Año 2021, número 4

Información
FARMACOTERAPÉUTICA
de la Comunitat Valenciana

Publicación de la Dirección General
de Farmacia y Productos Sanitarios

PAPEL DE LOS ANTIPSICÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS SINTOMAS PSICOLOGICOS Y CONDUCTUALES DE LOS PACIENTES CON DEMENCIA. OPTIMIZANDO SU PRESCRIPCIÓN.

Escudero Torella[1], J. Fernández Villalba[2], E. Peris Martí, J[2].

[1]Servicio de Neurología, Hospital General Universitario de Valencia

[2]Servicio de Farmacia, Residencia para Personas Mayores Dependientes "La Cañada"

GENERALITAT VALENCIANA

1.- INTRODUCCIÓN

Los síntomas psicológicos y conductuales de las demencias (SPCD) se definen como aquellas alteraciones de la percepción, del contenido de pensamiento, del estado de ánimo o de las conductas, que se presentan en pacientes con demencia[1,2]. Aparecen de forma intermitente o continua en casi todos los pacientes a lo largo de la evolución de la enfermedad, e incluso en ocasiones pueden preceder a las alteraciones cognitivas, como ocurre con la Demencia por Cuerpos de Lewy (DCL) y la Demencia fronto-temporal (DFT)[3,4].

La presencia de síntomas psicóticos, de agitación y agresividad condiciona un peor pronóstico evolutivo de la enfermedad, relacionándose con una mayor y más rápida alteración cognitiva, y también con un riesgo de mortalidad más elevada[5]. Además, dichas manifestaciones provocan un importante estrés, tanto al paciente como a su entorno (familiares y cuidadores), que acaba en ocasiones por ser el detonante de su institucionalización[6]. En la actualidad no se dispone de muchas opciones terapéuticas para el control de algunos SPCD, siendo los antipsicóticos (AP) una de las pocas alternativas farmacológicas eficaces para su tratamiento[7,8].

En estos últimos años, se ha alertado acerca de una prescripción elevada de estos fármacos en este grupo de pacientes, especialmente en personas institucionalizadas. Si analizamos la prescripción en las bases de datos clínicos, encontramos que entre un 20-40 % de pacientes con Enfermedad de Alzheimer (u otras demencias) los tienen prescritos. En un análisis transversal en uno de nuestros departamentos sanitarios[9] se encontró que un 32 % de pacientes con Enfermedad de Alzheimer tenían prescrito algún AP, que subía a un 55 % en las residencias estudiadas. La quetiapina era el que se prescribía con más frecuencia (76%), seguido de risperidona (11%), haloperidol (9%) y olanzapina (4%).

2.- PRESCRIPCIÓN DE ANTIPSICÓTICOS EN SPCD

2.1 Evidencias para la prescripción de AP en personas mayores con SPCD y demencia

El abordaje de la eficacia y seguridad de los AP debe tener en cuenta algunas consideraciones previas. La mayoría de los ensayos clínicos llevados a cabo en estos pacientes tienen una duración corta (12 semanas) por lo que no hay demasiada evidencia sobre su eficacia a largo plazo más allá de la experiencia clínica. Además, muchos de los ensayos clínicos realizados presentan un elevado efecto positivo de la rama placebo (hasta del 30 %) lo que, unido a la importante pérdida de una parte de la muestra durante la evolución, dificulta que se pueda demostrar la eficacia del fármaco activo.

Existen numerosas publicaciones en relación con el uso de los AP en la demencia, incluidos múltiples metaanálisis y recomendaciones[10]. En el 2011, la Agency of Health Research and Quality (AHRQ)[11,12] publicó un extenso informe donde analiza 37 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y/o estudios de cohortes, de diferentes AP en el que concluye que existen evidencias positivas estadísticamente significativas para el tratamiento de la agitación, agresividad y psicosis con AP atípicos (risperidona, olanzapina y aripiprazol serían efectivos para la agresividad y agitación, y risperidona para la psicosis). No obstante, expresan dudas sobre el significado clínico, dado que la magnitud de la mejoría obtenida (30% de las escalas de SPCD) podría parecer escasa[11]. En esta línea, los metaanálisis de Cheung[13] y de Yunusa[14] muestran una eficacia estadísticamente significativa para los AP previos, incluyendo además la quetiapina, aunque el efecto clínico fue definido de nuevo como pequeño.

Con relación a su seguridad, el uso de AP se ha relacionado con un aumento de la mortalidad en diversos análisis de ECA[15], siendo probablemente mayor en el caso de los AP típicos[16,17,18]. Posteriormente otros estudios han encontrado resultados dispares entre AP. En un estudio de cohortes[19] se evidenció un aumento para risperidona, olanzapina y haloperidol, pero no para quetiapina; Yunusa y cols[14], no encontraron un incremento de mortalidad para los AP analizados de forma separada.

Respecto a los efectos adversos, todos los AP atípicos se relacionan con un aumento de la sedación, del peso, la fatiga y del deterioro cognitivo. La aparición de efectos extrapiramidales parece mayor con risperidona y olanzapina. La aparición de problemas cerebrovasculares se ha objetivado con risperidona y de síntomas cardiovasculares con risperidona y olanzapina. Por tanto, a la vista de estos resultados, no parece haber un AP atípico más seguro que otro y la elección deberá basarse en el perfil beneficio-riesgo para cada paciente individual.

