

Protocolo del uso de antipsicóticos para el tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales de la demencia

Fase del documento Informe CAFCYL aprobado

Fecha 19/06/2020

Justificación

La demencia es un grave problema de salud pública y un reto para los sistemas sanitarios y sociales. La OMS estima que su prevalencia experimentará un incremento exponencial en los próximos años hasta triplicar la cifra actual en 2050, pasando de los 50 millones de afectados en 2019 a 152 millones en tan solo 4 décadas¹. En España, estudios poblacionales indican prevalencias que oscilan entre el 8,5% y el 9,4% en los mayores de 70 años, y sobre el 5% en los mayores de 65 años².

Este complejo síndrome, de etiología desconocida, afecta a distintas áreas del individuo. Entre las complicaciones más relevantes que pueden aparecer a lo largo de su evolución destacan las alteraciones psicológicas y de conducta. Por lo general, estas alteraciones son de difícil manejo, alto impacto en la calidad de vida y con frecuencia motivo de asistencia urgente y de quiebra de cuidados por parte de los familiares³. Los Síntomas Psicológicos y Conductuales de las Demencias (SPCD) pueden clasificarse en^{4,5}:

- Síntomas psicológicos (valorables en la entrevista con el paciente o el cuidador): ansiedad, depresión, alucinaciones, alteración del pensamiento.
- Síntomas conductuales (identificables mediante la observación directa): agresividad, agitación, inquietud, vagabundeo, desinhibición, conductas inadecuadas.

En el tratamiento de los SPCD se han evaluado distintas estrategias no farmacológicas como la actividad física, la terapia de estimulación cognitiva y la música-terapia, entre otras. Revisiones sistemáticas sobre estos enfoques sugieren que pueden ser eficaces para reducir la agitación y la ansiedad en pacientes con demencia⁶⁻¹⁰; si bien, hay que tener en cuenta que muchos de estos estudios tienen limitaciones metodológicas, solo evalúan la eficacia a corto plazo y además no incluyen pacientes con demencias graves.

Dentro del abordaje farmacológico, los neurolepticos o antipsicóticos son los fármacos más utilizados, en especial en pacientes institucionalizados. Un análisis realizado en Castilla y León en 2015 identificó que de todos los pacientes que tenían prescrito un antipsicótico durante más de 3 meses, el 35% eran mayores de 75 años, el 27% mayores de 80 años y que 1 de cada 4 enfermos con fármacos anticolinesterásicos o memantina tenían asociado al menos un antipsicótico¹². En un análisis más reciente (octubre-dic 2019) se ha visto que la prescripción de antipsicóticos en mayores de 75 años institucionalizados (residencias de la 3ª edad) es prácticamente el doble que la prescripción en población general (61% vs 36% del total de antipsicóticos prescritos).

Aunque risperidona y haloperidol son los únicos que tienen esta indicación aprobada¹³, está muy

extendido el uso de otros antipsicóticos, sobre todo los llamados “atípicos”, para tratar a los pacientes con SPCD (uso fuera de ficha técnica). La evidencia científica ha puesto de manifiesto la modesta eficacia de los antipsicóticos en el tratamiento de SPCD y el incremento del riesgo de eventos adversos graves en estos pacientes¹⁴⁻¹⁶. Desde hace años, se conoce y se ha alertado del incremento de mortalidad (eventos cerebrovasculares y problemas cardiacos...) en pacientes con demencia tratados con antipsicóticos^{17,18}. Además, se ha visto que determinadas etiologías del síndrome de demencia, como la demencia por cuerpos de Lewy difusos, la demencia frontotemporal, la enfermedad de Parkinson, etc., tienen mayor sensibilidad a los efectos secundarios de tipo extrapiramidal. Por tanto, para tratar estas etiologías existe necesidad de antipsicóticos con menor capacidad de producir estos efectos extrapiramidales.

El objetivo de este protocolo es revisar las evidencias disponibles y establecer unos criterios comunes de uso de antipsicóticos en pacientes con demencia y síntomas conductuales y psicóticos para la comunidad de Castilla y León. Así como, definir unos criterios de deprescripción para aquellos pacientes en los que la relación beneficio-riesgo no es favorable¹⁹⁻²¹.

Autores: Víctor Manuel González Rodríguez¹, Belén Calabozo Freile².

Revisores: Patricia Bajo Lorenzana², Marta Guerra de Prado³, M^a Carmen Ibañez Rodríguez⁴, M^a Jesús Hernández Arroyo⁵, M^a Carmen Pablos Hernández⁶, M^a Salud Palenzuela Perez⁷, Javier Tejada Garcia⁸, Fernando Uribe Ladrón de Cegama⁹.

