

# PARLEM D'ANTIPSIKÒTICS; RISCOS I BENEFICIS DEL SEU ÚS: FOCUS EN EL SEU PERFIL DE SEGURETAT

Judith Usall i Rodié

**TABLA 3. Bloqueo de los neurotransmisores de los antipsicóticos atípicos**

Neurotransmisor	Dopamina		Serotonina	Noradrenalina		Histamina	Acetilcolina
	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	5-HT <sub>2</sub>	α <sub>1</sub>	α <sub>2</sub>	H <sub>1</sub>	M <sub>1-5</sub>
Clozapina	+	+	+	+	+	+	+
Olanzapina	+	+	+	+	-	+	+
Quetiapina	+	+	+	+	+/-	+	+/-
Risperidona	-	+	+	+	+	+	-
Ziprasidona	-	+	+	+	-	+	-
Aripiprazol	+/-	+	+	+	-	+	-

**TABLA 4. Perfiles de efectos secundarios de los antipsicóticos atípicos**

	<b>Clozapina</b>	<b>Olanzapina</b>	<b>Quetiapina</b>	<b>Risperidona</b>	<b>Ziprasidona</b>	<b>Aripiprazol</b>
Agranulocitosis	Sí	No	No	No	No	No
Efectos extrapiramidales	No	A dosis altas	No	A dosis altas	A dosis altas	A dosis altas
Hipotensión ortostática	Alta	Baja	Alta	Moderada	Baja	Baja
Convulsiones	Sí	No	No	Raras	Raras	Raras
Sedación	Alta	Baja	Alta	Baja	Alta	Baja
Efectos anticolinérgicos	Sí	Sí	Moderado	No	No	No
Taquicardia	Sí	No	Moderada	Sí	Sí	Baja
Aumento de peso	Sí	Sí	Sí	Sí	Muy Leve	No
Hipersecreción de prolactina	No	No	No	Sí	Raro	No

**Tabla 6. Posología recomendada para adultos de los antipsicóticos de segunda generación (atípicos)\***

Antipsicótico (Agente)	Posología de inicio	Aumento gradual de dosis	Intervalo posológico habitual	Dosificación máxima
Amisulprida			400-800 mg/día, en dos tomas	1,2 g/día
Aripiprazol			10-15 mg/día	30 mg/día
Clozapina	Primer día: 12,5 mg, 1 o 2 veces/día Segundo día: 25-50 mg	Etapas de 25-50 mg/día durante 14-21 días hasta 300 mg/día repartidos en varias tomas	200-450 mg/día	900 mg/día
Olanzapina	Vía oral: 10 mg/día Inyección intramuscular: 5-10 mg seguidos de 5-10 mg a las dos horas, si procede	Vía oral: ajustado hasta intervalo habitual	Vía oral: 5-20 mg/día  Inyección intramuscular: 10 mg	Vía oral: > 10 mg/día sólo se administrará tras una revisión (20 mg/día como máx.)
Paliperidona	Inicio: 3 mg/día, 1 vez al día.	Aumentar según respuesta clínica o tolerabilidad	3-12 mg/día	12 mg/día
Quetiapina	Primer día: 25 mg 2 veces/día	Segundo día: 50 mg 2 veces/día Tercer día: 100 mg 2 veces/día Cuarto día: 150 mg 2 veces/día	300-450 mg/día repartidos en 2 tomas	750 mg/día
Risperidona	Primer día: 2 mg en 1-2 veces/día Segundo día: 4 mg en 1-2 veces/día		4-6 mg/día	> 10 mg/día sólo están justificadas si el beneficio excede el riesgo (16 mg/día como máximo)
Sertindol	4 mg/día	4 mg, en intervalos de 4-5 días	12-20 mg, en una sola toma diaria	24 mg/día
Ziprasidona	Inyección intramuscular: 19-20 mg seguidos de 10 mg/2 h		Vía oral: 40 mg 2 veces /día	Vía oral: 80 mg 2 veces/día Inyección intramuscular: 40 mg/día (máximo 3 días consecutivos)