En cuanto a lo que indican guías de práctica clínica y de recomendaciones, podemos destacar:

- **Resúmenes de la evidencia publicados en el 2015 por la Consellería de Sanidad[21,22]:**
  - Risperidona es el tratamiento de elección.
  - Se recomienda **quetiapina** ante un fracaso terapéutico o en pacientes con un riesgo elevado de posibles efectos extrapiramidales (mujeres de >75 años, con antecedentes familiares de Enfermedad de Parkinson, con antecedentes personales de episodios previos de efectos extrapiramidales, en tratamiento concomitante con fármacos antidopaminérgicos o presencia de algún signo parkinsoniano en la exploración).
- **La Guía Oficial de Práctica Clínica en Demencia de 2018 (SEN)[8]:**
  - Los AP han demostrado una eficacia subóptima para el control de la agitación,
  - Son causa potencial de numerosos efectos secundarios cardiovasculares y neurológicos,
  - Deben quedar reservados para las situaciones más graves o de riesgo.

- El tratamiento debe ser individualizado y administrarse sólo cuando la sintomatología repercuta en el bienestar del paciente o su entorno.
- Para el tratamiento de la psicosis los fármacos más utilizados son los AP, aunque los fármacos anticolinesterásicos también pueden contribuir al control de estos síntomas.
- Tanto quetiapina como aripiprazol han mostrado eficacia en la mejoría de los síntomas frente a placebo
- La eficacia de olanzapina sólo está datada a dosis > 7,5 mg.

- **Las Recomendaciones de la Asociación de Psicogeriatría** (2017)[4] se resumen en la tabla I e inciden en que haloperidol no debe ser utilizado como primera opción en pacientes con demencia, limitando su uso en situaciones de 'urgencia' en el contexto de un delirium o agitación muy grave.

1º opción	**Risperidona. Dosis inicio: 0,25mg/día hasta un máximo de 2-3mg/día.** Único AP atípico con indicación para el tratamiento de SPCD (agresividad) en demencia por enfermedad de Alzheimer. No se recomienda en demencias con parkinsonismo asociado ni por enfermedad cerebrovascular. Debe evitarse en pacientes con demencia fronto-temporal.
2º opción	**Quetiapina: 50-150 mg/día**. Pese a su eficacia modesta, debería ensayarse en demencia por cuerpos de Lewy (DCL) y en demencia asociada a Parkinson **Olanzapina: 2,5-10 mg/día**. Ha demostrado eficacia en pacientes con demencia fronto-temporal.
3º opción	**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
Otras	**Tiaprida: 25-100 mg/día.** Ha demostrado eficacia similar al haloperidol con menos efectos extrapiramidales, aunque debe evitarse en personas con enfermedad de Parkinson y/o con arritmia. **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 DCL si falla quetiapina, aunque deben vigilarse sus potenciales efectos confusionales.

Tabla I: Recomendaciones documento S.E. Psicogeriatría

En situaciones en las que el control de los SPCDs sea urgente, Chen et al[24] plantean un algoritmo de utilización de AP por vía parenteral de aripiprazol u olanzapina, dejando haloperidol como segunda opción. En el caso de que se pueda dar por vía oral recomiendan aripiprazol (hasta 15 mg) y, si no responde, risperidona (hasta 2 mg).

2.2.- Recomendaciones para la prescripción de AP en personas mayores con SPCD y demencia

2.2.1. Diagnóstico de la situación:

- Objetivar el tipo de sintomatología, realizando un análisis detallado del síntoma o signo guía, su gravedad y frecuencia de presentación mediante la utilización de herramientas validadas como el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI), buscando las posibles causas que lo desencadenan.
- Evaluación de necesidades no cubiertas, identificación de la causa y su abordaje.

2.2.2. Abordaje de tratamiento:

- Las medidas No farmacológicas son de primera elección
- Si son necesarias medidas farmacológicas:
  - Valorar iniciar y/o mantener el tratamiento con los inhibidores de la acetilcolinestearasa y la memantina. Es posible que el inicio del efecto no sea inmediato y sea preciso combinarlos al principio y de forma temporal con AP[25]
  - Si finalmente es necesario el AP por la gravedad de los SPCD,
    - seleccionar el más apropiado (tipo de síntoma, demencia, dosis, vía de administración, forma farmacéutica, pauta posológica y perfil de efectos adversos)
    - empezar con una dosis baja e ir aumentándola gradualmente en función del tipo de demencia y teniendo en cuenta el perfil de efectos adversos (Tablas II-IV)
  - Establecer seguimiento de efectividad y seguridad; objetivar efecto del AP sobre los síntomas a tratar y la aparición de efectos secundarios
  - Reevaluación a los 3 meses de su efectividad, las posibles interacciones y efectos secundarios, así como la posibilidad de disminuir la dosis o suspender el tratamiento, dado su riesgo potencial y el carácter fluctuante de los SPCD en muchas ocasiones.