1 Médico de Atención Primaria; 2 Farmacéutica de la Dirección Técnica de Prestación Farmacéutica; 3 Farmacéutica de Atención hospitalaria; 4 Inspectora farmacéutica; 5 Farmacéutica de Atención Primaria; 6 Médico geriatra; 7 Inspectora médica; 8 Médico neurólogo; 9 Médico psiquiatra.

1. Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de demencia de moderada a grave que se acompañe de cambios psicológicos o de conducta.

2. Evaluación

1. Descartar la presencia de factores modificables (dolor, infección, otros) que pudieran causar o empeorar los síntomas psicológicos y de conducta en la demencia²².

Patologías	Dolor, infección , retención aguda de orina, deshidratación, hiponatremia, estreñimiento, etc.
Fármacos	Benzodiazepinas, digoxina, antidepresivos, anticolinérgicos, opioides, antiparkinsonianos, anticonvulsivantes, litio, etc.
Otros	Desatención, cambios repentinos en el entorno, situaciones de estrés ambiental, etc.

- Realizar una evaluación clínica estructurada de la sintomatología. Es imprescindible valorar la frecuencia y gravedad de los síntomas. Se recomienda utilizar la valoración objetiva con el Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings²³ (ver Anexo).
- Se recomienda recoger esta información en la observación, en la entrevista con el paciente y a través del cuidador principal. Registrar dicha información en la historia clínica.

3. Inicio del tratamiento farmacológico

El uso de antipsicóticos en el tratamiento de los SPCD es controvertido, la evidencia disponible sobre el beneficio de estos fármacos es inconsistente para hacer recomendaciones generales¹⁶ (ver Tabla 1 en Anexo). En los pacientes con síntomas leves o moderados no están indicados, el balance beneficio-riesgo no es aceptable, debido al mayor riesgo de eventos cerebrovasculares y muerte (más alto en demencia mixta o vascular que en la demencia de tipo Alzheimer). En estos casos está recomendado el tratamiento no farmacológico.

La decisión de iniciar tratamiento antipsicótico debe ser individualizada y limitada a situaciones graves. El tratamiento antipsicótico siempre deberá acompañarse de terapias no farmacológicas.

El tratamiento con antipsicóticos debe considerarse exclusivamente en los siguientes casos:

- Situaciones graves, frecuentes y persistentes que resulten muy incapacitantes o pongan en riesgo a la persona que lo sufre y/o a aquellas que la rodean, y sean susceptibles de beneficiarse de este tratamiento.

Antipsicóticos presumiblemente beneficiosos en:	Los antipsicóticos No están recomendados en:
<ul style="list-style-type: none"> - Agresividad - Agitación / Ansiedad - Alucinaciones - Delirio - Identificaciones erróneas 	<ul style="list-style-type: none"> - Desorientación - Desinhibición - Retraimiento - Gritos - Deambulaci3n errática - Apatía - Alteraciones conductuales relacionadas con la ingesta, la micci3n, o la excreci3n
Es frecuente que los pacientes presenten más de un síntoma o grupo de síntomas.	

- El tratamiento se iniciará siempre que se hayan ensayado, y hayan fracasado las medidas no farmacológicas⁶ así como otros posibles tratamientos farmacológicos para síntomas específicos (Ej. trazodona).

Tratamientos no farmacológicos para los síntomas psicológicos y conductuales en la demencia		
Estimulación cognitiva y entrenamiento cognitivo	Tratamiento conductual	Snoezelen/Estimulación sensorial
Manipulación ambiental	Aromaterapia	Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS)
Terapia lumínica	Musicoterapia	Validación afectiva
Actividad física	Terapia de orientación a la realidad	Terapia asistida por animales

El diagnóstico e indicación del tratamiento será realizado por el personal médico de atención hospitalaria o de atención primaria responsable de la persona enferma, justificando convenientemente en la historia clínica la necesidad del mismo.

