Tratamiento hasta 12 semanas de los episodios maníacos moderados o graves del trastorno bipolar I en adolescentes \geq 13 años |
| Quetiapina | Esquizofrenia Episodios maníacos moderados a graves en el trastorno bipolar Episodios depresivos mayores en el trastorno bipolar Prevención de la recurrencia en pacientes con trastorno bipolar, cuyo episodio maníaco o depresivo ha respondido al tratamiento con quetiapina Prolong: episodios depresivos mayores en pacientes con trastorno depresivo mayor que no han tenido una respuesta óptima al tratamiento con antidepresivos en monoterapia |
| Ziprasidona | Esquizofrenia en adultos Episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados con trastorno bipolar en adultos, niños y adolescentes de 10-17 años Intramuscular: control rápido de agitación en adultos esquizofrénicos cuando el tratamiento oral no es adecuado |
| Clozapina | Esquizofrenia que no responda o no tolere el tratamiento con antipsicóticos Trastornos psicóticos en la enfermedad de Parkinson, en casos en que haya fallado el tratamiento estándar |
| Asenapina | Tratamiento de episodios maníacos moderados a graves, asociados con el trastorno bipolar I en adultos |
| Haloperidol | Como neuroléptico en: – Delirios y alucinaciones en esquizofrenia aguda y crónica, paranoia, confusión aguda, alcoholismo (síndrome de Korsakoff) – Delirio hipocondríaco – Trastornos de la personalidad: paranoide, esquizoide, esquizotípica, antisocial, límite y otras personalidades En el tratamiento de la agitación psicomotriz en: – Manía, demencia, retraso mental, alcoholismo – Trastornos de la personalidad: obsesivo-compulsiva, paranoide, histriónica y otras personalidades – Agitación, agresividad y conductas de evitación en pacientes geriátricos – Trastornos de la conducta y del carácter en niños Movimientos coreicos Hipo persistente Tics, tartamudeo y síntomas del síndrome de Gilles de la Tourette y coreas relacionadas En anestesiología: premedicación y mezclas anestésicas Como antiemético en náuseas y vómitos de diversa etiología. Es el fármaco de elección cuando los medicamentos clásicos para el tratamiento de las náuseas y los vómitos no son suficientemente efectivos |
| Tiaprida | Trastornos del comportamiento en adultos dementes Trastornos del comportamiento en adultos en desintoxicación etílica Trastornos graves del comportamiento en niños en estado de agitación y agresividad que no respondan al tratamiento de primera línea Corea de Huntington grave en pacientes que no respondan al tratamiento de primera línea |

SEPG

The logo graphic consists of a horizontal bar divided into five segments of varying lengths and colors. From left to right, the segments are: a long orange segment, a medium orange segment, a medium yellow segment, a short yellow segment, and a very short yellow segment.