Enfermedad de Alzheimer (EA)
• 1ª Línea: Risperidona, Quetiapina, Aripiprazol, Olanzapina. Elección individualizada según balance riesgo-beneficio para cada caso individual. • 2ª Línea: si intolerancia o no respuesta cambiar a otro de primera línea. • 3ª Línea: Haloperidol u otros AP atípicos.
Demencia por cuerpos de Lewy (DCL), Demencia asociada a Parkinson (DP) y Demencia Mixta con componente de Lewy:
• 1ª Línea: Quetiapina • 2ª Línea: si intolerancia o falta eficacia, Clozapina
Demencia fronto-temporal
• Misma recomendación que para la EA, salvo que presente un síndrome parkinsoniano acompañante, en cuyo caso se aplicará la recomendación específica de la DP.
Demencia Vascular, (DV), Demencia mixta (Alzheimer con componente vascular).
• 1ª Línea: Quetiapina o Aripiprazol • 2ª Línea: Olanzapina • 3ª Línea: Risperidona a dosis bajas o AP típicos

Tabla II. Utilización de los AP en función del tipo de demencia

Fármaco	Uso en demencias	D Inicio (mg)	D media (mg)	Advertencias
Risperidona	1ª línea en EA, DFT	0,25	1 (0,25-2)	Riesgo de hiperprolactinemia, hipotensión ortostática, parkinsonismo (> 1mg/día)
Quetiapina	1ª línea en DCL, DP, EA, DFT , DM, DV	12,5	75 (25-300)	Sedación, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos
Olanzapina	1ª línea en EA, DFT	2,5	5 (2,5-15)	Sedación, aumento de peso, hiperglucemia, efectos anticolinérgicos
		IM: 1,25-5 mg	D máx. 15 mg	
Clozapina	2ª línea en DCL, DP	12,5	50 (12,5-100)	Agranulocitosis, sedación, hipotensión ortostática, efectos anticolinérgicos.
Aripiprazol	1ª línea en EA, DFT DM, DV	2	5 (2-15)	Retraso efecto, acatisia
		IM: 10-15 mgr / día		
Haloperidol	3ª línea en EA, DFT	0,5	2 (1-10)	Parkinsonismo
	4ª línea en DM, DV	IM: 5-15 mgr / dia		

EA: Enfermedad de Alzheimer, **DCL**: Demencia por cuerpos de Lewy., **DP**: Demencia asociada a Parkinson, DFT: Demencia fronto-temporal, **DV:** Demencia Vascular, **DM**: Demencia mixta (Alzheimer con componente vascular).

Tabla III. Indicaciones y Posología de los AP en el tratamiento de los SPCD

Fármaco	Aumento peso	Sedación	Efectos anticolinérgicos	Parkinsonismo	Hipotensión ortostática	Aumento QTc
Aripripazol	0	+	0	+	+	+
Clozapina	+++	+++	+++	0	+++	++
Olanzapina	+++	++	++	+	++	++
Paliperidona	++	+	+	++	+	+
Quetiapina	++	++	+	0	++	++
Risperidona	++	+	+	++	++	++
Ziprasidona	+	+	0	+	++	+++

Tabla IV. Perfil comparativo de efectos adversos de los antipsicóticos atípicos[26]

3. DEPRESCRIPCIÓN DE ANTIPSICÓTICOS EN SPCD

3.1 Evidencia para la deprescripción de AP en personas mayores con SPCD y demencia

La atención centrada en la persona y la visión de los SPCD como una consecuencia de necesidades no satisfechas son clave en el cuidado de los pacientes con demencia (valoración del dolor, valoración nutricional, aseo, cuidado y socialización; actividades manuales, de memoria y movimiento implicando música y juegos).

Cuando se plantea la deprescripción después del uso prolongado de AP en este tipo de pacientes, es frecuente la preocupación de pacientes, familiares y cuidadores por la posible aparición de síntomas de retirada, recurrencia o empeoramiento de las alteraciones conductuales y el posible impacto negativo en la calidad de vida y bienestar.

Hay evidencia de que en personas mayores de 65 años en tratamiento prolongado (al menos 3 meses) para el control de los síntomas neuropsiquiátricos (SPCD) asociados a la demencia es posible y puede realizarse de forma segura sin empeoramiento de esta sintomatología, especialmente en pacientes con síntomas leves[27].

En pacientes con sintomatología más grave (psicosis, agitación agresiva, NPI >14) la retirada puede asociarse a un empeoramiento en la agitación[28], presencia de alucinaciones graves (especialmente auditivas) y/o a un mayor riesgo de recaída o recurrencia[29]. Por tanto, en estos pacientes se requerirá una mayor cautela, pudiendo ser más difícil llegar a la retirada completa.