4. Elección del antipsicótico

1. **Risperidona** es el único neuroléptico atípico con la indicación autorizada por la AEMPS: *Risperidona está indicada en el tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresividad persistente que puede aparecer en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a grave, que no responden a otras medidas no farmacológicas y cuando hay un riesgo de daño para ellos mismos o para los demás*¹³.
2. **Quetiapina** produce menos efectos adversos extrapiramidales por lo que, aunque la evidencia no es concluyente, algunos estudios y guías la consideran como una alternativa²⁵⁻³⁰. Se podría utilizar a dosis bajas (ver Tabla 2) en las siguientes casos:
 - Pacientes que no toleran risperidona por efectos adversos extrapiramidales.
 - Pacientes con demencia por cuerpos de Lewy difusos o con demencia frontotemporal.
 - Pacientes con riesgo de parkinsonismo u otros síntomas extrapiramidales, o enfermedad de Parkinson.

Resumen de la fuerza de la evidencia de eficacia de quetiapina y risperidona en SPCD²⁴

	Quetiapina	Risperidona
Demencia general	+	++
Psicosis en demencia	+/-	++
Agitación en demencia	+/-	++

Circunstancias que aumentan el riesgo de aparición de síntomas extrapiramidales

- Mujer de edad avanzada
- Antecedentes familiares de enfermedad de Parkinson
- Episodios previos de síntomas extrapiramidales
- Fármacos antidopaminérgicos
- Presencia de signos extrapiramidales en la exploración:
 - Temblor de reposo
 - Rigidez extrapiramidal
 - Bradicinesia
 - Amimia facial
 - Trastorno de la marcha
 - Alteración del seguimiento ocular
 - Otros...

3. **Haloperidol** también tiene la indicación autorizada para usarse en demencia. Debido a sus frecuentes efectos extrapiramidales se recomienda limitar su uso a situaciones agudas y para el tratamiento urgente³¹.

El tratamiento con antipsicóticos debe siempre iniciarse a dosis bajas e incrementarse lentamente, hasta conseguir el control de los síntomas sin superar las dosis máximas recomendadas, ver Tabla 2 en Anexo.

Para la prescripción de antipsicóticos atípicos en los pacientes mayores de 75 años se requiere el visado y autorización de la Inspección Médica. Ello es así a partir de dos notas informativas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicadas en 2005 ante la detección de un incremento de la mortalidad y riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes de este grupo de edad, que fueron tratados con olanzapina y risperidona, aplicándose el mismo criterio a todos los antipsicóticos atípicos. Es el Inspector Médico el profesional sanitario responsable de autorizar o denegar el visado, que permite con carácter excepcional y para un paciente concreto la utilización de estos medicamentos.

Con este protocolo se contempla la utilización de risperidona y quetiapina en un uso no autorizado, a través de receta y visado previo a la dispensación. Risperidona sólo está autorizada *en el tratamiento a corto plazo de la agresión persistente que puede aparecer en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a grave que no responden a otras medidas no farmacológicas y cuando hay un riesgo de daño para ellos mismos o para los demás*. El Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, recoge la necesidad del consentimiento informado (verbal por regla general) del paciente o del representante de acuerdo a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Esta cuestión debe consignarse en el informe clínico para solicitar el visado.

En Castilla y León para prescribir risperidona o quetiapina en pacientes con SPCD se deberá cumplimentar el Informe Médico recogido en el Anexo y recibir la autorización de la Inspección Médica. Además, transcurridos 6 meses desde el inicio del tratamiento, se informará a la Inspección Médica si el paciente ha finalizado el tratamiento o continua (solicitud de renovación del visado).

5. Seguimiento

Tras iniciar el tratamiento serán imprescindibles las siguientes visitas de seguimiento, con las siguientes recomendaciones:

1. Primera visita de seguimiento, a las **2-4 semanas** de iniciar el tratamiento.
2. Visita de fin de tratamiento, a los **3-4 meses** de iniciar el mismo. En esta visita se intentará reducir y retirar el tratamiento.

Si la respuesta al tratamiento es inferior al 30% o se observan efectos adversos graves se deberá retirar el tratamiento.

Si el paciente lleva más de 3-4 meses con el tratamiento se recomienda la reducción gradual del 25-50% de la dosis cada dos semanas de manera progresiva hasta su retirada.

En cada visita se debe evaluar:

- La respuesta al tratamiento, utilizando los mismos criterios de la evaluación clínica inicial.
- La aparición de efectos adversos graves:
 - Efectos extrapiramidales.
 - Caídas.
 - Sedación excesiva.
 - Hipotensión ortostática.
 - Riesgo de deterioro cognitivo brusco.
 - Aumento del riesgo de accidente cerebrovascular

6. Criterios de retirada

La prescripción de antipsicóticos en personas mayores cada vez es más frecuente, sobre todo en pacientes institucionalizados. En CyL el uso de antipsicóticos en personas mayores de 75 años ha aumentado un 70% en los últimos 10 años, las DHD han pasado de 9,9 a 16,67. En varios estudios se ha constatado que un porcentaje alto de pacientes podrían reducir la dosis de antipsicótico o suspenderlo sin que reaparezcan los síntomas²⁰.

