

1 Documento de la Sociedad Española de 2 Psicogeriatría sobre el Uso de 3 Antipsicóticos en Personas de Edad 4 Avanzada.

5	Introducción. Motivación del documento y objetivos	3
6	Una visión desde la Farmacología Clínica*	6
7	Indicaciones y uso clínico de los antipsicóticos en los ancianos	8
8	Trastornos Psicóticos.....	8
9	Esquizofrenia	8
10	Trastorno Delirante.....	9
11	Trastorno Esquizoafectivo	9
12	Trastorno Bipolar.....	9
13	Trastornos Depresivos	11
14	Depresión con Síntomas Psicóticos	11
15	Depresión Resistente.....	13
16	Trastornos Neurocognitivos.....	14
17	Delirium	14
18	Demencia	16
19	Otras utilizaciones de los antipsicóticos.....	22
20	Resumen de recomendaciones de utilización de las diferentes moléculas según	
21	las indicaciones	23
22	Duración del tratamiento antipsicótico	25
23	Efectos adversos de los antipsicóticos y uso en situaciones comórbidas	26
24	Efectos adversos en sistema nervioso central	28
25	Sedación	28
26	Efectos anticolinérgicos.....	28
27	Trastornos del movimiento	28
28	Discinesiatardía.....	28
29	Epilepsia.....	29
30	Efectos adversos cerebrovasculares y mortalidad asociada	29
31	Efectos adversos en el sistema cardiovascular.....	31
32	Tensión arterial.....	31
33	Arritmia	31
34	Tromboembolismo venoso	31
35	Efectos adversos en el sistema endocrino-metabólico	32
36	Peso	32
37	Dislipemia	32
38	Hiperglucemia y diabetes	32
39	Hiperprolactinemia	32
40	Caídas y riesgo de fracturas.....	32
41	Síndrome neuroléptico maligno	33
42	Uso en insuficiencia renal.....	33
43	Uso en insuficiencia hepática.....	33
44	Monitorización del tratamiento antipsicótico	37

1	Una reflexión final: El riesgo de no tratar.....	38
2	Referencias	39
3		

1 **Introducción. Motivación y objetivos del documento**

2
3 La psicosis se ha venido asociando tradicionalmente a la edad juvenil. Sin embargo,
4 contrariamente a lo que muchos clínicos piensan, la edad avanzada es el periodo
5 de la vida en el que es más frecuente encontrar fenómenos de la esfera psicótica
6 como delirios, alucinaciones, suspicacia, hostilidad o agitación psicomotriz. Los
7 pacientes con Esquizofrenia de inicio juvenil, que afecta al 1% de la población,
8 envejecen y ya no mueren tan precozmente como en las décadas precedentes. A
9 ello hay que sumar las personas que desarrollan formas tardías de la enfermedad,
10 así como los pacientes con Trastorno Delirante, de aparición en edades medias de
11 la vida, pero que, por su carácter crónico, acompaña al paciente durante su
12 envejecimiento. Otras enfermedades con fenómenos psicóticos que afectan
13 también a los ancianos son la depresión psicótica, los trastornos bipolares y los
14 esquizoafectivos.

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

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

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

30 La introducción de los primeros antipsicóticos, denominados neurolepticos o
31 antipsicóticos de primera generación (APPG) en los años 50 del siglo pasado fue
32 una de las mayores revoluciones de la historia de la Medicina. Su evidente eficacia
33 se vio pronto matizada por la elevada frecuencia de efectos adversos que
34 presentaban. Desde entonces la investigación no ha cesado, intentando desarrollar
35 fármacos más eficaces –algo conseguido solo en parte- y más seguros. Más de 60
36 años de investigación ha traído consigo el desarrollo de los antipsicóticos de
37 segunda generación (APSG) que ha mejorado sin duda la calidad de vida de los
38 pacientes que precisan recibirlos, muchos de ellos por largos periodos de tiempo o
39 durante el resto de su vida. Son fármacos con estructuras y mecanismo de acción
40 diferente a los APPG y con un perfil de efectos adversos también diferente y
41 generalmente más benigno o mejor tolerado, pero no exento de ellos.

42 Los fundamentos científicos en que se apoya el empleo de antipsicóticos en
43 personas de edad cuenta con un hándicap importante. Los ensayos clínicos, de por
44 si escasos en la población anciana, lo son aún más en el caso de la investigación de
45 las formas geriátricas de las diferentes psicosis. A ello ha de añadirse un hecho
46 singular que atañe a las agencias regulatorias en lo que respecta a diversas
47 enfermedades psiquiátricas. Las agencias regulatorias requieren que se realicen
48 ensayos clínicos de registro para las diferentes posibles etiologías de la
49 sintomatología psicótica, basadas en los sistemas comunes de clasificación. El

1 cerebro es un órgano muy complejo que, cuando enferma, puede emitir síntomas
2 de la esfera psicótica con independencia de la etiología concreta y desde luego de
3 cómo lo definan las nosologías al uso en cada momento histórico.
4 Así, las agencias exigen ensayos clínicos de los fármacos antipsicóticos ya
5 aprobados en esquizofrenia, para obtener la indicación oficial de las demás
6 enfermedades que cursan con psicosis como son las distintas formas de demencia,
7 el trastorno bipolar o el trastorno delirante. En algunas de estas indicaciones,
8 como el trastorno delirante, es más que probable que no haya un ensayo clínico de
9 registro jamás. Dado que este tipo de ensayos clínicos recaen generalizadamente en
10 la iniciativa y medios económicos de la industria farmacéutica, el hecho de que
11 existan unas u otras indicaciones oficiales no se corresponde siempre con la
12 realidad de la verdadera utilidad de los distintos fármacos en sus potenciales
13 indicaciones, sino de la citada iniciativa de los diferentes laboratorios en
14 realizarlos. Ello mezcla legítimos intereses económicos con los objetivos deseables
15 de la propia investigación que en muchos casos, son más amplios.
16 Esa probablemente es la razón más relevante por la que un solo antipsicótico,
17 Risperidona, que fue el primer APSG, tiene la indicación en las formas psicóticas de
18 la Enfermedad de Alzheimer. Tras las primeras noticias de posibles efectos
19 adversos cerebrovasculares de los APSG, todas las empresas farmacéuticas
20 cancelaron sus ensayos clínicos para esta indicación y aún no se ha concluido
21 ninguno nuevo. Por ello no disponemos de nuevas indicaciones *oficiales* en la ficha
22 técnica de los fármacos antipsicóticos en los ancianos desde hace más de una
23 década.
24 Hemos de recordar que hace aproximadamente 10 años, agencias regulatorias de
25 diferentes países advirtieron del riesgo de un discreto pero real incremento de
26 accidentes cerebrovasculares y muerte de pacientes tratados con estos fármacos,
27 que afectaría en clara mayor medida a los pacientes con demencia y a aquellos con
28 riesgo vascular o ictus previos. El Ministerio de Sanidad español incluyó incluso la
29 necesidad de un visado para estos medicamentos en los mayores de 75 años, con
30 una mención expresa a las indicaciones que aparecen oficialmente en la ficha
31 técnica.
32 Desde entonces se han realizado diversos estudios de investigación con la finalidad
33 de aclarar este riesgo, que han arrojado resultados en ocasiones contrapuestos y
34 no unánimes. Algunos de los más importantes vienen recogidos en este
35 documento. Otra consecuencia de estas alertas es que se volvieron a revisar los
36 parámetros de seguridad de los antiguos antipsicóticos –que ya no son
37 habitualmente objeto de investigación– y se comprobó que el riesgo
38 cerebrovascular es al menos tan elevado como el de los de segunda generación, un
39 hallazgo que no ha sido tan ampliamente difundido como el que atañe a los APSG
40 pese a su trascendental importancia.
41 Una cuestión relevante a tener en cuenta es la de las posibles alternativas a los
42 tratamientos con antipsicóticos. Por ejemplo existen publicaciones que señalan
43 que grupos farmacológicos como los antidepresivos pueden ser una alternativa a
44 los antipsicóticos en algunas ocasiones, como se cita en el texto de este documento.
45 Y la mayoría de los autores citan la conveniencia de ensayar tratamientos no
46 farmacológicos previamente a utilizar los farmacológicos. La realidad es que esta
47 aseveración es más un desiderátum que una realidad. Desafortunadamente las
48 diferentes terapias no farmacológicas necesitan aún mayor desarrollo, existen

1 pocos profesionales de la psiquiatría o la psicología familiarizados con ellas y su
2 disponibilidad real es mucho más limitada de lo que sería deseable.
3 Todo lo anteriormente expuesto se ha visto acompañado de un hallazgo
4 epidemiológico aparentemente sorprendente: A pesar de las alertas publicadas, las
5 restricciones oficiales puestas en marcha y la nutrida investigación posterior a las
6 mismas, la prescripción de antipsicóticos en personas mayores no ha descendido
7 significativamente de manera global. Este dato no tiene una interpretación simple,
8 pero en su explicación se ha de tener en cuenta la relativa eficacia de estos
9 medicamentos en la percepción de quienes los prescriben y la escasez de
10 alternativas reales a los mismos y da fe desde luego de dos hechos inapelables: la
11 frecuencia de fenómenos psicóticos en los ancianos y el carácter intrínsecamente
12 grave de los mismos junto a la necesidad de que reciban tratamiento.
13 En este contexto, el clínico que atiende a personas mayores se ve confrontado con
14 varias cuestiones complejas e ineludibles:
15 -Los pacientes y sus familiares consultan con frecuencia por síntomas de la esfera
16 psicótica que tienen generalmente consecuencias graves
17 -Los expertos recomiendan comenzar por medidas terapéuticas no farmacológicas,
18 su disponibilidad es desigual y heterógena y es en general escasa.
19 -Existen fármacos antipsicóticos que tienen diverso grado de eficacia y efectos
20 adversos que en determinadas ocasiones pueden ser graves
21 -Las indicaciones aceptadas en la ficha de técnica de la mayoría de estos fármacos
22 no cubren las necesidades reales de los pacientes, especialmente las de los
23 enfermos con Demencia.
24 -El visado impuesto por el Ministerio de Sanidad dificulta de manera real la
25 prescripción de estos fármacos fuera de su indicación aprobada, que generalmente
26 se limita a la Esquizofrenia y al Trastorno Bipolar y solo considera la Demencia en
27 uno de ellos
28 -La investigación acerca de eficacia y seguridad de nuevos fármacos en las
29 diferentes indicaciones potenciales en las personas mayores es muy escasa o
30 inexistente, por lo que no se esperan mayores novedades en un futuro próximo.
31
32 Esta es la *tormenta perfecta* en la que se han de mover médicos, pacientes y
33 familiares. Este documento pretende ayudar al clínico a tomar decisiones sensatas
34 y lo más informadas posibles para esta frecuente y demandante encrucijada
35 clínica.
36
37
38