En este sentido, se ha relacionado la dosis de AP con la probabilidad de que la retirada completa se mantenga en el tiempo. Así, dosis altas de AP (superiores a 62-74 mg equivalentes de clorpromazina) se relacionan con una probabilidad significativamente menor de lograr una deprescripción mantenida a los 60 días tras la última dosis en pacientes con demencia atendidos en una unidad especializada de alteraciones conductuales (OR: 0,65; IC95%: 0,59-0,72; p=0,01)[30]. Este mismo trabajo estudia el umbral de dosis diaria que maximiza la probabilidad de conseguir una deprescripción mantenida, situándose en 50 mg de quetiapina, 1,75mg de olanzapina y 0,5mg de risperidona. Así, concluye la necesidad de reevaluar el riesgo/beneficio de utilizar dosis altas de AP para el control de los SPCD, dada la inconsistencia de que sean más efectivas, la relación dosis-respuesta con los eventos adversos y la mayor dificultad para su retirada.

El procedimiento de desescalada de dosis hasta la retirada completa es un aspecto clave para logar una deprescripción efectiva y segura, en la que poder discernir si la posible sintomatología que pueda presentar el paciente en el proceso es debida a una recaída o a un efecto de retirada. No hay un único procedimiento de desescalada y tampoco estudios que los comparen. El procedimiento desarrollado por Tija et al, basado en las características farmacocinéticas de los AP y en los cambios que las afectan para minimizar los posibles efectos de una retirada brusca, establece una reducción gradual de la dosis (50%) en dos pasos separados por un intervalo de tiempo definido para cada AP: 2 semanas para quetiapina y haloperidol, 2 -3 semanas para risperidona, 2-4 semanas para olanzapina y 2 meses para aripiprazol[31].

Cuando el proceso de deprescripción forma parte de una intervención multicomponente (formación de los profesionales implicados en deprescripción y manejo no farmacológico de los SPCD, consultoría clínica, apoyo institucional y de profesionales), multidisciplinar (participación de los diferentes profesionales implicados en el cuidado del paciente) y centrada en la persona (implicando al paciente, su familia y cuidadores en el proceso de decisión, de manejo de los síntomas y seguimiento), los AP y otros psicofármacos pueden deprescribirse de forma efectiva. En los últimos años, ha crecido el número de estudios publicados sobre deprescripción en general y, en concreto, sobre deprescripción de psicofármacos. En la tabla V, se muestra de forma resumida evidencias recientes de deprescripción de AP en pacientes con demencia y SPCD.

Estudio	Ámbito / Diseño /Objetivo	Población diana	Intervención	Variables	Resultados
OPUS-AP[32] (Cossette B, 2020)	24 NH (1054 pacientes), Canadá Prospectivo, cohorte cerrada 9 meses Mejorar el bienestar de los residentes en NH con alteraciones NPS mayores mediante una intervención centrada en la persona, de tipo no farmacológico, y la deprescripción de AP en indicaciones inapropiadas.	Dx Trastorno neurocognitivo y tratamiento con AP (464 pacientes) Ex: patología psiquiátrica, presencia de síntomas psicóticos o delirios en el momento de la deprescripción	Cuidado centrado en la persona + intervenciones no farmacológicas para los SPCD + revisión sistemática del tratamiento y deprescripción de AP en indicaciones inapropiadas. Multicomponente: formación + herramientas clínicas (guía deprescripción, escalas valoración) + apoyo experto + fomento trabajo en equipo	Cese o reducción de dosis de AP a los 9 meses Cambio en la prescripción de BNZ o AD, en SPCD (CMAI), alucinaciones y delirios, y eventos adversos (caídas en los últimos 30 días)	A los 9 meses: Deprescripción en el 85,5% (188) de los residentes en los que se intenta (220) sin incremento en la prescripción de BNZ o AD y sin empeoramiento global de los SPCD. Represcripción en 6,4% pacientes (mayor puntuación en CMAI y alucinaciones o delirios). Sin cambios en caídas, alucinaciones o delirios.
Bravo P, 2019[33]	NH (120 pacientes) España Prospectivo, antes-después 12 meses Valorar aplicabilidad y eficacia de un protocolo de uso de AP en la deprescripción en mayores con demencia.	Demencia y tratamiento con AP Ex: patología psiquiátrica, presencia de síntomas psicóticos o delirios en el momento de la deprescripción	Revisión interdisciplinar (médico, enfermería, psicólogo y farmacéutico) del tratamiento con AP y aplicación de un protocolo consensuado de uso, deprescripción y seguimiento de AP en mayores con demencia y SPCD	Cese o reducción de la dosis AP a la mínima eficaz tras 6 meses. Cambio en el NPI-NH a los 6 meses	A los 6 meses: Deprescripción en el 94% (35) de los pacientes; en el 80% (28) se consigue el cese, en el 20% (7) la reducción de dosis a la mínima eficaz, sin empeoramiento de la sintomatología (p=0,125; cambio en el NPI-NH). Represcripción en 2 pacientes por empeoramiento de la sintomatología
HALT[34] (Brodaty H, 2018)	24 NH (3447 pacientes) Australia Longitudinal; evaluación pre, basal, y a los 3, 6 y 12 meses Reducción uso inapropiado de AP durante 12 meses	Mayores de 60 años, tratamiento regular más de 3 meses con AP (139 pacientes) Ex: enfermedad mental primaria, NPI-NH >=50; >=2 dominios (delirios, alucinaciones, agitación / agresión, ansiedad o desinhibición, disrupción ocupacional) >=4	Multicomponente: Formación equipo asistencial en SPCD e intervenciones no farmacológicas centradas en la persona + Deprescripción de AP con protocolo individualizado.	Reducción del uso de AP postintervención. Cambio en SPCD (NPI-NH; CMAI), funcionalidad y eventos adversos	A los 12 meses: Deprescripción sostenida en el 81,7% (IC95%: 72,4 – 89,0%) de los residentes (108 de 133) sin incremento significativo en el uso de AP a demanda o de otros psicofármacos (BNZ o AD), ni empeoramiento en los SPCD. No cambio significativo en el NPI-NH, ni en agitación/agresión (CMAI), ni en el funcionamiento psicosocial (MOSES) o cognitivo (PAS-CIS), ni en eventos adversos (caídas, hospitalizaciones)