Se recomienda retirar el tratamiento:

1. Si la respuesta al tratamiento es inferior al 30% (tamaño del efecto considerado clínicamente relevante)³⁰ en la valoración objetiva con el Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings.
2. Se observan efectos adversos graves.
3. Cuando el paciente ha recibido el tratamiento durante 3-4 meses o más. Se recomienda no prolongar los tratamientos por los problemas de seguridad asociados.

Tras la retirada del fármaco se recomienda una visita mensual durante, al menos, los cuatro meses siguientes para identificar la aparición de los síntomas de recurrencia o los síntomas de discontinuación: náuseas, vómitos, diarrea, rinorrea, ansiedad y agitación, cuya aparición es más frecuente con la suspensión brusca del tratamiento. Los síntomas de discontinuación pueden aparecer entre el primer y el cuarto día de la suspensión del tratamiento y ceder a los 7-14 días. Si se precisa reiniciar el tratamiento por reaparición de los síntomas psicológicos y conductuales, se recomienda usar el mismo fármaco que resultó eficaz y bien tolerado en la ocasión anterior, se recomienda seguir los mismos criterios de ascenso de dosis hasta conseguir la mínima dosis eficaz.

Si se ha requerido reiniciar el tratamiento se recomienda, una vez alcanzada la dosis mínima eficaz, y tras valorar la respuesta al tratamiento en las visitas de seguimiento, realizar la retirada a intervalos más lentos, reduciendo la dosis gradualmente un 10% cada dos semanas, por el riesgo incrementado de aparición de síntomas de discontinuación.

La información del protocolo se resume en el siguiente algoritmo:

Paciente con diagnóstico de demencia y presencia de síntomas psicológicos y de conducta

- Agresividad
- Agitación / Ansiedad
- Alucinaciones
- Delirio
- Identificaciones erróneas

¿Presenta factores modificables causantes o contribuyentes del empeoramiento de los síntomas?

SÍ

Tratamiento específico

NO

¿Las estrategias no farmacológicas han sido eficaces?

NO

SÍ

Mantenimiento

Añadir tratamiento antipsicótico:

- Risperidona
- Quetiapina:
 - No se tolera risperidona por efectos extrapiramidales
 - Demencia por cuerpos de Lewy difusos o demencia frontotemporal
 - Parkinson, riesgo de parkinsonismo u otros efectos extrapiramidales

1ª visita: 2-4 semanas
Evaluar respuesta y efectos adversos graves

Respuesta $\geq 30\%$ en el NPI
y no hay efectos adversos graves

Mantenimiento

Falta de respuesta y/o efectos adversos graves

Retirar

Visita fin de tratamiento: 3-4 meses
Retirar gradualmente y observar recurrencia de síntomas

ANEXO
Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings

El rendimiento psicométrico del Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) es muy elevado para la valoración de los síntomas no cognitivos en los pacientes con demencia y permite realizar un seguimiento de la eficacia de los tratamientos sobre esos aspectos. No se han incluido aquí las subescalas de alimentación y sueño.

Trastorno	No valorable (marcar)	Frecuencia (*)	Gravedad (**)	Total (frecuencia x gravedad)
Delirios		0 1 2 3 4	1 2 3	
Alucinaciones		0 1 2 3 4	1 2 3	
Agitación		0 1 2 3 4	1 2 3	
Depresión/disforia		0 1 2 3 4	1 2 3	
Ansiedad		0 1 2 3 4	1 2 3	
Euforia/júbilo		0 1 2 3 4	1 2 3	
Apatía/indiferencia		0 1 2 3 4	1 2 3	
Desinhibición		0 1 2 3 4	1 2 3	
Irritabilidad/labilidad		0 1 2 3 4	1 2 3	
Conducta motora sin finalidad		0 1 2 3 4	1 2 3	
Puntuación total				

(*) Frecuencia:

- 0 = Ausente
- 1 = Ocasionalmente (menos de una vez por semana)
- 2 = A menudo (alrededor de una vez por semana)
- 3 = Frecuentemente (varias veces por semana, pero no a diario)
- 4 = Muy frecuentemente (a diario o continuamente)