2 **Una visión desde la Farmacología Clínica***

3 El envejecimiento se asocia con distintos problemas de interés desde el punto de
4 vista farmacológico: los cambios fisiológicos propios de la edad, la presencia de
5 múltiples enfermedades, el consumo elevado de medicamentos y la mayor
6 susceptibilidad para los efectos adversos, son los más relevantes.
7 La farmacocinética, en este grupo de edad, se afecta por las alteraciones de la
8 absorción (hipoclorhidria y disminución del flujo sanguíneo intestinal y hepático),
9 distribución (reducción de la hidratación y de la masa muscular e
10 hipoalbuminemia), y eliminación (reducción de la capacidad metabólica hepática,
11 sobre todo microsomal, y de la función renal), y pueden dar lugar a un aumento de la
12 concentración de los fármacos, lo que requiere por lo general la administración de
13 dosis menores de diversos psicofármacos incluidos los antipsicóticos (AP). Estas
14 características de los ancianos pueden afectar a todos los AP ya que, generalmente,
15 son de uso por vía oral, y además, sufren metabolismo en su mayoría a través del
16 sistema microsomal.
17 El claro menor número de estudios en este grupo de edad y el hecho de que alguno
18 de los existentes en pacientes dementes con psicosis haya alertado sobre un mayor
19 riesgo de efectos secundarios potencialmente graves, conlleva la recomendación
20 de usarlos con gran precaución en esta población, dejando “huérfano” de opciones
21 terapéuticas al paciente con demencia y psicosis dando lugar a situaciones muy
22 complicadas tanto para el paciente como a su entorno.
23 En este tipo de situaciones la valoración individualizada del beneficio/riesgo es la
24 herramienta que debe utilizar el médico. Si de esta valoración se deduce que el
25 balance es positivo, la prescripción estará justificada, siempre que se obtenga el
26 consentimiento informado del paciente y/o de su entorno y se anote con el debido
27 detalle en la historia clínica.
28 La norma específica que en España regula los usos de fármacos fuera de las
29 indicaciones aprobadas y que actualmente resultaría imprescindible actualizar
30 para que contemple las especificidades de las personas mayores o las de los
31 pacientes con demencia, es el contenido del Real Decreto 1015/2009, de 19 de
32 junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones
33 especiales. En este RD en su artículo 2: Definiciones, se señala:
34 *Se entenderá por uso de medicamentos en condiciones diferentes de las autorizadas:*
35 *el uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica*
36 *autorizada.*
37 En el capítulo III, se dice:
38 *1. La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las*
39 *establecidas en su ficha técnica, tendrá carácter excepcional y se limitará a las*
40 *situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un*
41 *determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan*
42 *establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el*
43 *protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del*
44 *tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del*
45 *uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos*
46 *potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de*
47 *noviembre.*

1 En el artículo 15 se añade: El médico responsable del tratamiento estará obligado
2 a:
3 *b) Notificar las sospechas de reacciones adversas de acuerdo a lo previsto en el Real*
4 *Decreto 1344/2007, de 11 de octubre.*
5
6 Unido a lo anterior vendrán las medidas más específicas que son dictadas más por
7 el sentido común y la experiencia clínica personal que por normas farmacológicas
8 que están aún insuficientemente desarrolladas. Deberá recomendarse, entonces,
9 extremar las precauciones con las dosis a administrar que deberían ser lo más
10 reducidas posibles, evitando los cambios bruscos de la posología y vigilando de
11 forma muy estrecha los efectos adversos y los riesgos derivados de la polifarmacia
12 habitual en los pacientes de este grupo de edad.
13
14
15
16 * JR Azanza. Profesor Titular de Farmacología Clínica de la Universidad de Navarra
17
18

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 a risperidona como fármaco de primera línea (Alexopoulos 2004). Paliperidona, un fármaco directamente emparentado con risperidona, debe ser tomado también en consideración (Tzimos et al. 2008; Garieri et al. 2014). En segunda línea se considera Quetiapina y Olanzapina (McKean y Monasterio, 2015). Aripiprazol, un fármaco más reciente, ocupa un lugar emergente (Agüera Ortiz, L. 2012 a). Ziprasidona, Clozapina y los antipsicóticos de primera generación tienen un apoyo limitado.

No hay aún datos suficientes en la literatura para dar guías sobre los AP inyectables de larga duración en los mayores pero es una opción que conviene considerar cuando la adherencia 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.

Tabla 1 Antipsicóticos en la Esquizofrenia

1ª OPCIÓN	DOSIS
Risperidona	1.25-3.5 mg/día
Valorar Paliperidona	3-12 mg/día
OTRAS OPCIONES	
Olanzapina	7.5-15 mg/día
Aripiprazol	5-15 mg/día
Quetiapina	100-300 mg/día

Se debe revisar inicialmente el tratamiento tras 1 y 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 ó 3 meses.

En fase de mantenimiento se aconseja revisar cada 3 meses o como máximo cada 6. El tiempo de duración del tratamiento oscila entre semanas a indefinido

1 **Trastorno Delirante**

2 Dada la prácticamente total ausencia de ensayos clínicos controlados,
3 extremadamente difíciles en esta población, disponemos fundamentalmente de
4 series de casos y recomendaciones de expertos, que apoyan el uso de
5 antipsicóticos (Agüera Ortiz, L. 2012 b)
6 La recomendación de primera línea es la Risperidona/paliperidona, seguido por
7 olanzapina y quetiapina. No existe aún consenso suficiente en cuanto a Aripiprazol
8 ni a Ziprasidona. Los antipsicóticos de primera generación y la clozapina deben de
9 ser considerados de tercera línea.

10
11 **Tabla 2 Antipsicóticos en el Trastorno Delirante**

12

1ª OPCIÓN	DOSIS
Risperidona	1.25-3.5 mg/día
Valorar Paliperidona	3-12 mg/día
OTRAS OPCIONES	
Olanzapina	7.5-15 mg/día
Aripiprazol	5-15 mg/día
Quetiapina	100-300 mg/día

13
14
15 -Respecto al seguimiento, se deben seguir las mismas normas de que en
16 Esquizofrenia y habrá de considerarse una posible duración indefinida del
17 tratamiento.

18 **Trastorno Esquizoafectivo**

19 En el caso de los pacientes de edad avanzada con trastorno esquizoafectivo, el
20 tratamiento con antipsicóticos de segunda generación es muchas veces el de
21 elección como sucede en otras etapas de la vida, por su eficacia antipsicótica y la
22 acción de estos fármacos sobre otros neurotransmisores, sobre todo
23 serotoninérgicos, que les permite actuar también sobre los síntomas afectivos. En
24 este caso hay estudios sobre la eficacia de risperidona y paliperidona, tanto en la
25 administración oral como en las formas de liberación prolongada. Paliperidona es
26 el único fármaco con indicación expresa de Trastorno esquizoafectivo en su ficha
27 técnica.

28
29 **Trastorno Bipolar**

30 En los pacientes ancianos con enfermedad maníaca, el tratamiento de la fase aguda
31 suele requerir el uso de antipsicóticos: en combinación con los estabilizadores del
32 humor en el caso de la manía sin síntomas psicóticos o en combinación con la
33 terapia electroconvulsiva (TEC) incluso en monoterapia en el caso de la manía
34 con síntomas psicóticos. La duración del tratamiento antipsicótico una vez
35 alcanzada la remisión se establece en 2-3 meses, antes de iniciar la retirada. En

1 general se recomienda utilizar APSG a dosis más bajas, pero no hay estudios que
 2 concluyan sobre su eficacia, seguridad y tolerabilidad en pacientes bipolares en
 3 este grupo de edad.
 4 También el tratamiento de la depresión bipolar tiene características similares a las
 5 ya descritas. Tanto la fase aguda como los tratamientos de mantenimiento pueden
 6 requerir del uso de antipsicóticos en monoterapia o asociados a otros fármacos o
 7 técnicas (antidepresivos, anticonvulsivantes como el ácido valproico o la
 8 lamotrigina, las sales de litio y la terapia electroconvulsiva), de los que
 9 existen escasos estudios (olanzapina, quetiapina, aripiprazol, asenapina) (Gareri et
 10 al, 2014). Las fases mixtas igualmente pueden requerir de la combinación de un
 11 APSG con un anticonvulsivante o con sales de litio. En cualquier caso, las mismas
 12 recomendaciones clínicas para los pacientes más jóvenes están vigentes en el
 13 tratamiento del paciente anciano con trastorno bipolar.

14
 15 **Tabla 3** Recomendaciones para el tratamiento de la manía en pacientes de edad
 16 avanzada.

17

MANÍA	1ª OPCIÓN	OTRAS OPCIONES
Sin ideas delirantes y/o alucinaciones	Antipsicótico de segunda generación y/o anticonvulsivante	-Anticonvulsivante: ácido valproico -Antipsicótico segunda generación -Sales de Litio -TEC
Con ideas delirantes y/o alucinaciones (episodio maníaco con síntomas psicóticos)	Antipsicótico segunda generación en monoterapia.	-Anticonvulsivante + antipsicótico segunda generación -Sales de Litio -TEC

18
 19
 20
 21
 22

Tabla 4 Recomendaciones para la elección de antipsicótico en el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar en personas de edad avanzada.

PREFERENCIA	COMENTARIOS
1ª OPCIÓN -APSG + Estabilizador (Litio o anticonvulsivante)	La elección estará influida por el perfil de efectos adversos.
2ª OPCIÓN - Cambiar de APSG	Perfil de efectos adversos

<u>OTRAS OPCIONES</u>	
- Estabilizador + Antipsicótico clásico	Perfil de efectos adversos
- Clozapina 12.5 – 50 mg/día	A pesar de ser el antipsicótico atípico de referencia, sus efectos secundarios sanguíneos y de sedación lo colocan en tercera línea de elección.

1

2

3

4

5 **Trastornos Depresivos**

6 Los antipsicóticos no tienen una indicación primaria en el tratamiento de la
7 depresión de los pacientes ancianos. Sin embargo, en algunas situaciones de las
8 enfermedades afectivas de este grupo de edad deben usarse:

- 9 • En los pacientes con Depresión Mayor con síntomas psicóticos.
- 10 • En pacientes con enfermedad depresiva resistente al tratamiento
11 antidepresivo o en los que aparece agitación o importante ansiedad.

12 Los APSG tienen un efecto sinérgico con los antidepresivos por su acción
13 antagonista de receptores serotoninérgicos 5HT_{2A/2C} y la modulación de
14 receptores dopaminérgicos. También se ha descrito una acción antidepresiva
15 mediada por una neuromodulación glutamatérgica y gabaérgica, una disminución
16 del cortisol, y la acción trófica del aumento de BDNF (Olivera et al, 2014).
17 Las cifras de utilización conjunta de antipsicóticos y antidepresivos en alguna
18 publicación reciente sobre la prescripción de antipsicóticos en la población
19 estadounidense se sitúan por encima del 50% de media en los mayores de 60 años,
20 siendo ligeramente más altas en mujeres que en hombres. Estas cifras son mayores
21 en los pacientes diagnosticados de depresión que en aquellos con diagnóstico de
22 trastorno bipolar (Olfson et al, 2015).