Bakaev[35] l, 2021	LTCF USA Retrospectivo, evaluación antes-después de un programa piloto Reducción uso de AP tras la aplicación del programa Appropriate Use of Antipsychootics (AUA)	Pacientes con SPCD Ex: Dx esquizofrenia, síndrome Tourette y enfermedad Hugntington.	Programa multidisciplinar de AUA: Cuidado centrado en la persona + deprescripción AP Multicomponente: formación/educación e implicación de los profesionales + herramientas estandarizadas (guía de deprescripción, guía evaluación síntomas, hoja recogida datos y seguimiento) + reuniones multidisciplinares + reporte interno de casos y datos + trabajo colaborativo en equipo.	Cambio en la tasa de uso de AP (% pacientes con prescripción de AP respecto al censo total por mes) entre octubre 2016 y junio 2019.	La tasa de uso de AP se redujo en el período de estudio del 22,0% al 14,9%, siendo el censo medio en este periodo de 584 pacientes. Se observa también un incremento en el uso de otros psicofármacos como trazodona (7,6 al 8,4ç%) y benzodiazepinas (12,9 al 13,5%).
RedUSE[36] Westbury JL, 2018	150 RACF (12157 pacientes) Australia Prospectivo. Longitudinal de intervención entre abril 2014 y marzo 2016	EX: paliativos y estancias de respiro	Intervención multicomponente: auditoría de uso y retroalimentación + formación personal responsable e información a pacientes y familias + revisión interdisciplinar de los casos con propuesta de deprescripción y elaboración de plan de recomendaciones. Deprescripción de AP: reducción del 50% dosis cada 2 semanas y retirar tras dos semanas con la mínima dosis: Deprescripción BNZ: reducción dosis diaria en un 25% cada 15 días.	Prevalencia del uso regular de AP y BNZ. Dosis media equivalente en clorpromazina y diazepam por día y residente % pacientes en los que se deprescribe (cese o reducción dosis) Uso de AD, uso de AP y BNZ a demanda	Reducción significativa de la prevalencia de uso regular de AP en un 13% (p<0,001) y del 21% en BNZ (p<0,001) Reducción significativa de la dosis media equivalente de Clorpromazina del 12% (p<0,001) y de Diazepam del 23% (p<0,001) En el 40% pacientes se deprescribe el tratamiento regular durante los 6 meses de la intervención (en 15% se reduce la dosis y en el 24% se retira). Sin cambio en la prevalencia de prescripción de AD (p=0,17) y sí reducción significativa del 13% y del 8% en las pautas a demanda de AP (p=0,004) y BNZ (p=0,02), respectivamente.

NH: nursing home; Dx: diagnóstico; AP: antipsicótico; Ex: criterios exclusión; SPCD: síntomas psicológicos y conductuales asociados a demencia; BNZ: benzodiazepinas; AD: antidepresivos; CMAI: Cohen-Mansfield Agitation Inventory; NPI-NH: Neuropsychiatric Inventory (nursing home version); OPUS-AP: Optimizing Practices, Use, Care and Services Antipsychotics (OPUS-AP); HALT: Halting Antipsychotic use in Long Term care; LTCF: Long Term Care Facilities; RedUSE: Reducing Use of Sedatives; DRACF: Residential Aged care Facilities.

Tabla V: Evidencias recientes de deprescripción de AP en pacientes con demencia y SPCD

3.2. Recomendaciones para la deprescripción de AP en personas mayores con SPCD y demencia

Dada la relación riesgo/beneficio del uso de los AP en el tratamiento de los SPCD y la necesaria individualización de las intervenciones, es necesario plantear la deprescripción (reducción de dosis o retirada) del AP