\*Adaptada de la GPT<sup>23</sup>

# Criteria per a una politeràpia racional en psiquiatria

- x Knowledge that the combination has a positive effect on the pathophysiology of the disorder
- x Convincing evidence that the combination is more effective than monotherapy
- x The combination should not pose significantly greater safety or tolerability risks than monotherapy
- x Drugs should not interact both pharmacokinetically and pharmacodynamically
- x Drugs should have mechanisms of action that are likely to interact in a way that augments response
- x Drugs should have only one mechanism of action
- x Drugs should not have a broad-acting mechanism of action
- x Drugs should not have the same mechanism of action
- x Drugs should not have opposing mechanisms of action
- x Each drug should have simple metabolism
- x Each drug should have an intermediate half-life
- x Each drug should have linear pharmacokinetics

# Polifarmàcia: riscos

- Dificultat per a recordar tota la pauta prescrita
  - Oblit de dosi, sobredosi
  - Pautes amb diferents horaris
- Risc d'interaccions farmacològiques
  - caigudes, hipotensió, sedació
  - interacció CYP
  - perllongament QTc
- Risc de més reaccions adverses

## Antipsychotic Polypharmacy:

### A Comprehensive Evaluation of Relevant Correlates of a Long-Standing Clinical Practice

Christoph U. Correll, MD<sup>a,b,c,d,\*</sup> and Juan A. Gallego, MD, MS<sup>a,d</sup>

#### Potential reasons for and concerns about APP

Potential Reasons	Potential Concerns
Active cross-titration	Higher than necessary total dosage
Aborted cross-titration	Increased acute side effects
Enhancement of efficacy	Increased long-term side effects
Speeding up of efficacy	Loss of atypicality
Treatment of different symptom domain (eg, agitation, cognition, negative symptoms)	Drug-drug interactions (known and unforeseen)
Treatment of comorbidity (eg, insomnia, anxiety, depression)	Increased risk of nonadherence
Reduction of dose of first antipsychotic	Difficulty determining cause and effect
Reduction of adverse effects of first antipsychotic	Lack of evidence base
Different route of administration	Increased mortality
Combining complementary pharmacologic and side effects profiles	Cost
Poor communication between services	
Patient's/family's choice/pressure	
Prescriber habit	
Marketing influences	

# SÍNDROME METABÒLICA

- **Criteris Síndrome Metabòlica (Definició ATP III)**
- 3 o més factors de risc estan presents:
- Circumferència abdominal  $>102$  cm en homes y  $>88$  cm en dones
- Triglicèrids sèrics  $\geq 150$  mg/dL ( $\geq 1.7$  mmol/L)
- Tensió arterial  $\geq 130/85$  mmHg
- HDL Colesterol  $<40$ mg/dL ( $<1.0$  mmol/L) en homes y  $<50$  mg/dL ( $<1.3$  mmol/L) en dones
- Glucosa dejú 110 a 126 mg/dL (6.1 a 7.0 mmol/L) (100 mg/dL [ $\geq 5.6$  mmol/L] també puede ser apropiado)



# Síndrome Metabòlica

## Risc augment de pes

Antipsicòtic	Risc augment de pes
Clozapina	+++
Olanzapina	+++
Risperidona	++
Paliperidona	++
Quetiapina	++
Ziprasidona	+
Aripiprazol	+
Asenapina	+
Amisulpiride	+
Haloperidol	+
Clorpromazina	+++

## Risc síndrome metabòlica

Antipsicòtic	Risc síndrome metabòlica
Clozapina	+++
Olanzapina	+++
Risperidona	++
Paliperidona	++
Quetiapina	++
Ziprasidona	0/+
Aripiprazol	0/+
Asenapina	+
Amisulpiride	+
Haloperidol	+
Clorpromazina	+

# HIPERPROLACTINÈMIA

- Diferències en funció AP (72 % risperidona 10% olanzapina)
- Dones en tractament AP 42-93% hiperprolactinèmia
- Dones en edat reproductiva 2.6 més risc de desenvolupar HPRL que homes
- 40-50 % dones tractades amb AP presenten alteracions menstruals
- Disfunció sexual 30-52 % pocs estudis
- Causa d'osteopènia a través de deficiència hormonal, no directament per HPRL