23

24

25 **Depresión con Síntomas Psicóticos**

26 En el caso de los pacientes ancianos con depresión y síntomas psicóticos, el
27 tratamiento con terapia electroconvulsiva puede ser de primera elección, pero la
28 terapia combinada con un antidepresivo y un antipsicótico es la recomendación
29 habitual para el tratamiento farmacológico en la fase aguda (Snowdon, 2013;
30 Baldwin, 2014). Una vez instaurado el tratamiento, debe evaluarse al paciente
31 semanalmente para seguimiento de la respuesta, ajuste de la dosis y valoración de
32 los posibles efectos secundarios que se presenten. La eficacia debe considerarse

1 tras las tres primeras semanas de tratamiento, pudiendo entonces ajustar la dosis,
 2 mantener la misma dosis hasta completar 6 semanas, o retirar el fármaco y
 3 sustituirlo por otro de perfil farmacodinámico distinto. Al ceder los síntomas
 4 psicóticos debe valorarse clínicamente la reducción de la dosis del antipsicótico y
 5 su retirada si la evolución del paciente lo permite, manteniendo el antidepresivo.
 6 La recomendación de los expertos es que el tratamiento se mantenga entre 2 y 6
 7 meses una vez alcanzada la remisión de los síntomas, antes de intentar retirarlos
 8 (Alexopoulos et al, 2004).

9
 10 **Tabla 5** Recomendaciones para el tratamiento de la Depresión en personas de edad
 11 avanzada

DEPRESIÓN	1ª OPCIÓN	OTRAS OPCIONES
Sin ideas delirantes y/o alucinaciones	Un antidepresivo único	-Un antidepresivo y un ansiolítico. -Combinación de dos antidepresivos. -TEC
Con ideas delirantes y/o alucinaciones (episodio depresivo con síntomas psicóticos)	Un antidepresivo y un antipsicótico	Combinación de dos antidepresivos y un antipsicótico TEC

12
 13 En la Depresión Mayor con síntomas psicóticos, a pesar de ser una opción aceptada
 14 y de primera línea terapéutica, no existe ningún fármaco antipsicótico que tenga
 15 aprobada la indicación para su uso en pacientes ancianos. Los fármacos que cómo
 16 quetiapina tienen la indicación de uso en el tratamiento de depresión, pueden
 17 usarse en pacientes ancianos con depresión. En todos los casos aparece el aviso de
 18 ajustar las dosis en estos pacientes. Este hecho se debe a la escasez de estudios
 19 dirigidos a este grupo poblacional, y a los efectos secundarios de cada grupo
 20 farmacológico que pueden aumentar al combinar los dos grupos de medicamentos.
 21 Sobre todo es necesario considerar las interacciones farmacocinéticas por el
 22 bloqueo competitivo entre antidepresivos y antipsicóticos en las coenzimas del
 23 citocromo P-450 (sobre todo en la combinación con ISRS, fluoxetina y paroxetina),
 24 con el consiguiente aumento de la tasa plasmática del fármaco, posible
 25 acumulación y por tanto mayor probabilidad de efectos secundarios de tipo
 26 parkinsoniano, hipotensión, caídas y prolongación del intervalo QT (sobre todo al
 27 combinar quetiapina o ziprasidona con escitalopram) e identificar si es posible el
 28 tipo de metabolizador, lo que puede tener relevancia para la adición de
 29 medicamentos como el aripiprazol.

30

1 **Tabla 6** Recomendaciones para la elección del antipsicótico más adecuado en el
 2 tratamiento de pacientes con depresión con síntomas psicóticos

PREFERENCIA	COMENTARIOS
<u>1ª OPCIÓN</u> - Antidepresivo + APSG	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.
<u>2ª OPCIÓN</u> - Cambiar de APSG	Perfil de efectos adversos
<u>OTRAS OPCIONES</u> - Antidepresivo + Antipsicótico clásico - Clozapina 12.5 - 50 mg/día	Perfil de efectos adversos A pesar de ser el antipsicótico atípico de referencia, sus efectos secundarios sanguíneos y de sedación lo colocan en tercera línea de elección.

3

4

5 **Depresión Resistente**

6 En torno a un 30% de los pacientes de edad avanzada con depresión no responden
 7 al antidepresivo prescrito a la dosis adecuada y durante el tiempo previsto (Cooper
 8 et al, 2011). Pero la mayor dificultad al buscar estudios controlados es que éstos
 9 son escasos en pacientes mayores de 65 años. La estrategia para estos pacientes
 10 incluye la posibilidad de TEC o la potenciación de la acción antidepresiva
 11 (*augmentation* en la bibliografía inglesa). Dentro de esta estrategia, la utilización
 12 de litio es la que tiene más evidencias en este grupo de edad. Los antipsicóticos
 13 atípicos (aripiprazol, olanzapina y quetiapina) también se incluyen como
 14 potenciadores de la acción antidepresiva (McKean and Monasterio, 2015).

15

16 **Tabla 7** Recomendaciones para el tratamiento de la depresión resistente en pacientes de
 17 edad avanzada.

DEPRESIÓN RESISTENTE	1ª OPCIÓN	OTRAS OPCIONES

Sin ideas delirantes y/o alucinaciones	Cambiar de antidepresivo o combinar con otro antidepresivo de diferente perfil farmacodinámico	-Antidepresivo + potenciadores: litio, APSG, metilfenidato, lamotrigina, hormona tiroidea -TEC
Con ideas delirantes y/o alucinaciones (episodio depresivo con síntomas psicóticos)	Cambiar el antidepresivo o el antipsicótico.	-Usar potenciadores de la acción antidepresiva. -TEC u otras técnicas de estimulación cerebral

1

2 En esta indicación existen también escasos estudios específicos para este grupo de
3 edad. Quetiapina, sin estudios específicos para este grupo de edad, tiene la
4 indicación de uso en depresión resistente en Europa. Aripiprazol tiene esta misma
5 indicación de la FDA para su uso en combinación con antidepresivos en depresión
6 resistente, disminuyendo además las ideas de suicidio, también en ancianos (Lenze
7 E.J. 2015)

8

9

10 **Trastornos Neurocognitivos**

11 **Delirium**

12 No existe un consenso definitivo respecto a la selección de AP en el
13 delirium (Lonergan et al. 2007). Risperidona a las dosis indicadas es la mejor
14 evaluada por los expertos, estando la quetiapina en segundo lugar. La práctica ha
15 consagrado el uso de haloperidol (1-5 mg./día) en esta indicación, debido a su
16 rapidez de acción en general y posibilidad de uso intramuscular e intravenoso en
17 pacientes en los que la vía oral no es factible. Se debe recordar que haloperidol no
18 está exento de riesgos y en ocasiones en población geriátrica el efecto aparece
19 horas después de la administración aguda, cuando la necesidad de calmar la
20 agitación ya ha disminuido. Otra opción terapéutica habitual en determinados
21 medios es el Tiapride (100 – 200 mg) (Robert PH 2001). El resto de antipsicóticos
22 pueden ser también usados, aunque el consenso de los expertos no es tan alto.
23 Numerosas revisiones sobre este tema, incluyendo la de la Cochrane Library,
24 concluyen una eficacia similar para el haloperidol y los antipsicóticos atípicos
25 (Markowitz et al. 2008; Yoon H-J et al. 20013; Lonergan et al. 2007)

26

27 En el caso de que se requiera tratamiento parenteral, se puede valorar la opción de
28 usar aripiprazol vía i.m. como se expone en la sección del tratamiento de la
29 agitación.

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

6

7 **Tabla 8 Antipsicóticos en el Delirium**

8

PREFERENCIA	COMENTARIOS
<p><u>1ª OPCIÓN</u></p> <p>No existe consenso</p> <p>Risperidona: 0.5 - 2 mg</p> <p>*Haloperidol 1 - 5 mg</p>	<p>- Aunque no existe consenso se acepta Risperidona como una de las primeras opciones por su efecto antipsicótico y menor efecto anticolinérgico</p> <p>*En los pacientes con delirium en los que no es posible la administración oral, el haloperidol sigue siendo la primera opción. Una alternativa en esta vía de administración (IM ó IV) sería el Tiapride 100 - 200 mg I.M. y/o la Olanzapina 10 mg I.M. o el Aripiprazol</p>
<p><u>2ª OPCIÓN</u></p> <p>- Otros antipsicóticos de segunda generación:</p> <p>- Quetiapina (25 - 100 mg)</p> <p>- Paliperidona (3 - 6 mg)</p> <p>- Olanzapina (2.5 - 10 mg)</p> <p>- Aripiprazol (2.5 - 10 mg)</p> <p>- Amisulpiride (100 - 200 mg)</p> <p>-</p>	<p>Quetiapina está especialmente indicado en pacientes con enfermedad de Parkinson</p>
<p>DELIRIUM POR DEPRIVACIÓN</p>	<p>- <u>Lorazepam (1 - 2 mg/4-6 horas)</u></p> <p>- <u>Clonazepam 0,5-1 mg/4-6 horas)</u></p> <p>- <u>Clometiazol (192 - 384 mg/4-6</u></p>

	horas) - Tiapride (50 - 200 mg/8 horas)
--	--

1 Basado en Robert PH 2001, Jordan et al. 2012, Lonergan et al. 2007; Markowitz et
2 al. 2008, Yoon et al. 2013, Olivera et al. 2015)

3
4
5 La duración del tratamiento oscila entre 1 día a 1 semana. Es preciso discontinuar
6 lentamente si a la semana ha habido respuesta.

9 Demencia

10 La mayor parte de las guías clínicas y protocolos para el tratamiento de los
11 síntomas psicológicos y conductuales en los pacientes con demencia (SPCD)
12 aconsejan como primera elección los tratamientos no farmacológicos. Aún
13 teniendo en cuenta esto, el tratamiento farmacológico, fundamentalmente con
14 antipsicóticos, es el más utilizado para el tratamiento de estos síntomas (Ballard C
15 et al. 2006, Keenmon C y Sultzer D, 2013; Seitz DP et al. 2013; Press D et al. 2014;
16 APA 2016). Más del 65% de los pacientes con demencia mayores de 75 años
17 reciben tratamiento antipsicótico durante tiempos prolongados así como casi el
18 70% de los dementes mayores de 85 años (Olfson M et al. 2015), por tanto el
19 tratamiento con antipsicóticos en estos pacientes exige una protocolización
20 específica que permita racionalizar su uso y reducirlo a las situaciones
21 estrictamente necesarias.