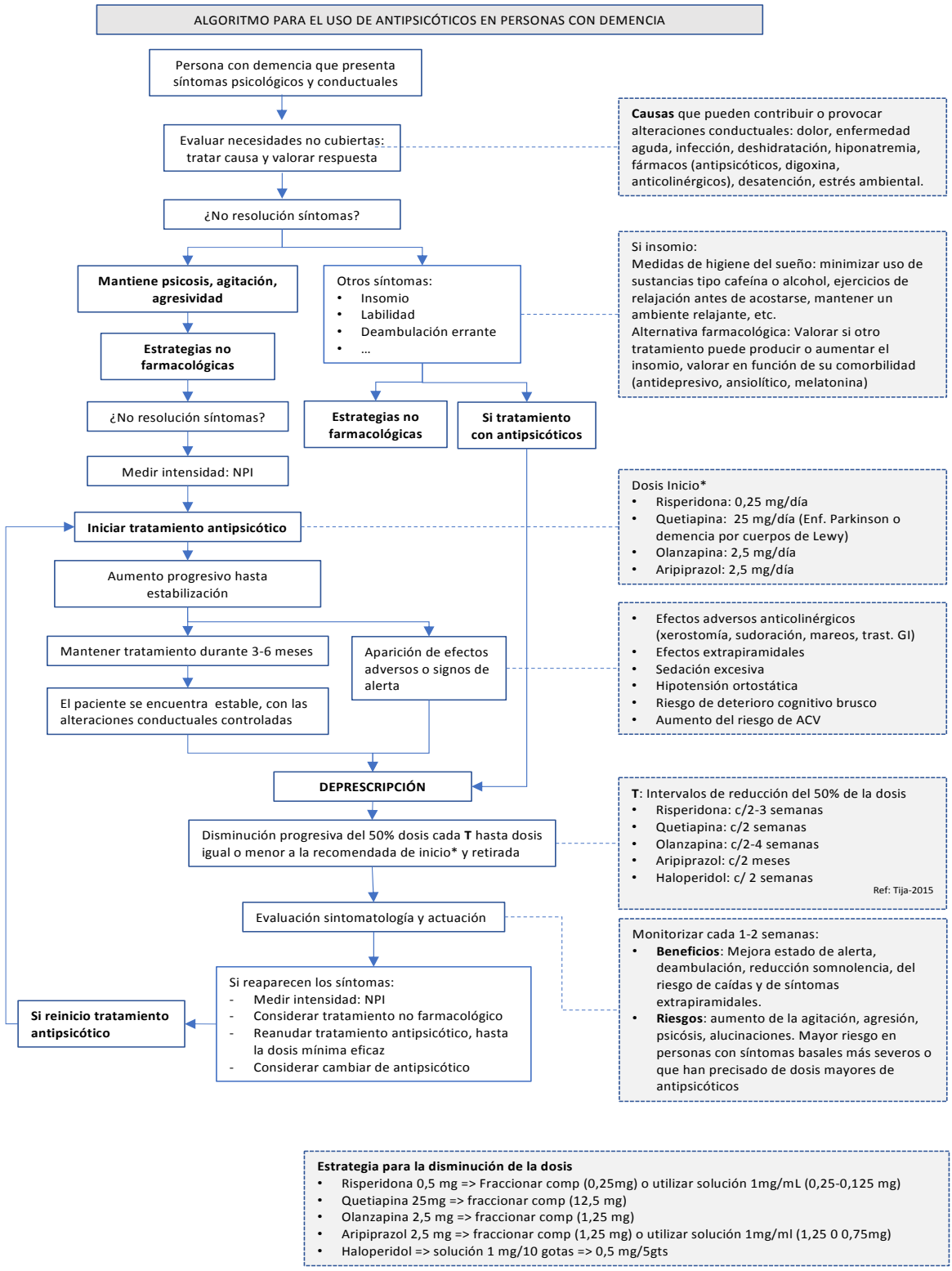
- CUÁNDO:
  - Es usado como ansiolítico o hipnótico
  - No está siendo efectivo
  - Hay presencia de eventos adversos
  - > 3-6 meses de tratamiento en paciente estable y controlado, cuando se ha utilizado para el tratamiento de los SPCD (psicosis, agresión, agitación agresiva)
- CÓMO: esquema de reducción gradual de la dosis según AP
- SEGUIMIENTO: durante el período de reducción de la dosis y una vez cesado el tratamiento evaluación de sintomatología para determinar si aparecen síntomas de retirada o de recaída y la necesidad de ajustar el esquema de deprescripción o de reintroducción del AP a la última dosis utilizada.

En todo el proceso de deprescripción resulta esencial:

- Documentar:
  - razón/situación que lo motiva
  - esquema de desescalada
- Informar e implicar
  - A todos los profesionales que participan en el cuidado del paciente
  - A paciente y cuidadores: por qué, cómo, y qué hacer ante la reaparición de sintomatología
- Seguimiento estrecho y objetivar sintomatología y eventos adversos mediante herramientas validadas.

Ante la necesidad de intervención en pacientes con demencia que presentan SPCD, planteamos el siguiente algoritmo de actuación (Figura 1) basado en las 3 estrategias para el correcto uso de los AP: diagnóstico de la situación, abordaje del tratamiento y propuestas de deprescripción.