() Gravedad:**

- 1 = Leve (provoca poca molestia al paciente)
- 2 = Moderada (más molesto para el paciente, pero puede ser redirigido por el cuidador)
- 3 = Grave (muy molesto para el paciente, y difícil de redirigir)

Informe médico para la prescripción y visado de antipsicóticos en pacientes con demencia

Paciente	Nombre y apellidos:	
CIP:		Fecha de nacimiento (dd/mm/aaaa):

Médico prescriptor	Nombre y apellidos:	
CPF:	Nº colegiado:	Especialidad:

Tipo de demencia:	
<input type="checkbox"/>	Tratamiento de síntomas psicóticos y conductuales en paciente con demencia mayor de 75 años

Criterios de uso de obligado cumplimiento en demencia (deben marcarse los 4 siguientes):	
<input type="checkbox"/>	Se ha descartado que los síntomas psicóticos y conductuales estén originados por otras causas tratables: médicas (fármacos, infección, etc), ambientales, asociadas al cuidador, etc.
<input type="checkbox"/>	Existe una valoración clínica estructurada de la sintomatología (opcionalmente usar la escala NPI, ver reverso).
<input type="checkbox"/>	Los síntomas no remiten con las medidas no farmacológicas.
<input type="checkbox"/>	Los síntomas son graves, incapacitantes o pueden poner en riesgo al paciente y a los que le rodean.

FÁRMACO ELEGIDO y POSOLOGÍA			
<input type="checkbox"/> Risperidona	<input type="checkbox"/> Quetiapina	Dosis:	Pauta:

USO FUERA DE INDICACIÓN DE QUETIAPINA			
Se ha probado risperidona	<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> No	
Presencia de, al menos, una de las situaciones clínicas que se detallan a continuación:			
<input type="checkbox"/>	Pacientes que no toleran risperidona por efectos adversos extrapiramidales.		
<input type="checkbox"/>	Demencia por cuerpos de Lewy difusos.		
<input type="checkbox"/>	Parkinsonismo o enfermedad de Parkinson.		
<input type="checkbox"/>	Riesgo elevado de parkinsonismo:		
-	mujer de edad avanzada	-	presencia de un signo extrapiramidal a la exploración aún sin cumplir criterios de enfermedad de Parkinson: temblor de reposo, rigidez extrapiramidal, bradicinesia, amimia facial, trastorno de la marcha, alteración de reflejos posturales, alteración del seguimiento ocular u otro signo extrapiramidal a la exploración.
-	antecedentes familiares de párkinson		
-	episodios previos de efectos secundarios extrapiramidales		
-	tratamiento concomitante con otros fármacos antidopaminérgicos		
Consentimiento informado:	<input type="checkbox"/> Sí	Fecha (dd/mm/aaaa):	<input type="checkbox"/> No

OTROS MEDICAMENTOS		
Si el paciente ya está utilizando un antipsicótico, indicar cuál:		
Con risperidona/quetiapina, ¿se suspende el otro tratamiento?	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO

REVISIÓN			
Primera revisión tras el inicio de tratamiento (2-4 semanas):			
<input type="checkbox"/>	Evaluación de la respuesta		
<input type="checkbox"/>	Se ha vigilado la aparición de efectos secundarios		
El tratamiento se mantiene	<input type="checkbox"/>	El tratamiento se retira	<input type="checkbox"/>
Visita de fin de tratamiento - Deprescripción (3-4 meses):			
<input type="checkbox"/>	Evaluación de la respuesta		
<input type="checkbox"/>	Se ha vigilado la aparición de efectos secundarios		
El tratamiento se mantiene	<input type="checkbox"/>	El tratamiento se retira	<input type="checkbox"/>
Reinicio de tratamiento (*):			

(*): Si se modifica la posología anterior, indicarlo y especificar la nueva pauta de inicio y de mantenimiento

Fecha:

Firma del prescriptor:

Tabla 1: Tratamiento de los síntomas psicológicos y de conducta: una revisión sistemática. Adaptada de Ulrich W. Preuss et al. Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review. Psychiatr. Pol. 2016; 50(4):679-515.