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

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

30 En cuanto a la eficacia se ha comprobado que un antipsicótico clásico como el
31 haloperidol puede ser eficaz para el tratamiento de la agresividad en pacientes con
32 demencia, pero es menos eficaz por ejemplo para controlar la agitación, y sus
33 efectos adversos (extrapiramidales, sedación) desaconsejan su uso rutinario para
34 el tratamiento de la agitación en este tipo de pacientes (Lonergan E et al. 2008).
35 Por otra parte el riesgo de mortalidad en pacientes con demencia es 1.5 veces
36 superior con el tratamiento con haloperidol respecto a los antipsicóticos atípicos,
37 especialmente durante las primeras cuatro semanas de tratamiento (Kales HC et al.
38 2012). Por todo ello las últimas recomendaciones sobre el uso de haloperidol es no
39 utilizarlo como primera opción en pacientes con demencia, limitando su uso en
40 situaciones de "urgencia" en el contexto de un delirium o agitación muy grave
41 cuándo no es posible la utilización de otros antipsicóticos por vía oral y para su uso
42 puntual en administración endovenosa o intramuscular (APA, 2015).

43 La tiaprida (o *tiapride*) es un antipsicótico de perfil "atípico", derivado
44 benzamídico y antagonista selectivo del receptor dopaminérgico D2, del cual se
45 disocia rápidamente. Este fármaco ha demostrado una eficacia similar al

1 haloperidol en el tratamiento de la agitación y la agresividad en los pacientes
 2 ancianos (para lo cual presenta indicación en ficha técnica) y para los pacientes
 3 con deterioro cognitivo y demencia, con una reducción significativa de los efectos
 4 adversos respecto al haloperidol, especialmente en cuanto a la sintomatología
 5 extrapiramidal (Allain H et al. 2000; Robert PH et al. 2001).Debido a su elevada
 6 afinidad por receptores D2 debe evitarse en pacientes con enfermedad de
 7 Parkinson y en pacientes con arritmia.
 8 Respecto a los antipsicóticos atípicos, únicamente la risperidona ha sido aprobada
 9 para el tratamiento de los trastornos conductuales de los pacientes con demencia
 10 (AEMPS, 2007), en concreto su indicación en ficha técnica es para el “tratamiento a
 11 corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresión persistente en pacientes con demencia tipo
 12 Alzheimer de moderada a grave que no responden a otras medidas no farmacológicas y
 13 cuando hay un riesgo de daño para ellos o para los demás.”
 14 Pero, además de la risperidona, otros antipsicóticos atípicos como la olanzapina, y
 15 el aripiprazol han demostrado beneficios significativos, aunque moderados, para
 16 los trastornos de conducta asociados a la demencia. También la quetiapina se ha
 17 utilizado con resultados similares, aunque no significativos, para el tratamiento de
 18 estos síntomas en la demencia (Ruelaz A et al. 2011, Press D et al. 2014, Lee PE et
 19 al. 2004).
 20 En la Tabla 9 (modificada de Alexopoulos et al. 2004) se plantea la selección del
 21 tratamiento psicofarmacológico en los pacientes con demencia que presentan
 22 agitación.

23
 24
 25
 26

Tabla 9 Recomendaciones para el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia.

AGITACIÓN	1ª OPCIÓN	OTRAS OPCIONES
Con ideas delirantes y/o alucinaciones (agitación con síntomas psicóticos)	Un antipsicótico único	Un estabilizante con un antipsicótico.
Sin ideas delirantes y/o alucinaciones (agitación sin síntomas psicóticos)	Iniciar con otro grupo farmacológico distinto a los antipsicóticos: ISRS (ej. citalopram), estabilizantes (ej. ácido valproico o carbamacepina) y/o trazodona.	-Un antipsicótico único. -Un anticonvulsivante.

27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35

Basada en (Alexopoulos 2004, Ballard et al. 2009) .
 En cuanto a la elección del antipsicótico más adecuado para el tratamiento de la agitación en los pacientes con demencia en la Tabla 10 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 parenteral, se puede valorar la opción de usar aripiprazol vía i.m. por su perfil de eficacia y rapidez, con escasa sedación y buen perfil cardiovascular (Rappaport, S. et al.,2009)

1
2
3
4
5

Tabla 10 Recomendaciones para la elección del antipsicótico más adecuado en el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia.

PREFERENCIA	COMENTARIOS
<p><u>1ª OPCIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Risperidona iniciar 0.25 mg/12 horas hasta un máximo de 1 mg/12 hs. 	<p>Risperidona es el único antipsicótico con indicación para el tratamiento de los SPCD (en concreto para la agresividad en la enfermedad de Alzheimer y por un periodo máximo de 6 semanas)</p> <p>Su uso no es recomendable en demencias con parkinsonismo asociado ni en demencias por enfermedad cerebrovascular. También debe evitarse en pacientes con demencia frontotemporal</p> <p>*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.</p>
<p><u>2ª OPCIÓN</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Quetiapina 50 - 150 mg/día - Olanzapina 2,5 - 10 mg/día 	<p>Quetiapina, pese a su eficacia modesta, debería ensayarse en demencia por cuerpos de Lewy y en demencia por Parkinson. Ha demostrado eficacia en pacientes con demencia frontotemporal</p>
<p><u>OTRAS OPCIONES</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Aripiprazol 5 - 15 mg/día - Tiapride 25 - 100 mg/día - Clozapina 12.5 - 50 mg/día 	<p>Existen algunos estudios aislados que demuestran una cierta eficacia del Aripiprazol para el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia.</p> <p>El Tiapride ha demostrado eficacia similar al Haloperidol con menos efectos parkinsonizantes.</p> <p>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</p>

6 Basada en (AEMPS 2007, Seitz et al. 2013, BPJ 2013, Press and Alexander 2014,
7 APA 2016, Sinton et al. 2015)

1
2 Una mención especial en el apartado de los efectos adversos merece la demencia
3 por cuerpos de Lewy. Los pacientes con este tipo de demencia presentan una
4 hipersensibilidad al tratamiento con antipsicóticos, especialmente en cuanto a los
5 efectos extrapiramidales, siendo quizá la quetiapina y, en menor grado, la clozapina,
6 los únicos antipsicóticos, hasta la fecha, moderadamente tolerados en este tipo de
7 demencia (Baskys A, 2004, Sinton C et al. 2015). El resto de antipsicóticos no
8 deberían utilizarse en los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy. En
9 ocasiones no se puede usar ningún antipsicótico en esta enfermedad. Conviene
10 recordar aquí la eficacia del IACE rivastigmina sobre los síntomas psicóticos que
11 aparecen en este trastorno, especialmente las alucinaciones, sobre todo con las
12 dosificaciones superiores que se consiguen mejor con la administración en parche
13 transdérmico. (Byrne and O'Brien, 2010).

14 Por la dificultad para el tratamiento y control de los trastorno del comportamiento
15 en los pacientes con demencia frontotemporal (DFT) es necesario destacar que en
16 estos pacientes puede existir una disfunción dopaminérgica que los hace
17 especialmente vulnerables a los efectos extrapiramidales. Por ello la risperidona
18 debería evitarse en los pacientes con DFT y, en el caso de que sea precisa la
19 utilización de los antipsicóticos, los mejores resultados se han obtenido con
20 olanzapina, 2.5 – 10 mg por día, incluso en uso prolongado (Lee y Miller 2016)

21 Los antipsicóticos de segunda generación, por su mecanismo de acción, presentan
22 menos efectos extrapiramidales que los clásicos, sin embargo no están exentos de
23 los mismos y además del aumento de la mortalidad asocian también otros efectos
24 secundarios a sus afinidades receptoriales. (RuelazMaher et al. 2011)

25 Debido a su “modesta” eficacia, a sus posibles efectos secundarios, al aumento de la
26 mortalidad y al uso en muchos casos “fuera de indicación”, existe una corriente
27 generalizada en el ámbito de la geriatría y la psicogeriatría que promueve la
28 disminución del uso de antipsicóticos en los mayores, restringiéndolo a los casos
29 estrictamente necesarios (Campanelli et al. 2012, GAO 2015, Bannerjee S 2009).

30 Este aspecto del “sobreuso” de antipsicóticos preocupa especialmente en el ámbito
31 de las residencias para mayores, donde entre el 25% y el 40% de los pacientes con
32 demencia están siendo tratados con antipsicóticos (Seiz DP et al. 2013, GAO 2015).

33 Dado que la mayoría de antipsicóticos en los pacientes con demencia se están
34 utilizando como fármacos *fuera de indicación*, presentan una importante
35 asociación de efectos adversos, y una eficacia clínica más bien modesta o
36 moderada, numerosas asociaciones y comités de expertos recomiendan la
37 necesidad de establecer guías de práctica clínica y protocolos que faciliten y
38 racionalicen esta prescripción tanto para pacientes que residen en la comunidad
39 como en los pacientes institucionalizados en residencias donde el uso de
40 antipsicóticos puede llegar a suponer un problema de mayor magnitud
41 (Alexopoulos et al. 2004, Bannerjee S et al. 2009, RuelazMaher A et al. 2011,
42 Keenmon C et al. 2013, APA 2014, Olivera et al. 2015, APA 2016).

43 En la Tabla 11 se exponen las recomendaciones incluidas en estas guías y
44 protocolos internacionales para el empleo de antipsicóticos en pacientes con
45 demencia.

46
47
48

1 **Tabla 11** Recomendaciones para el uso de antipsicóticos en los pacientes con
 2 demencia

Recomendación	Comentario
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 cuándo sea posible
2. PRIMERA ELECCIÓN: INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS	Se ha demostrado que estas intervenciones (por ejemplo 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 LAS ANTIPSICÓTICOS: -INHIBIDORES DE LA ACETIL- COLINESTERASA -ANTICONVULSIVANTES -ANTIDEPRESIVOS	Se ha comprobado que estos fármacos pueden mejorar los SPCD, con efectos secundarios menos graves que los que presentan los antipsicóticos.
4. DESCARTAR DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY (DCL) / PARKINSON	En el caso de la DCL el tratamiento de los SPCD son los IACEs; 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 agresión 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. -Olanzapina y Aripiprazol. Eficacia modesta. Uso fuera de indicación. -Quetiapina. Eficacia modesta a mínimamente significativa. De elección, junto a Clozapina, en demencia por cuerpos de Lewy y por Parkinson. -No hay información para ziprasidona, paliperidona, clozapina, asenapina o lurasidona.

	Tiapride: 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 delirium 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 de tiempo 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 adherencia posterior a los APS orales.
9. ELEGIR EL ANTIPSICÓTICO ADECUADO EN FUNCIÓN DEL PERFIL DEL FÁRMACO, DEL PACIENTE, Y DE LOS EFECTOS ADVERSOS DEL FÁRMACO	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 APs 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	El riesgo de efectos secundarios graves es mayor en los primeros 6 meses de

TRATAMIENTO	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

1 (Basado en resultados de Alexopoulos et al. 2004, Brodaty et al. 2012,
2 Keenmon et al. 2013; Bannerjee S et al. 2009, , Olivera et al. 2015, APA 2016,.)