Figura 1. **ALGORITMO PARA EL USO DE AP EN PERSONAS CON DEMENCIA**



4.- CONCLUSIONES

- La eficacia de estos fármacos en el tratamiento de los SPCD es limitada, pero su uso puede ser necesario en pacientes con demencia que presentan episodios de psicosis, agresividad o agitación grave. No se debe utilizar como hipnótico o ansiolítico, salvo insomnio resistente a otros fármacos.
- Los AP típicos son los que presentan más riesgo de eventos adversos en esta población por lo que deberían quedar relegados a cuando los atípicos fallan o en momentos puntuales y contraindicados en pacientes con DCL o asociada a la Enfermedad de Parkinson.
- En líneas generales, la elección del AP debe hacerse tras una valoración beneficio-riesgo individualizada, atendiendo a las necesidades del paciente y al perfil de efectos adversos potenciales del tratamiento.
- El tratamiento con AP se debe revisar periódicamente (cada 3-6 meses) para valorar la efectividad y los posibles efectos secundarios y plantear la posibilidad de disminuir la dosis o suspender el tratamiento, dado su riesgo potencial y el carácter fluctuante de los SPCD en muchas ocasiones.
- Risperidona es el único AP atípico con indicación autorizada para el control de los SPCD en demencia. El uso de otro requiere información al paciente/familia y el consentimiento informado para cumplir con la legislación vigente.
- En DV o DM, la risperidona representa un mayor riesgo de eventos cardiovasculares por lo que debe evitarse.
- Quetiapina parece ser el AP más adecuado en pacientes con DCL, DP por su menor riesgo de efectos extrapiramidales. También, el más seguro en este grupo de pacientes, pero con una eficacia algo menor.
- Aripiprazol es una alternativa interesante, dado su equilibrio entre seguridad y eficacia en los pacientes con demencia (superior a quetiapina en psicosis), su administración en una dosis diaria y la disponibilidad de formulación oral (sólida y líquida) y parenteral.
- La deprescripción de AP utilizados para el control de los SPCD, en personas mayores, puede realizarse de forma efectiva y segura. Aspectos fundamentales son: la selección de los casos individuales (balance beneficio-riesgo), desescalada y seguimiento adecuados, información al paciente/familia y resto de profesionales implicados en el cuidado, y formar parte de intervenciones multicomponente que contemplan la formación/educación de profesionales y pacientes y la utilización de medidas no farmacológicas.

Bibliografía:

1. Cervilla J y cols. Tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales de las demencias (SPCD). Consenso Español sobre Demencias. 149-179.
2. A guide to the management of psychotic disorders and neuropsychiatric symptoms of dementia in older adults. The American Geriatrics Society, 2011.
3. Guía de Manejo Práctico de la Enfermedad de Alzheimer. Sociedad Valenciana de Neurología 2016.
4. Agüera L et al. Documento de la Sociedad Española de Psicogeriatría sobre el uso de antipsicóticos en personas de edad avanzada. Psicogeriatría 2017; 7 (Supl 1): S1-S37.
5. Lopez OL et al. The Long-Term Effects of Conventional and Atypical Antipsychotics in Patients with Probable Alzheimer's Disease. The American Journal of Psychiatry 2013; 170: 1051-8.
6. Atypical Antipsychotic Agents. Guideline for use as part of the management strategy of behavioural and psychological symptoms of dementia. 2014. VCH-A-1220. Vancouver Coastas. Health www.careforelders.ca/VCH-A-2011%20 %20Atypical%20Antipsychotics%20Agents%20CPD.pdf
7. Ballard C et al. Management of agitation and aggression associated with Alzheimer's disease: controversies and possible solutions. Current Opinion in Psychiatry 2009, 22:532–540.
8. Guía Oficial de Práctica Clínica en Demencia. Sociedad Española de Neurología. 2018.
9. Escudero J et al. Antipsicóticos y Demencia. LXXI Reunión de la SEN. Sevilla, 2019.
10. NICE clinical guideline 42. Quick Reference Guide. Dementia. March 2011 www.nice.org.uk/guidance/cg42
11. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. Comparative Effectiveness Review. Nº 43. Agency for Healthcare Research and Quality, 2011 www.effectivehealthcare.ahrq.gov.
12. Brännström J et al. Psychotropic drug use and mortality in old people with dementia: investigating sex differences. Brännström et al. BMC Pharmacology and Toxicology (2017). DOI 10.1186/s40360-017-0142-9.
13. Cheung C et al. Quetiapine for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. N Z Med J 2011; 1336: 39-50.
14. Yunusa I et al. Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. A Network Meta-analysis. JAMA Network Open. 2019;2(3): e190828. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.0828.
15. Baron MS. Antipsychotics and Increased Mortality Are We Sure? JAMA Neurology May 2016; 73: 502-4.
16. Nota Informativa de la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios sobre olanzapina y risperidona. 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. www.aemps.gob.es
17. Nota Informativa de la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios sobre risperidona. 2004/04. Risperidona: riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia. Restricciones de las condiciones de uso. www.aemps.gob.es
18. Nota Informativa de la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios sobre olanzapina y risperidona. 2008/19. Antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia. www.aemps.gob.es
19. Rossom RC et al. Are all commonly prescribed antipsychotics associated with greater mortality in elderly male veterans with dementia? J Am Geriatr Soc 2010; 58:1027–1034.
20. Barak Y et al. Cardiac and cerebrovascular morbidity and mortality associated with antipsychotic medications in elderly psychiatric inpatients. Am J Geriatr Psychiatry 2007; 15:354–356.
21. Resumen de la Evidencia. REMFI nº 8. Risperidona. Síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia Conselleria de sanidad. Generalitat Valenciana. 2015. www.san.gva.es/documents/152919/2130102/REMFI+Risperidona+SPCD.pdf
22. Resumen de la Evidencia. REMFI nº 9. Quetiapina. Síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia. Conselleria de sanidad. Generalitat Valenciana. 2015. www.san.gva.es/documents/152919/2130102/REMFI+Quetiapina+SPCD.pdf
23. Guía oficial de práctica clínica en demencia. 2018. Sociedad Española de Neurología.
24. Chen A et al. The psychopharmacology algorithm project at the Harvard south shore program: an update on management of behavioral and psychological symptons in dementia. Psychiatrry Reasearch 2021; 295: 113641.
25. Gauthier S et al. Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. International Psychogeriatrics (2010), 22:3, 346–372.
26. Comparison of Antipsychotic Adverse Effects (Geriatric Lexi-Drugs). Consultado: 12/07/2021. Disponible en: https://online.lexi.com