Primer Autor	Año	Objetivo del tratamiento	Intervención	Evidencia	Detalles
Schneider	1990	Metaanálisis de ensayos controlados de neurolépticos en el tratamiento de demencia	Antipsicóticos	1A	Indica que el 18% de los pacientes se benefician del tratamiento con neurolépticos
Lonergan	2002	Haloperidol para la agitación en demencia	Antipsicóticos	1A	El estudio confirma que el haloperidol no debería ser usado en el tratamiento rutinario de la agitación en los pacientes con demencia
Pollock	2002	Comparación de citalopram, perfenazina y placebo en la agitación de la enfermedad de Alzheimer	Antipsicóticos	1A	Eventos no deseados en pacientes con demencia no deprimidos
Schneider	2005	Metaanálisis, riesgo de muerte de pacientes con demencia por el uso de antipsicóticos atípicos. 15 estudios que comparaban 16 fármacos con placebo. 5387 pacientes	Antipsicóticos	1A	La OR agrupada de muerte para los 15 ensayos fue de 1,54 (95% intervalo de confianza, IC:1,06-2,23, p=0,02)
Sink	2005	Tratamiento farmacológico de los síntomas neuropsiquiátricos en demencia	Antipsicóticos	2A	Los resultados no aclaran si los beneficios superan los efectos adversos
Ballard	2006	Olanzapina en agitación y agresión. No para psicosis	Antipsicóticos	2A	Olanzapina demostró ser eficaz para agitación y agresividad
Schneider	2006	Enfermos de Alzheimer con episodios de psicosis, agresividad o agitación fueron alatorizados para recibir olanzapina, quetiapina, risperidona o placebo		1A	Se observa mejoría en el 32% de los pacientes asignados a olanzapina, 29% asignados a risperidona, 26% asignados a quetiapina, y 21% asignados a placebo (p=0,22)

Schneider	2006	15 ensayos, que incluye el contraste de antipsicóticos atípicos con placebo: aripiprazol, olanzapina, quetiapina y risperidona	Antipsicóticos	1A	Risperidona y aripiprazol muestran modesta evidencia en la mejoría de algunos ítems de escalas de valoración de síntomas. Las limitaciones metodológicas restringen las tasas de respuesta y la significación clínica
Gill	2007	Mortalidad usando antipsicóticos clásicos vs. atípicos	Antipsicóticos /Efectos adversos	1A	Demuestra riesgo incrementado de mortalidad en ancianos mayores al utilizan antipsicóticos convencionales, versus antipsicóticos atípicos
Katz	2007	Risperidona en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer	Antipsicóticos	2A	La eficacia de risperidona parece ser mayor en los pacientes con síntomas más severos
Schneeweiss	2007	Mortalidad usando antipsicóticos convencionales vs. atípicos	Antipsicóticos /Efectos adversos	1A	Existe un mayor riesgo de mortalidad en personas mayores que usan antipsicóticos convencionales versus antipsicóticos atípicos
Douglas	2008	Exposición a antipsicóticos y riesgo de ictus	Antipsicóticos /Efectos adversos	4	El riesgo puede ser mayor que con los antipsicóticos clásicos
Sultzer	2008	Respuesta clínica sintomática a la medicación antipsicótica	Antipsicóticos	1A	Un análisis de los datos del estudio CATIE-AD, que hallaron que los antipsicóticos podían ser más efectivos para algunos síntomas como agitación, agresividad e ideas delirantes
Ballard	2010	Aripiprazol y risperidona	Antipsicóticos	3A	Concluyen la importancia de, en la mayoría de las situaciones, limitar el uso de medicación antipsicótica a tratamientos a corto plazo
Devanand	2012	Depresión e incidencia de enfermedad de Alzheimer	Antipsicóticos /Efectos adversos	2B	Los tratamientos discontinuados con antipsicóticos se asociaban a un riesgo incrementado de recaída
Kales	2012	Riesgo de mortalidad, antipsicóticos en pacientes con demencia	Antipsicóticos /Efectos adversos	2B	La mortalidad fue mayor en aquellos que recibieron haloperidol, seguidos de olanzapina, ácido valproico, y finalmente olanzapina
Declercq	2013	Abandono vs. continuidad de tratamiento de antipsicóticos en personas mayores con demencia	Antipsicóticos /Efectos adversos	1A	Los tratamientos discontinuados con antipsicóticos se asociaban a un riesgo incrementado de recaída
Kales	2015	Antipsicóticos clásicos	Antipsicóticos	2A	No evidencia de eficacia de los antipsicóticos clásicos
Kales	2015	Evaluación y manejo de los síntomas	Antipsicóticos	3A	Olanzapina también demostró ser eficaz en el tratamiento de la agitación y agresividad

		psicológicos y de conducta			
Kales	2005	Mortalidad fármacos vs. placebo	Antipsicóticos /Efectos adversos	2A	Aunque existen datos limitados que sugieren que los antipsicóticos clásicos pueden asociarse con un mayor riesgo de ictus, el riesgo está mas establecido con los antipsicóticos atípicos
Tan	2015	Eficacia significativa de los antipsicóticos atípicos en los síntomas psiquiátricos y funciones cognitivas	Antipsicóticos	1A	Este metaanálisis demostró una eficacia significativa de los antipsicóticos atípicos en los síntomas psiquiátricos y en las funciones cognitivas comparados con placebo