3 Otras utilizaciones de los antipsicóticos

4 Durante años se han utilizado los antipsicóticos para el tratamiento de otros
5 síntomas en ausencia de un trastorno psiquiátrico mayor. Sin embargo
6 actualmente los expertos recomiendan otras alternativas terapéuticas en los
7 mayores, salvo en casos muy concretos, como la Quetiapina para el tratamiento de
8 la ansiedad, donde ha demostrado eficacia de forma significativa. En cualquier caso
9 todos estos usos se enmarcan como *fuera de indicación* y, por tanto, deberán seguir
10 las normas de este uso o al menos dejar constancia en la historia clínica
11 informando a paciente y cuidadores (Alexopoulos et al. 2004, Ruelaz et al. 2011,
12 Seidel et al. 2013, Coe et al. 2012).

14 **Tabla 12** Antipsicóticos y alternativas a los mismos en otras indicaciones

Síndromes	Preferencia
Dolor neuropático	Anticonvulsivantes (ej. Carbamazepina, gabapentina, pregabalina)
Náuseas y vómitos secundarios a quimioterapia	Antagonistas del 5-HT3 (ej. Ondansetron)
Mareos y vértigos	Antihistamínicos (ej. Dimenhidranato)
Irritabilidad y hostilidad en ausencia de otro trastorno depresivo mayor	ISRS y Psicoterapia Anticonvulsivantes (ej. Ácido valpróico)
Insomnio y trastornos del sueño	Hipnóticos ó antidepresivos sedantes (ej. Trazodona, mirtazapina) Cierta evidencia para Quetiapina
Ansiedad resistente	Antidepresivos Pregabalina o gabapentina Posible eficacia de quetiapina.

15
16

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

2

3 **Tabla 13** 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 / Demencias Parkinson	Otros
Risperidona	++		++	++		++(ILD)	++	++ (indicado FDA y AEMPS)	-	
Olanzapina	+		++	+	++ FDA*	++	+	+(fuera de indicación)	-	
Quetiapina	+	+	++	++ FDA/EMA (LP)	++	++	+	+(fuera de indicación)	++ (fuera de indicación)	
Aripiprazol	+	++	++	++ FDA	+++ FDA	++	+	+(fuera de indicación)	+/- (fuera de indicación)	
Paliperidona	+		++	++		++	+	+(extensión)	-	

								indicación risperidona)		
Ziprasidona		+	++	+	+	+		-		
Asenapina		+	++			+		-		
Amisulpride				+	+			+/- (fuera de indicación)	de	
Clozapina		+	+			++		-	++ (fuera de indicación)	
Tiapride								++ (indicación agitación anciano)	en del	-
Lurasidona** *		++	+					-		
Haloperidol* *	-	+	+	+		+	+	--	--	
Zuclopentixol										
Pimozida										
Loxapina										

1

2 * En combinación con fluoxetina. ** Especial precaución con los efectos secundarios extrapiramidales. *** No disponible en España. LP:

3 liberación prolongada. ILD: inyectable de larga duración

4

1 **Duración del tratamiento antipsicótico**

2 Las enfermedades que necesitan tratamiento antipsicótico suelen tener un
 3 carácter crónico, a excepción del delirium y de la depresión con síntomas
 4 psicóticos. Por ello dichos tratamientos suelen instaurarse de manera
 5 relativamente duradera, en ocasiones de por vida. No obstante hay diferencias
 6 significativas de una enfermedad a otra ya que es posible esperar una remisión de
 7 los síntomas con el tratamiento en un tiempo mucho más breve en la demencia que
 8 en las psicosis primarias. Asimismo, hay diferencias individuales de un enfermo a
 9 otro, por lo que se impone una cuidadosa personalización del tratamiento y una
 10 revisión frecuente de las dosis y de la propia necesidad del mismo. La Tabla 14
 11 muestra una recomendación general del tratamiento antipsicótico en las personas
 12 mayores

13
 14 **Tabla 14 Recomendaciones del tratamiento antipsicótico en personas**
 15 **mayores**

16

Enfermedad	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	Indefinidamente
Trastorno delirante	2 semanas	2 meses	6 meses- indefinidamente
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
Delirium	1 días	2 días	1 semana
Demencia con agitación y delirios	5 días	2 semanas	3 meses
Demencia con agitación sin delirios	5 días	2 semanas	3 meses

17 Fuente: Modificado de (Alexopoulos, Streim, Carpenter, & Docherty 2004)

18

19

20

21

1 **Efectos adversos de los antipsicóticos y uso en situaciones**
 2 **comórbidas**

3 Los antipsicóticos tienen un perfil de efectos adversos que puede ser muy variable
 4 de una molécula a otra y que tienen especial incidencia en el paciente geriátrico.
 5 Estos efectos pueden ser especialmente problemáticos en determinadas
 6 situaciones comórbidas que puedan preexistir a la prescripción del fármaco. Por
 7 tanto es importante evaluar una serie de situaciones tanto al inicio como en el
 8 mantenimiento de un tratamiento antipsicótico. Los más importantes se recogen
 9 en la Tabla 15

11 **Tabla 15** Efectos de los antipsicóticos con especial repercusión en el paciente
 12 **anciano**

13

Aparato o sistema	Síntoma o efecto	A observar
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
	ACV	Incremento del riesgo de ACVs
	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 cardiaca	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

1
2
3

1 **Efectos adversos en sistema nervioso central**

2 **Sedación**

3 La sedación, efecto distinto a la ansiolisis, es una acción generalmente
4 indeseable en el anciano. Los antipsicóticos de primera generación producen
5 sedación con mayor frecuencia. Las de segunda generación
6 también pueden provocarla, aunque con menor intensidad según las moléculas.
7 Los APSG se pueden ordenar de mayor a menor efecto sedativo: Clozapina >
8 Quetiapina > Olanzapina > Amisulpiride > Risperidona = Paliperidona > Ziprasidona
9 > Aripiprazol.

10 **Efectos anticolinérgicos**

11 El bloqueo muscarínico a nivel central produce sedación, confusión y alteración de
12 las funciones cognitivas. Esta acción provoca deterioro cognitivo *per se* y agrava el
13 preexistente si lo hay. A nivel periférico la acción anticolinérgica se manifiesta
14 principalmente en forma de sequedad de mucosas, estreñimiento con riesgo de
15 impactación fecal, disminución de la sudación, visión borrosa, dificultad o
16 retención urinaria y taquicardia. Por tanto, los pacientes afectados de Glaucoma,
17 Hipertrofia de Próstata, Insuficiencia Cardíaca o Gastropatía Diabética pueden
18 sufrir agravamiento de sus síntomas debido a este efecto. Los antipsicóticos
19 atípicos tienen una
20 acción anticolinérgica notablemente reducida. Risperidona, paliperidona, aripiprazol y
21 quetiapina están prácticamente desprovistos de acción anticolinérgica. El uso
22 de olanzapina deberá hacerse con cierta precaución por poseer efecto
23 anticolinérgico dosis dependiente, aunque generalmente éste no es clínicamente
24 relevante.

25 **Trastornos del movimiento**

26 Es conocida la capacidad de producir sintomatología extrapiramidal de los
27 antipsicóticos, en especial de los fármacos de primera generación. Este problema
28 se agrava notablemente en los pacientes con trastornos del movimiento como es la
29 enfermedad de Parkinson o la demencia por cuerpos de Lewy, como fue
30 comentado en la sección correspondiente. Pese a este efecto y por su rapidez de
31 acción, los fármacos de primera generación pueden utilizarse de forma puntual
32 ante estados de agitación o graves alteraciones comportamentales. Para el uso
33 continuado, los antipsicóticos atípicos tienen una menor inducción de efectos
34 extrapiramidales, pero no deja de estar presente en muchos casos. Los APSG se
35 pueden ordenar de mayor a menor producción de efectos extrapiramidales:
36 Risperidona = amisulpiride > Olanzapina > Paliperidona > Ziprasidona >
37 Aripiprazol > Quetiapina.

38 **Discinesia tardía**

39 Se trata de la aparición
40 de movimientos involuntarios anormales, sobre todo, de la esfera bucolingual. El riesgo
41 de discinesia tardía aumenta notablemente con la edad, con el tiempo de exposición
42 al antipsicótico y con la dosis total acumulada (Jeste, D. 2000, Tarsy
43 2010). Los antipsicóticos atípicos han disminuido de forma notable la incidencia
44 de discinesia tardía e incluso pueden ayudar
45 a tratarla, lo que justificaría un ensayo de sustitución del antipsicótico convencional
46 al otro atípico a dosis bajas en pacientes afectados (Osorio, R. 2007).

1 **Epilepsia**

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

6 **Efectos adversos cerebrovasculares y mortalidad asociada**

7 Los antipsicóticos se asocian con un modesto incremento del riesgo de
8 acontecimientos cerebrovasculares. Los datos de los ensayos clínicos y de los
9 estudios observacionales sugieren que los antipsicóticos atípicos se asocian con un
10 aumento entre el doble y el triple de riesgo de presentación de accidentes
11 cerebrovasculares (ACV) “menores” que no parecen suponer un mayor riesgo de
12 hospitalización en estos pacientes (Pratt et al. 2010, 2012).

13 El mayor riesgo de acontecimientos cerebrovasculares aumenta en los pacientes
14 con factores de riesgo vascular o que padecen demencia vascular (Steinberg y
15 Lyketsos CG, 2012).

16 En marzo del año 2004 la Agencia Española de Medicamentos y Productos
17 Sanitarios (AEMPS) emitió una nota informativa en la que se informaba del
18 incremento del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) en pacientes ancianos
19 con demencia tratados con risperidona u olanzapina. En cuanto a la olanzapina
20 también se informaba de un aumento de mortalidad observado en los ensayos
21 clínicos. Unos meses después se ampliaba este riesgo a la risperidona tras la
22 evolución realizada por el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano,
23 detallándose las restricciones realizadas en sus condiciones de uso (AEMPS, 2004
24 y 2007). La FDA (Food and Drugs Administration) extendió este riesgo no
25 solamente para olanzapina y risperidona, sino también para aripiprazol y
26 quetiapina. Como resultado de las notas informativas emitidas por la AEMPS se
27 implantó el *visado de inspección* para la prescripción de antipsicóticos de segunda
28 generación a las personas mayores de 75 años de edad (limitado por la Dirección
29 General de Farmacia desde 2005). Posteriormente tanto la FDA como la AEMPS
30 han publicado notas informando que este posible aumento de mortalidad en
31 pacientes con demencia también se relaciona con el tratamiento con antipsicóticos
32 clásicos o de primera generación, no pudiendo concluir si el riesgo es mayor o
33 menor que con el uso de los antipsicóticos atípicos (AEMPS, 2008).

34 A pesar de ello el incremento del riesgo de accidentes cerebrovasculares con
35 fármacos antipsicóticos atípicos es un tema todavía en discusión. Aunque el riesgo
36 parece claro para Risperidona y Olanzapina (Wooltorton E, 2002 y 2004), sin
37 embargo hay estudios que demuestran que el riesgo es similar para los
38 antipsicóticos atípicos y para los clásicos (Hermann et al. 2004, Gill SS et al. 2005).
39 Por tanto el mayor o menor riesgo de presentación de ACV no debería ser un
40 “criterio” a la hora de la elección de uno y otro antipsicótico para el tratamiento de
41 los síntomas conductuales o psicóticos de los pacientes con demencia, puesto que
42 el riesgo en mayor o menor medida, existe con todos ellos.