27. Van Leeuwen E, Petrovic M, van Driel ML, De Sutter AIM, Vander Stichele R, Declercq T, Christiaens T. Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 3. Art. No.: CD007726. DOI: 10.1002/14651858.CD007726.pub3.
28. Ballard C, Thomas A, Fossey J, et al. A 3-month, randomized, placebo-controlled, neuroleptic discontinuation study in 100 people with dementia: The Neuropsychiatric Inventory median cut-off is a predictor of clinical outcome. J Clin Psychiatry 2004; 65:114e119.
29. Patel AN, Lee S, Andrews HF, Pelton GH, Schultz SK, Sultzer DL, Mintzer J, de la Pena D, Gupta S, Colon S, Schimming C, Levin B, Devanand DP. Prediction of Relapse After Discontinuation of Antipsychotic Treatment in Alzheimer's Disease: The Role of Hallucinations. Am J Psychiatry. 2017 Apr 1;174(4):362-369. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16020226. Epub 2016 Nov 18. PMID: 27855483; PMCID: PMC5378647.
30. Gao RL, Lim KS, Luthra AS. Discontinuation of antipsychotics treatment for elderly patients within a specialized behavioural unit: a retrospective review. Int J Clin Pharm. 2021 Feb;43(1):212-219. doi: 10.1007/s11096-020-01135-9. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32909220.
31. Jennifer Tjia, Marcus M. Reidenberg, Jacob N. Hunnicutt, Kelli Paice, Jennifer L. Donovan, Abir Kanaan, Becky A. Briesacher, Kate L. Lapane. Approaches to Gradual Dose Reduction of Chronic Off-Label Antipsychotics Used for Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. THE CONSULTANT PHARMACIST OCTOBER 2015. VOL. 30, NO. 10.
32. Cossette B, Bruneau MA, Couturier Y, Gilbert S, Boyer D, Ricard J, McDonald T, Labarre K, Déry V, Arcand M, Rodrigue C, Rhéaume AA, Moreault S, Allard C, Pépin MÉ, Beauchet O; OPUS-AP investigators. Optimizing Practices, Use, Care and Services-Antipsychotics (OPUS-AP) in Long-term Care Centers in Québec, Canada: A Strategy for Best Practices. J Am Med Dir Assoc. 2020 Feb;21(2):212-219. Doi: 10.1016/j.jamda.2019.08.027. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31669289.
33. Bravo-José P, Sáez-Lleó CI, Peris-Martí JF. Deprescripción de antipsicóticos en pacientes institucionalizados con demencia. Farm Hosp. 2019;43(4):140-145.
34. Brodaty H, Aerts L, Harrison F, Jessop T, Cations M, Chenoweth L, Shell A, Popovic GC, Heffernan M, Hilmer S, Sachdev PS, Draper B. Antipsychotic Deprescription for Older Adults in Long-term Care: The HALT Study. J Am Med Dir Assoc. 2018 Jul;19(7):592-600.e7. doi: 10.1016/j.jamda.2018.05.002. PMID: 29941156.
35. Bakaev I, McDougall M, Retalic TB, Mooza J. A Sustainable Interdisciplinary Approach to the Appropriate Use of Antipsychotic Medications in Long-Term Care. JAMDA. 2021; 22: 182-184. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.07.025.
36. Westbury JL, Gee P, Ling T, Brown DT, Franks KH, Bindoff I, Bindoff A, Peterson GM. RedUSe: reducing antipsychotic and benzodiazepine prescribing in residential aged care facilities (RACFs). Med J Aust 2018; 208: 398-403. doi: 10.5694/mja17.00857.

Comité de Redacción: Díaz Mondéjar, Rosa; Esteban Reboll, Amparo; Grau Rubio, Mª Antonia; Larruga Riera, Jesús; Ventura Cerdá, José Manuel.

Edita: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública.

© **de la presente edición:** Generalitat, 2020.

ISSN: 1898-5771

Título abreviado: Inf. farmacoter. Comunitat Valencia.

Edición online.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta publicación queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas para la siguiente licencia Creative Commons:

Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.