Tabla 2: Características principales de los antipsicóticos recomendados

Fármaco	Pauta de tratamiento oral	Ajuste IR/IH	Interacciones	Precauciones	Contraindicaciones
Risperidona - Comp. recubiertos 0,5mg; 1mg; 3mg - Sol. 1mg/ml	Inicio: 0,25 mg dos veces a al día Escalada: Incrementar 0,25 mg por toma días alternos hasta 0,5 mg dos veces al día. Dosis máxima: 1 mg dos veces al día Retirada: Gradual	Disminuir 50 %	Fenitoína, fenobarbital, fluoxetina, paroxetina, verapamilo, galantamina, donepezilo. Antagoniza efecto de la levodopa. Aumento de mortalidad con furosemida (evitar deshidratación).	Efectos extrapiramidales a dosis mayores, poco sedante. Parkinson y demencia por cuerpos de Lewy Aumento de ACV en demencia mixta o vascular	
Quetiapina - Comp. rec. 25mg; 100mg; 200mg; 300mg	Inicio: 12,5 mg en dos o más dosis al día (1 h antes, o 2 h después, de comidas) Mantenimiento: 50-150 mg/24 h Dosis máxima: 250 mg al día Retirada: Gradual	No en IR Precaución en IH	Medicamentos de acción central /alcohol. Contraindicado concomitante con inhibidores de CYP3A4. No recomendable con zumo de pomelo. Precaución con fármacos que causan desequilibrio electrolítico o aumentan el intervalo QT.	Ideas suicidas. Precaución en pacientes con factores de riesgo CV	Pacientes en tratamiento con antifúngicos tipo azol. (ketoconazol, itraconazol) eritromicina, claritromicina, nefazodona. Inhibidores de la proteasa de VIH
Haloperidol - Amp. 5mg/ml - Comp. 10mg - Gotas 2mg/ml	Inicio: 0, 5 mg/día en una o dos Dosis Escalada: Incrementar 0,5 mg cada 1-3 días hasta control de los síntomas. Dosis máx: 5 mg al día Retirada: Uso en situaciones agudas (corto plazo)	Precaución Ajustar dosis según función renal y/o hepática	Medicamentos con alargamiento intervalo QT y fármacos que se metabolizan mediante el P4502D6.	Situaciones de prolongación intervalo QT (especialmente dosis altas o vía IM). Realizar un EKG al inicio del tratamiento. Puede agravar glaucoma, HBP y retención urinaria	Estado comatoso. Depresión del SNC. Parkinson. Demencia por cuerpos de Lewy. ICC descompensada. Hipotasemia no corregida. IAM reciente. Arritmias ventriculares