43 Los resultados de metanálisis y los estudios observacionales ponen de manifiesto
44 que existe un aumento de mortalidad en pacientes con demencia tratados con
45 antipsicóticos. Este aumento de mortalidad parece que se asociaría tanto a
46 antipsicóticos atípicos como clásicos (como el haloperidol) y podría también
47 afectar a los ancianos sin demencia (AEMPS 2007, Schneider LS et al. 2005, Wang

1 PS et al. 2005) aunque la mayor evidencia publicada se refiere a los pacientes con
2 este trastorno.
3 Esta mortalidad parece que puede tener una magnitud superior a la descrita en los
4 estudios iniciales y se asocia a las dosis más elevadas de los antipsicóticos
5 utilizados: risperidona, olanzapina y quetiapina (Maust DT et al. 2015). Por ello en
6 la prescripción de antipsicóticos en pacientes con demencia deben prevalecer
7 siempre los beneficios sobre los posibles riesgos, suponiendo en algunas ocasiones
8 un dilema ético en la práctica clínica (Rabins PV et al. 2005; Treloar et al. 2010).
9 El riesgo de ACV y el aumento de la mortalidad deben tenerse en cuenta
10 considerando ciertas premisas (Tabla 16) .

11
12

Tabla 16 Antipsicóticos y riesgo cerebrovascular en personas mayores

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. El uso de antipsicóticos en pacientes mayores puede aumentar el riesgo de presentación de ACV. El riesgo es superior durante las primeras semanas de tratamiento y con las dosis superiores de estos fármacos2. El riesgo de aparición de ACV es similar para los antipsicóticos de segunda generación y para los clásicos.3. El riesgo de ACV es mayor en los pacientes con factores de riesgo vascular como HTA, cardiopatía, diabetes, dislipemia, tabaquismo así como con ACV previos.4. En cuanto a la intensidad, los ACV graves son poco frecuentes y más bien suelen tratarse de ACV leves o moderados que no requieren hospitalización.5. Si se decide prescribir un antipsicótico, dado que todos ellos potencialmente aumentan el riesgo cerebrovascular, la elección del antipsicótico concreto no depende del riesgo individual atribuido a cada uno de ellos, en este aspecto, asociado a su uso.6. 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.7. La monitorización estrecha de los pacientes mayores en tratamiento con cualquier antipsicótico es una condición esencial en su uso |
|--|

13

1 **Efectos adversos en el sistema cardiovascular**

2 **Tensión arterial**

3 La labilidad vascular propia del anciano hace que éste sea muy sensible a los
4 efectos hipotensores de los antipsicóticos. Los APSG se pueden ordenar de mayor a
5 menor efecto hipotensor en: Clozapina > Quetiapina > Amisulpiride > Risperidona
6 > Paliperidona > Olanzapina > Ziprasidona = Aripiprazol.
7 Los pacientes que padecen insuficiencia cardiaca suelen estar en tratamiento con
8 fármacos antihipertensivos por lo que en caso de precisar un antipsicótico se
9 deberá optar por los que estén libres de bloqueo alfa adrenérgico, como
10 aripiprazol, para evitar la hipotensión sobreañadida. No obstante se podrán usar
11 con precaución risperidona, olanzapina y quetiapina. Como regla general habrá de
12 evaluarse la indicación y dosis del antihipertensivo durante el tratamiento con
13 fármacos antipsicóticos y muy especialmente al principio del mismo.

14 **Arritmia**

15 Los antipsicóticos de primera generación pueden ostentar mucho mayor
16 riesgo cardiovascular de
17 lo que se pensaba. Diversos estudios han señalado que el uso de antipsicóticos de
18 primera generación puede aumentar hasta dos veces el riesgo de ingreso
19 hospitalario por arritmias ventriculares y paro cardíaco. En concreto, el riesgo
20 relativo de producir parada cardíaca de las fenotiacinas es de alrededor del 2,8 y el
21 del haloperidol de 0,8. Las fenotiacinas están asociadas claramente al riesgo de
22 elevación del intervalo QT (Liperoti, R. 2005).
23 La mayoría de los antipsicóticos atípicos prolongan la repolarización ventricular
24 que se manifiesta en el ECG por un aumento del intervalo QT. Ziprasidona y en
25 menor medida Amisulpride prolongan el QT, y aunque no provocan muerte súbita
26 *per se* a dosis estándar, no se deben administrar en caso de que el paciente
27 presente arritmias, infarto de miocardio reciente, insuficiencia cardiaca
28 descompensada o esté tomando antiarrítmicos. Los antipsicóticos más seguros a
29 este respecto son: haloperidol, risperidona, paliperidona, olanzapina y aripiprazol,
30 que aumentan poco el intervalo QT. Sin embargo la administración de risperidona
31 en pacientes geriátricos afectados de fibrilación auricular puede incrementar la
32 actividad trombogénica.

34 **Tromboembolismo venoso**

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

41
42 Por todo lo anteriormente expuesto se puede concluir que, si bien la seguridad
43 cardiológica de los antipsicóticos atípicos es en general alta, se debe tener
44 precaución con estos fármacos en los pacientes con patología cardiovascular
45 preexistente. En caso de estados de agitación o importante alteración conductual
46 aguda, se podrá usar haloperidol de forma relativamente segura.

1 **Efectos adversos en el sistema endocrino-metabólico**

2 Los antipsicóticos atípicos pueden presentar efectos adversos metabólicos y
3 endocrinológicos, incluso en mayor medida que los de primera
4 generación, lo que supone un motivo de preocupación, ya que su impacto puede ser
5 muy relevante en el paciente mayor.

6 **Peso**

7 Todos los antipsicóticos atípicos salvo ziprasidona pueden producir en mayor
8 o menor medida ganancia de peso y obesidad, una circunstancia con
9 mayor impacto en la edad de vida
10 del anciano que en el adulto. Los derivados dibenzodiazepínicos, como la clozapina
11 y la olanzapina son los que la producen con
12 mayor frecuencia, pero ninguno del resto está exento de ellos. El orden de degradación,
13 de mayor a menor incremento de peso de los
14 APSSG, es el siguiente: olanzapina > quetiapina > risperidona = paliperidona > amisulprida
15 > aripiprazol > ziprasidona. Sin embargo, fármacos como olanzapina
16 pueden estar mejor indicados en el caso de pacientes con síndrome constitucional
17 o pérdida significativa de peso por enfermedad médica crónica

18 **Dislipemia**

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

24 **Hiperglucemia y diabetes**

25 La intolerancia a la glucosa y la diabetes son un motivo de preocupación en los pacientes
26 mayores, ya que la proporción de factores de riesgo para la diabetes mellitus
27 tipo II. De nuevo clozapina y olanzapina parecen mostrar el mayor riesgo siendo el
28 de risperidona, paliperidona, quetiapina y aripiprazol mucho menor. Ziprasidona
29 es la molécula con el riesgo más bajo.

30 **Hiperprolactinemia**

31 El aumento de prolactina tiene incidencia en la producción de osteoporosis y el
32 desarrollo de disfunción sexual.
33 Los fármacos que producen ascensos de prolactina con mayor frecuencia son risperidona
34 y amisulprida. Olanzapina produce aumentos mucho menores y transitorios. Clozapina,
35 quetiapina, aripiprazol y ziprasidona no se asocian con aumentos de prolactina.
36
37

38 **Caídas y riesgo de fracturas**

39 Las caídas en la población anciana son un importante predictor de la
40 funcionalidad. Hay múltiples factores asociados a las caídas, siendo con frecuencia
41 un síndrome geriátrico de origen multifactorial. Las caídas pueden estar
42 relacionadas con el consumo de psicofármacos, incluidos los antipsicóticos. El
43 efecto sedante, diferente del efecto ansiolítico, se debe evitar en lo posible en
44 ancianos debido al incremento del riesgo de caídas por lo que hay que vigilar más
45 estrechamente a los pacientes en el caso de que consuman antipsicóticos con este

1 perfil. La discinesia inducida por algunos antipsicóticos también puede dificultar
2 tanto la estabilidad como la marcha y producir caídas. En pacientes ancianos que
3 viven en residencias la introducción de medicación antipsicótica se ha asociado
4 con más frecuentes fracturas por cualquier causa (HR=1,39) y con más riesgo de
5 fractura de cadera (HR=1,76), pero parece no haber diferencias entre los
6 antipsicóticos de primera o segunda generación empleados habitualmente (Rigler
7 SK, 2013)

8

9 **Síndrome neuroléptico maligno**

10 Se trata de una infrecuente pero potencialmente mortal reacción idiosincrática a
11 los antipsicóticos.
12 Si bien se ha asociado más frecuentemente con los antipsicóticos de primera
13 generación de alta potencia, también se ha descrito con los de baja potencia y con casi
14 todas las familias de psicofármacos. Los nuevos antipsicóticos también han reducido
15 considerablemente el riesgo de aparición de esta grave complicación, aunque no com-
16 pletamente. Los pacientes de edad avanzada, como grupo,
17 parecen ser menos vulnerables a este síndrome, pero el riesgo está aumentado en la
18 población anciana con daño cerebral, otras formas de enfermedad neurológica y debili-
19 dad física.

20 **Uso en insuficiencia renal**

21 La mayoría de los antipsicóticos son liposolubles y se excretan por vía hepatobiliar,
22 mientras que sus metabolitos hidroxilados en el hígado se eliminan por vía renal.
23 Así pues la mayor parte de los antipsicóticos pueden usarse con seguridad en caso
24 de insuficiencia renal. Solo en las moléculas que tienen metabolitos activos que
25 precisan eliminación renal, se pueden producir situaciones de acúmulo en plasma
26 y toxicidad en caso de nefropatía. Este es el caso de Risperidona y su metabolito
27 activo hidroxilado 9-hidroxi-risperidona en el que se recomienda disminuir la
28 dosis al 50% en caso de insuficiencia renal grave. Amisulpride también tiene un
29 metabolito activo por lo que se debe disminuir la dosis al 50% en caso de
30 Insuficiencia Renal moderada y evitar administrar el fármaco en situaciones de
31 Insuficiencia Renal Grave.

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

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

38

39 **Uso en insuficiencia hepática**

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

46 Los antipsicóticos más seguros, que no precisan ajuste de dosis en estadios A y B
47 de Child son ziprasidona, amisulpride y aripiprazol, pero también los

1 antipsicóticos de primera generación haloperidol y zuclopentixol. Entre los
 2 antipsicóticos que necesitan ajuste de dosis a partir del estadio B de Child se
 3 encuentran risperidona, olanzapina y quetiapina, que precisan una disminución de
 4 dosis del 50%. En estadio C ya se aprecia cierto grado de encefalopatía lo que
 5 obliga a vigilar los niveles plasmáticos de todos ellos.