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Demencia. Publicación del 19 septiembre de 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. Garre-Olmo J. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias. *Rev Neurol*. 2018 Jun 1;66(11):377-386.
3. Arrieta E, Fernández L, González VM, Goñi M, Guerrero MT, et al. Guía de Atención al Paciente con Demencia en Atención Primaria. Junta de Castilla y León. Gerencia Regional De Salud. 2004.
4. Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, et al. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *International Psychogeriatrics*. 1996; 8 (Suppl 3): 497–500.
5. Finkel SI, Burns A. 1999. BPSD Consensus Statement, International Psychogeriatric Association. 1999.
6. Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, Baio G, Morris S, et al. Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: systematic review of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*. 2014;205(6):436.
7. Press D, Alexander M. UP to Date. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia. Nov 2019 [consulta 12/02/2020]. Disponible en <https://www.uptodate.com/contents/management-of-neuropsychiatric-symptoms-of-dementia#H11>
8. Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sensory, psychological and behavioural interventions for managing agitation in older adults with dementia. *Health Technol Assess (Rockv)* 2014; 18: 1–256
9. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Can cognitive stimulation benefit people with dementia?. *Cochrane review* 2012. Disponible en: https://www.cochrane.org/CD005562/DEMENTIA_can-cognitive-stimulation-benefit-people-with-dementia
10. Sánchez M. Terapias no farmacológicas en demencia y agitación. *FMC*.2019;26(1):43-9.
11. Van der Steen JT, Smaling HJA, van der Wouden JC, Bruinsma MS, Scholten RJPM, et el. Music-based therapeutic interventions for people with dementia. *Cochrane review* 2018. Disponible en: https://www.cochrane.org/CD003477/DEMENTIA_music-based-therapeutic-interventions-people-dementia
12. Calabozo Freile B, De Uribe Ladrón de Cegama F, Concejo Alfaro B y Ceruelo Bermejo J. Utilización de antipsicóticos en pacientes mayores de 75 años: Margen de mejora. Comunicación en el VII Congreso Nacional de Atención Sanitaria al Paciente Crónico. 2015. Valladolid. Disponible en: <https://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/noticias-destacados/destacados/riesgo-muerte-antipsicoticos-pacientes-demencia-nuevas-evid>
13. CIMA: Ficha técnica de risperidona y de haloperidol. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
14. Maust DT, Kim HMK, Seyfried L. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(5):438-45
15. Corbett A, Burns A, Ballard C. Don't use antipsychotics routinely to treat agitation and aggression in people with dementia. *BMJ* 2014;349:g6420
16. Ulrich W. Preuss et al. Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review. *Psychiatr. Pol.* 2016; 50(4):679-515.
17. Nota informativa Ref: 2004/04 de la AEMPS. Risperidona: riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia. Restricción de las condiciones de uso. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-04_risperidona.htm
18. Nota informativa 2008/19 de la AEMPS. Antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/NI_2008-19_antipsicoticos.htm
19. Jennings AA, Guerin N, Foley T. Development of a tool for monitoring the prescribing of antipsychotic medications to people with dementia in general practice: a modified eDelphi consensus study. *Clin Interv Aging*. 2018;13:2107-2117.
20. Bravo-José P, Sáez-Lleó CI, Peris-Martí JF. Deprescripción de antipsicóticos en pacientes institucionalizados con demencia. *Farm Hosp*. 2019;43(4):140-145.

21. Hereu P, Vallano A. Uso de antipsicóticos en pacientes con demencia. Rev Esp Geriatr Gerontol 2011;46(1):50-53.
22. National Institute for Health and Care Excellence. Delirium: prevention, diagnosis and management. Clinical guideline [CG103]. Última actualización marzo 2019. [Consulta 12/02/2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg103/chapter/1-Guidance#risk-factor-assessment>
23. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thomson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology 1994;44:2308-14.
24. Maglione M, Ruelaz Maher A. Off -Label Use of Atypical Antipsychotics : An Update . Comparative Effectiveness Review No. 43. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS290-2007-10062-1.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. Disponible en: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/products/atypical-antipsychotics-off-label-update/research>
25. National Institute for Health and Care Excellence. Parkinson's disease in adults. Guideline [NG71.] July 2017. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng71/chapter/Recommendations-for-research>
26. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Enfermedad de Parkinson. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Enfermedad de Parkinson. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS.
27. Kerssens CJ, Pijnenburg YA. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal dementia. Eur J Neurol. 2008;15(2):111.
28. Sulez E Lee, MD, Bruce L Miller, MD. UpToDate: Frontotemporal dementia: Treatment Section. Last updated: Sep 20, 2019.
29. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Friedman JH. Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies J Clin Psychiatry. 2002;63(6):513. Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011; 306: 1359–1369.
30. Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2011; 306: 1359–1369.
31. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J, Birks J. Haloperidol para la agitación en la demencia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 2. Art. N.º: CD002852. DOI:10.1002/14651858.CD002852

Boletines y protocolos consultados

32. Servicio Madrileño de Salud. Criterios para la prescripción excepcional de quetiapina en el tratamiento de pacientes con demencia y síntomas psicóticos o agitación graves o persistentes.2016. Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017888.pdf>
33. Boletín Bolcan. Antipsicóticos en el síndrome confusional y en la demencia, Nº 4. Mayo 2018. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocument=2ee931e3-31cf-11df-b5d7-a3a2fbc2f35&idCarpeta=61e907e3-d473-11e9-9a19-e5198e027117>
34. Boletín el comprimido. Neurolépticos y demencia: una relación complicada. Nº 25. Febrero 2020. Disponible en: <https://www.elcomprimido.com/es/boletines-el-comprimido/135-boletin-elcomprimido-n-25>
35. CCOAFT. Protocolo de utilización terapéutica de antipsicóticos para el tratamiento de los síntomas comportamentales en las demencias. Servicio Andaluz de Salud. Febrero 2018.