6
 7 La Tabla 17 resume los efectos problemáticos más significativos en el uso de los
 8 antipsicóticos más usados en los ancianos

9
 10 **Tabla 17 Efectos problemáticos y recomendaciones para el uso de**
 11 **antipsicóticos en ancianos**

Fármaco	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	S. 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, S. 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 IM	No precisa ajuste de dosis en estadios Child A y B
Risperidona	0,25 - 0,	2-3,5	S. Extrapiramidales significativ	Hipotensión mode	Riesgo de hiperglucemia.	Reducir la dosis al 50% si IRC moderada o grave	Precisa ajuste de dosis. En estadios

	5		os dosis dependientes Sin efectos anticolinérgicos	rada. Atención en fibrilación auricular	Hiperprolactinemia Ganancia de peso moderada		Child B y C precisa reducir dosis al 50% Dosis máxima 2 mg Incrementos de 0,5 mg/2 veces día
Paliperidona	3	3-12	Menos S. Extrapiramidales que risperidona Sin efectos anticolinérgicos	Menor riesgo de hipotensión que risperidona	Menos hiperprolactinemia y problemas metabólicos que risperidona Escasos problemas cerebrovasculares	Precisa ajuste de dosis: Si IRC leve dar 3 mg/día Si IRC moderada dar 3 mg días alternos Si IRC grave no se recomienda	Precisa ajuste de dosis. En estadios Child B y C precisa reducir dosis al 50%
Olanzapina	2.5	5-10	Sedación moderada Efecto anticolinérgico dosis dependiente.	Hipotensión leve	Riesgo de hiperglucemia y dislipemia Ganancia de peso importante	No precisa ajuste de dosis	Precisa ajuste de dosis En 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 moderado No	No precisa ajuste de dosis	En estadios Child B y C reducir dosis al 50% Dosis inicial de 12,5 mg/día e incrementar lentamente

					produce hiperprolactinemia El menos vinculado con problemas cerebrovasculares		
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 QT dosis dependiente. 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 QT	No precisa ajuste de dosis en estadios Child A y B
Amisulpride	100	200-400	Sedación moderada S. extrapiram	Hipotensión leve/	Hiperprolactinemia Ganancia	Precisa ajustar dosis. Si IRC leve reducir dosis a	No precisa ajuste de dosis en estadios

			idales significativos dosis dependientes	moderada Alargamiento del QT dosis dependiente.	a de peso moderado	50% Si IRC moderada reducir dosis un 75% Si IRC grave evitar administración	Child A y B
--	--	--	--	---	--------------------	---	-------------

1
2

3 Monitorización del tratamiento antipsicótico

4 En función de lo expuesto hasta ahora y siguiendo las recomendaciones de
5 diferentes Guías de Práctica Clínica y Asociaciones, incluyendo la Sociedad
6 Española de Psiquiatría (Sáiz Ruiz, 2008), los pacientes en tratamiento con
7 antipsicóticos deben de ser monitorizados de forma regular en cuanto a
8 parámetros de salud física. La SEPG recomienda la siguiente monitorización en
9 pacientes ancianos en tratamiento antipsicótico:

10
11
12

Tabla 18 Monitorización del tratamiento antipsicótico en personas mayores

PARAMETROS	BASAL	mes 1	mes 2	mes 3	mes 6	mes 9	mes 12	OBSERVACIONES
Calendario de Exploración física								
Peso, IMC, PA	X	X		X	X		X	Anual desde 12 mes
TA, FC, TEMP	X	X		X	X		X	Anual desde 12 mes
Calendario de pruebas complementarias								
Hemograma	X							Anual desde 12 mes
Bioquímica (Urea, Creatinina, Na, K)								
Perfil hepático								
Coagulación								
Prolactina, CreatínKinasa	X			X			x	Anual desde 12 mes
Perfil lipídico Glucosa	X			X			x	Anual desde 12 mes
ECG	X							Ziprasidona

									requiere repetir el ECG si cambio de dosis

1
2

IMC: Índice de Masa Corporal	
PA: Perímetro Abdominal	
TA: Tensión Arterial	
FC: Frecuencia Cardiaca	
TEMP: Temperatura	

3
4
5
6
7
8
9

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 el siguiente:

Tabla 19 Monitorización del tratamiento con Clozapina en ancianos

PARAMETROS	BASAL	mes 1	mes 2	mes 3	mes 6	mes 9	mes 12	OBSERVACIONES
Calendario de Exploración física								
TA, FC, TEMP	X	X	X	X	X	X	X	Cada 2 días el 1er mes. Tras cambio dosis
Calendario de pruebas complementarias								
Protocolo estándar de Clozapina								
Troponina + PCR	X							Y días 7, 14 y 21 días
ECG	X							Si cambio de dosis

10 Una reflexión final: El riesgo de no tratar

11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23

Después de los resultados que la investigación obtuvo sobre el aumento de riesgo de muerte en pacientes ancianos con demencia, agitados, 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, que 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 acontecimientos potencialmente

1 graves también como caídas, heridas o fracturas y pueden incluso aumentar la
2 mortalidad (López et al, 2013; Gareri et al 2014). Esta actitud supondría un claro
3 perjuicio para nuestros pacientes que podría derivar por sí misma en un deterioro
4 peor de su salud del que se pretende evitar y, en muchos casos, a su
5 institucionalización precoz.

6
7 Nuestra recomendación, por tanto, al médico prescriptor del paciente anciano con
8 un cuadro clínico que pueda requerir la utilización de fármacos antipsicóticos, es
9 que una vez agotadas las razonables medidas no farmacológicas, si el uso de estos
10 medicamentos aparece como una buena opción para el paciente, se vean los
11 resultados de seguridad y tolerancia disponibles como una información útil para
12 considerar el tratamiento y planificar los cuidados y controles necesarios, se
13 informe al paciente (cuando sea posible) y a su familia/entorno cuidador, se deje
14 reflejado en la historia clínica el proceso de decisión terapéutica y se prescriba un
15 tratamiento que puede mejorar la calidad de vida del paciente. Con los datos
16 disponibles, probablemente la opción por los antipsicóticos atípicos, a la dosis más
17 baja posible pero eficaz, con una monitorización clínica cercana sobre todo al inicio
18 del tratamiento, es la más segura y tolerable para este grupo poblacional
19 (Huybrechts et al, 2012

24 **Referencias**

- 25
26 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota
27 informativa. Ref. 2004/03. Nuevos datos de seguridad sobre los antipsicóticos
28 olanzapina y risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis o
29 trastornos de conducta asociados a demencia. Madrid. 2004.
- 30 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión de
31 la seguridad en el tratamiento de los síntomas psicóticos asociados a demencia.
32 Comisión Asesora del Comité de Seguridad de Medicamentos. Madrid. 2007.
- 33 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota
34 informativa. Ref. 2008/19. Antipsicóticos clásicos y aumento de la mortalidad en
35 pacientes con demencia. Madrid. 2008.
- 36 Agüera Ortiz L, López Alvarez J, Segura-Frontelo A. Aripiprazol en pacientes
37 ancianos: una revisión de la evidencia. *Psicogeriatría*. 2012 a;4(1):57-65.
- 38 Agüera Ortiz L, Segura-Frontelo A, López Alvarez J. Aripiprazol en pacientes
39 ancianos: serie prospectiva de casos. *Psicogeriatría*. 2012 b;4(1):31-8.
- 40 Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D et al. Using antipsychotic agents in older
41 patients. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (suppl 2).
- 42 Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP and The Expert Consensus
43 Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents
44 in older patients. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65.Suppl 2: 5 – 99.

- 1 Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D. Expert Consensus Guidelines for Using
2 Antipsychotic Agents in Older Patients.Comentary. *J Clin Psychiatry*. 2004;
3 65.Suppl 2: 100 – 102.
- 4 Allain H, Dautzenberg PH, Maurer K, Schuck S, Bonhomme D, Gérard D. Double
5 blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and
6 aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment.
7 *Psychopharmacology*. 2000. 148(4): 361 – 6.
- 8 American Psychiatric Association (APA).Resource Document on the Use of
9 Antipsychotic Medications to Treat BehavioralDistrubances in Persons with
10 Dementia. APA Council on Geriatric Psychiatry. 2014.
- 11 American Psychiatric Association (APA).The American Psychiatric Association
12 Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation and Psychosis in
13 Patients With Dementia.<http://www.psychiatryonline.org/guidelines> .
- 14 American Psychiatric Association.Resource Document on the Use of Antipsychotic
15 Medications to Treat Bhevioural Disturbances in Persons with Dementia.APA
16 Official Actions. 2014.
- 17 Baldwin RC. Depression in Later Life.Oxford UniversityPress. Oxford. 2014.
- 18 Ballard CG, Gauthier S, Cummings JL, Brodaty H, Grossberg GT, Robert Ph, Lyketsos
19 CG. Management of agitation and agression associated with Alzheimer disease. *Nat*
20 *Rev Neurol*. 2009; 5: 245 – 55.
- 21 Bannerjee S. The use of antipsychotics medication for people with dementia: Time
22 for action. A report for Minister of State for Care Services. An independent report
23 commissioned and funded by Department of Health. 2009.
- 24 Baskys A. Lewy body dementia: the litmus test for neuoleptic sensitivity and
25 extrapyramidal symptoms. *J ClinPsychiatry*. 2004; 65. Suppl 11: 16 – 22.
- 26 Brodaty H, Arasaratnam C. Meta-analysis of nonpharmacological intervention for
27 neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry*. 2012;
- 28 Byrne EJ, O'Brien J. The treatment of dementia with Lewy bodies.En: Dementia. 4th
29 Ed. Ames D, Burns A, O'Brien J. Hodder Arnold. London. 2010: 620 – 28.
- 30 BPJ. Managing patients with dementia: what is the role of antipsychotics? Best
31 Practical Journal. 2013 (5): 26 - 36
- 32 Campanelli CM, American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially
33 Inappropriate Medication Use in Older Adults.The American Geriatrics Society
34 2012 Beers Criteria Update Expert Panel.*J Am GeriatrSoc (JAGS)*.2012; 60(4): 616 –
35 631.
- 36 Coe HV, Hong IS. Safety of low doses of quetiapine when used for insomnia. *Ann*
37 *Pharmacother*. 2012; 46: 718 – 22.
- 38 Cooper C, Katona C, Lyketsos K et al. A Systematic Review of Treatments for
39 Refractory Depression in Older People.*Am J Psychiatry* 2011; 168:681–688.
- 40 Drach LM. Psychopharmacological treatment of Delirium in the elderly. *Med*
41 *MonatsschrPharma* 2014; 37 (4): 124-131.

- 1 DSM 5: Diagnostic and statistical manual of Mental Disorders. Arlington: American
2 Psychiatric Association. 2013.
- 3 GAO (United States Government Accountability Office). A Report to Congressional
4 Requesters. Antipsychotic Drugs and Older Adults. HHS has initiatives to reduce
5 use among older adults in nursing homes, but should expand efforts to other
6 settings. 2015.
- 7 Gareri P, Segura-García C, Manfredi V et al. Use of atypical antipsychotics in the
8 elderly: a clinical review. *Clinical Interventions in Aging*, 2014; 9, 1362-1373.
- 9 Gill SS, Rochon PA, Hermann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N et al. Atypical
10 antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective
11 cohort study. *BMJ*. 2005; 330 (7489): 445.
- 12 Hermann N, Mamdani M, Lanctôt KL. Atypical antipsychotics and risk of
13 cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 1113.
- 14 Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S et al. Differential risk of death in older
15 residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population
16 based cohort study. *BMJ* 2012;344:e977.
- 17 Jeste DV. Tardivedyskinesia in older patients. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 4:27-
18 32.
- 19 Jordaan GP, Warwick JM, Nel DG, Hewlett R, Emsley R. Alcohol-induced psychotic
20 disorder: brain perfusion and psychopathology before and after anti-psychotic
21 treatment. *Metab Brain Dis*. 2012;27(1):67-77
- 22 Kales HC, Kim HM, Zivin K, Valenstein M, Seyfried LS, Chiang C et al. Risk of
23 mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J*
24 *Psychiatry*. 2012; 169: 71 – 79.
- 25 Keenmon C, Sultzer D. The Role of Antipsychotic Drugs in the Treatment of
26 Neuropsychiatric Symptoms of Demencia. *FOCUS. Geriatric Psychiatry*. 2013; 11(1):
27 32 – 38.
- 28 Kleijer, B. C., Heerdink, E. R., Egberts, T. C., Jansen, P. A. & Van Marum, R. J. 2010.
29 Antipsychotic drug use and the risk of venous thromboembolism in elderly patients. *J*
30 *Clin Psychopharmacol*, 30, 526-30
- 31 Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. Atypical
32 antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms
33 of dementia: systematic review. *BMJ*. 2004; 10; 329 (7457):75.
- 34 Lee SE, Miller BL, Dekosky ST. Frontotemporal dementia: Treatment. *Up to Date*.
35 2016: 1 – 8.
- 36 Lenze EJ, Mulsant BH, Blumberger DM et al. Efficacy, safety, and tolerability of
37 augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant
38 depression in late life: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*
39 2015; 386: 2404-12.
- 40 Liperoti R, Gambassi G, Lapane K, et al. Conventional and atypical antipsychotics
41 and the risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest.
42 *Arch Intern Med*. 2005;165:696-701.

- 1 Liptzin B. Delirium. En: AAGP (American Association for Geriatric Psychiatry).
2 Geriatric Psychiatry Self-Assessment Program. Medical Treasures SL. Barcelona. 2002:
3 65 – 74.
- 4 [Lonergan E](#), [Britton AM](#), [Luxenberg J](#), [Wyller T](#). Antipsychotics for Delirium.
5 (review) [Cochrane Database Syst Rev](#). 2007 Apr 18;(2):CD005594.
- 6 Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol para la agitación en la demencia
7 (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4.
8 Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> .
- 9 Lopez OL, Becker JT, Chang YF et al. The Long-Term Effects of Conventional and
10 Atypical Antipsychotics in Patients with Probable Alzheimer’s Disease. *Am J*
11 *Psychiatry* 170:9, September 2013.
- 12 Markowitz JD, Narasimhan M. Delirium and Antipsychotics: A Systematic Review of
13 Epidemiology and Somatic Treatment Options. *Psychiatry (Edgemont)*. 2008; 10:
14 29 – 36.
- 15 Maust DT, MyraKlin H, Seyfried LS, Ghiang C, Kavanagh J, Schneider LS, Kales
16 HC. Antipsychotics, Other Psychotropics and the Risk of Death in Patients With
17 Dementia. Number Needed to Harm. *JAMA Psychiatry*. 2015; 72(5): 438 – 445.
- 18 McKean A and Monasterio E. Indications of atypical antipsychotics in the
19 elderly. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2015; 8:1, 5-7.
- 20 Olfson M, King M, Schoenbaum M. Antipsychotic treatment of adults in the United
21 States. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76(10): 1346 – 1353.
- 22 Olivera FJ, Pla-Vidal J, Ramos I, Sanchez-Perez M. Manejo de la depresión en el
23 paciente geriátrico institucionalizado. Eds: Agüera L y López A. Barcelona 2014.
- 24 Olivera J, Pelegrín C. Trastornos mentales asociados a enfermedades médicas. En:
25 Sánchez M, Agüera L, Martín M, Aspiazu P, Olivera J, Mateos R. *Guía Esencial de*
26 *Psicogeriatría*. 2ª Ed. Editorial Médica Panamericana. Madrid. 2015: 139 – 179.
- 27 Olivera-Pueyo J, Val-Clau MJ, Hermoso-Contreras C, Pelegrín-Valero C. Uso de
28 antipsicóticos fuera de indicación en los mayores. *Informaciones Psiquiátricas*.
29 2015; 220(2): 23 – 31.
- 30 Osorio R, Hurtado-Mendoza A, Agüera-Ortiz LF. Improvement of
31 tardivedyskinesia with aripiprazole use. Case report and review of 4 cases.
32 *European psychiatry*. 2007; 22 (Supl 1): S163.
- 33 Pratt N, Roughead EE, Salter A, Ryan P. Choice of observational study design
34 impacts on measurement of antipsychotic risk in the elderly: a systematic review.
35 *BMC Med Res Methodol*. 2012; 8 (12): 72. Review.
- 36 Pratt NL, Roughead EE, Ramsay E, Salter A, Ryan P. Risk of hospitalization for
37 stroke associated with antipsychotic use in the elderly: a self-controlled case
38 series. *Drugs Aging*. 2010; 27(11). 885 – 93.
- 39 Press D, Alexander M. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia.
40 *UpToDate*. 2014: 1 – 22.
- 41 Rabins PV, Lyketsos CG. Antipsychotic drugs in dementia: what should be made of
42 the risks? *JAMA*. 2005; 294(15): 1963 – 1965.

1
2 Rappaport, S, Marcus, R, Manos, G, McQuade, R, and Oren, D.A Randomized,
3 Double-Blind, Placebo-Controlled Tolerability Study of Intramuscular Aripiprazole
4 in Acutely Agitated Patients With Alzheimer's, Vascular, or Mixed Dementia
5 JAmMedDirAssoc 2009; 10: 21–27
6
7 Rigler SK, Shireman TI, Cook-Wiens GJ, Ellerbeck EF, Whittle JC, Mehr DR, Mahnken
8 JD. Fracture risk in nursing home residents initiating antipsychotic medications. J
9 Am Geriatr Soc 2013 May; 61(5):715-22. doi: 10.1111/jgs.12216. Epub 2013 Apr
10 16.
11 Robert PH, Allain H. Clinical management of agitation in the elderly with tiapride.
12 Eur Psychiatry. 2001; 16 (Suppl 1): 42s – 47s.
13 Ruelaz A, Maglione M, Bagley S, Suttorp M, Hu J-H, Ewing B, Wang Z, Timmer M,
14 Sultzer D, Shekelle PG. Efficacy and Comparative Effectiveness of Atypical
15 Antipsychotic Medications for Off-Label Uses in Adults. A Systematic Review and
16 Meta-analysis. JAMA. 2011; 306(12): 1359 – 69.
17 Saiz Ruiz J, Bobes Garcia J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, Garcia-Portilla Gonzalez
18 MP. Grupo de Trabajo sobre la Salud Física del Paciente con Esquizofrenia.
19 Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades
20 Españolas de Psiquiatría y de Psiquiatría Biológica. Actas Esp Psiquiatr.
21 2008;36:251–64
22 Schmedt N, Garbe E. Antipsychotic drug use and the risk of venous throm-
23 boembolism in elderly patients with dementia. J Clin Psychopharmacol. 2013
24 Dec;33(6):753-8. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182a412d5.
25 Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug
26 treatment for dementia. Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials.
27 JAMA. 2005; 294: 1934 – 43.
28 Seidel S, Aigner M, Ossege M, Pernicka E, Wilner B, Sycha T. Antipsychotics for
29 acute and chronic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013. 29;8:
30 CD004844.
31 Seitz DP, Gill SS, Herrmann N, Brisbin S, Rapoport MJ, Rines J et al. Pharmacological
32 treatments for neuropsychiatric symptoms of dementia in long-term care: a
33 systematic review. *Int Psychogeriatrics*. 2013; 25 (2): 185 – 203.
34 Sinton C, McKeith I, Taylor JP, Lafortune L, Mioshi E, Mak E et al. Pharmacological
35 Management of Lewy Body Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am*
36 *J Psychiatry*. 2015; 172(8): 731 – 42.
37 Snowdon J and Almeida OP. The diagnosis and treatment of unipolar depression in
38 late life. In *Late-life Mood Disorders*. Oxford University Press. New York. 2013.
39 Steinberg M, Lyketsos CG. Atypical antipsychotic use in patients with dementia:
40 managing safety concerns. *Am J Psychiatry*. 2012; 169: 900 – 906.
41 Tarsy, D., Lungu, C. & Baldessarini, R. J. 2011. Epidemiology of tardive dyskinesia
42 before and during the era of modern antipsychotic drugs. *Handb Clin Neurol*, 100,
43 601-16.

- 1 Treolar A, Crugel M, Prasanna A, Solomon L, Fox C, Paton C et al. Ethical dilemmas:
2 should antipsychotics ever be prescribed for people with dementia? *Br J*
3 *Psychiatry*.2010; 197(2): 88 – 90.
- 4 Tzimos A, Samokhvalov V, Kramer M, et al. Safety and tolerability of oral
5 paliperidone extended-release tablets in elderly patients with schizophrenia: a
6 double-blind, placebo-controlled study with 6-month open label extension. *Am J*
7 *GeriatrPsychiatry*. 2008;16(1):31–43.
- 8 Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart
9 MA. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic
10 medication. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2335 – 41.
- 11 Woollorton E. Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular
12 events in dementia trial. *CMAJ*. 2004; 170: 1395.
- 13 Woollorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in
14 dementia trials. *CMAJ*. 2002; 167: 1269.
- 15 Wu CS, Lin CC, Chang CM, Wu KY, Liang HY, Huang YW, Tsai HJ.
16 Antipsychotic treatment and the occurrence of venous thromboembolism: a 10-year
17 nation-wide registry study. *J Clin Psychiatry*. 2013 Sep;74(9):918-24. doi: 10.4088/
18 *JCP*.12m08117.
- 19 Yoon H-J, Park K-M, Choi W-J, Choi S-H, Park J-Y, Kim J-J, Seok J-H. Efficacy and
20 safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of
21 delirium. *BMC Psychiatry*. 2013; 13: 240 – 251.
- 22
- 23