# HIPERPROLACTINÈMIA

## Efectes reproductius en dones

### *Efectos reproductivos en mujeres*

Los niveles elevados de PRL tienen un efecto inhibitorio sobre la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropina a nivel hipotalámico, que se traduce en una disminución de hormona luteinizante (LH) a nivel hipofisario y disfunción gonadal secundaria<sup>28</sup>. En mujeres, la PRL también bloquea el feedback positivo del estradiol sobre la secreción de LH por lo que niveles circulantes de HPRL pueden reducir los niveles hormonales sexuales. A nivel reproductivo la HPRL en mujeres puede producir<sup>5,19,44</sup>:

- *Galactorrea* en un 5-19% de casos<sup>28</sup>, más frecuente en mujeres en edad reproductiva y con hijos<sup>45</sup>. Probablemente está causada por una acción directa de la PRL sobre el tejido mamario y no a través de hipoenstrogenismo.
- *Irregularidad menstrual* (oligomenorrea o amenorrea [40-50%]). En estos casos se suelen encontrar niveles de estradiol séricos en rango posmenopáusico<sup>16</sup>. Se han hallado prevalencias elevadas de irregularidad menstrual e HPRL especialmente en tratamiento con risperidona (56%) y AP convencionales (41%)<sup>19</sup>.
- *Infertilidad secundaria* a amenorrea, oligomenorrea o ciclos anovulatorios.
- *Hirsutismo y acné*.

## Efectes reproductius en homes

- *Infertilidad por hipoespermatoogénesis*.
- *Ginecomastia*, en el 1-2% de los casos<sup>6</sup> y más común con risperidona<sup>36</sup>.
- *Galactorrea raramente*, ya que es más frecuente en mujeres<sup>47</sup>.
- *Descenso de masa muscular y vello corporal*.

# HIPERPROLACTINÈMIA

- Altres efectes clínics
- Osteopènia
- Carcinogènesi
- Malalties cardiovasculars
- Augment discinèsia tardana
- Disfunció sexual

# ABORDATGE DE LA HIPERPROLACTINÈMIA

- Avaluar la PRL en totes les pacients en tractament amb AP.
- Si hiperprolactinèmia, avaluar altres hormones sexuals :FSH, LH i estradiol.
- Descartar lesió pituitària: RNM (especialment si PRL >140 ng/ml)
- Realitzar una densitometria

# HIPERPROLACTINÈMIA

## Propuestas de tratamiento de hiperprolactinemia

Se recomienda plantear tratamiento en caso de síntomas molestos o graves de HPRL o si se espera un tratamiento prolongado con un fármaco causante de HPRL significativa<sup>6</sup>. Las intervenciones que se han propuesto hasta el momento son las siguientes<sup>16,22,108</sup>:

- Reducir la dosis de AP. Es una opción sencilla aunque con riesgo de recaída y sin total garantía de su efectividad.
- Cambiar a un AP *PRL-sparing*. Es útil para disminuir los niveles de PRL<sup>11</sup> y puede mejorar algunos síntomas sexuales o reproductivos<sup>16,60</sup>, aunque las recomendaciones de la *British Association of Psychopharmacology*<sup>109</sup> advierten del riesgo de producir otros efectos secundarios con el nuevo AP y de la variabilidad genética propia y de la enfermedad a haber producido el incremento de PRL. Se recomienda principalmente cambiar a aripiprazol y quetiapina, y a olanzapina como opción secundaria<sup>110</sup>.
- Cambiar o añadir aripiprazol. El aripiprazol puede corregir la hipoactividad dopaminérgica causada por otros AP<sup>11</sup> y añadirlo es seguro y bien tolerado<sup>16,111</sup>. En caso de añadirse a risperidona este efecto ya se produce a dosis bajas de aripiprazol (3 mg/d), alcanzando máximo efecto a dosis de 6 mg/d<sup>112</sup>. También se ha estudiado añadir o cambiar a aripiprazol en caso de DS, con buen resultado<sup>113-116</sup>.

- Tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos y progestágenos. Recomendado cuando no son posibles las intervenciones anteriores, se han descartado causas centrales de HPRL y se desea tratar síntomas de hipoenestrogenismo.
- Usar un agonista dopaminérgico. La bromocriptina se ha utilizado de forma efectiva en casos de amenorrea, galactorrea e impotencia a dosis de 5 a 7,5 mg diarios y se ha observado que su administración es segura sin exacerbar síntomas psicóticos o extrapiramidales<sup>117</sup>. La cabergolina a dosis de 0,125-0,250 mg por semana también ha demostrado ser efectiva para normalizar la PRL, mejorar la sintomatología sexual y al parecer sin empeoramiento de los síntomas psicóticos<sup>11,118</sup>. Aún así existen comunicaciones de casos acerca de la tendencia de la bromocriptina y la cabergolina a exacerbar los síntomas psicóticos<sup>16,119</sup>, concretamente al añadir cabergolina a risperidona y fluoxetina y a amisulpride, sugiriendo la necesidad de iniciarlas de forma lenta y con estrecha monitorización.

## Does antipsychotic drug use increase the risk of long term mortality? A systematic review and meta-analysis of observational studies

Chunsong Yang<sup>1,2</sup>, Zilong Hao<sup>3</sup>, Jinhui Tian<sup>4</sup>, Wei Zhang<sup>5</sup>, Wenting Li<sup>1,2</sup>, Ling-Li Zhang<sup>1,2</sup> and Fujian Song<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy, Evidence-Based Pharmacy Center, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu, China

<sup>2</sup>Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Sichuan University, Ministry of Education, Chengdu, China

<sup>3</sup>Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, China

<sup>4</sup>Evidence-Based Medicine Center of Lanzhou University, Lanzhou, China

<sup>5</sup>Mental Health Center, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, China

<sup>6</sup>Norwich Medical School, Faculty of Medicine and Health Science, University of East Anglia, Norwich, Norfolk, UK

Correspondence to: Ling-Li Zhang, email: zhlingli@sina.com, zhanglingli@scu.edu.cn  
Fujian Song, email: fujian.song@uea.ac.uk

Keywords: antipsychotic drug; mortality; systematic review; meta-analysis

Received: July 07, 2017 Accepted: December 03, 2017 Epub: January 10, 2018 Published: March 13, 2018

Copyright: Yang et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 3.0 (CC BY 3.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

### ABSTRACT

Antipsychotics (AP) are widely used to treat schizophrenia and other psychiatric disorders. However, the association between the AP use and mortality risk is controversial. We searched PubMed, EMBASE, MEDLINE, PsycINFO, CINAHL, the Cochrane Library and four Chinese databases from inception to June 2016. All observational cohort or case-control studies reporting data on mortality outcomes in individuals exposed to AP drugs were included. This systematic review included 68 studies involving 4,812,370 participants. Sixty-seven studies reported confounding factors, the most common being age, sex, race, concomitant medications, and comorbidities. For all-cause mortality, current users of AP and conventional antipsychotics (CAP) had higher mortality risk than did non-AP users [AP users: RR, 1.50; 95% CI, 1.12 to 1.99; CAP users: RR, 1.53; 95% CI, 1.16 to 2.04]. However, the association between the current use of atypical antipsychotics (AAP) and the mortality was of borderline significance, and there was no significant difference for past users of AP. Mortality was higher in current CAP users than in current AAP users. For cardiac death and sudden death, current AP and CAP users also had higher mortality risk than non-AP users. A subgroup analysis showed a possible increased risk in patients with Parkinson's, but not in those with dementia, Alzheimer's disease, schizophrenia, delirium or stroke. An increased risk of all-cause mortality for patients  $\geq 65$  years may also exist. AP exposure is associated with an approximately 1.5-fold increased mortality risk. This increased risk may be particularly prominent in patients with Parkinson's and those over 65 years old. Further studies are required to evaluate the mortality risk for individual AP drugs and diseases.

# Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia

Evidence-based clinical practice guideline

Lise M. Bjerre MD PhD CCFP Barbara Farrell PharmD ACPR FCSHP Matthew Hogel PhD Lyla Graham MD  
Geneviève Lemay MD MSc FRCPC Lisa McCarthy PharmD MSc Lalitha Raman-Wilms PharmD FCSHP  
Carlos Rojas-Fernandez PharmD Samir Sinha MD DPhil FRCPC Wade Thompson RPh MSc Vivian Welch PhD Andrew Wiens MD

## Engaging patients and caregivers

### Patients and caregivers should understand:

- The rationale for deprescribing (risk of side effects of continued AP use)
- Withdrawal symptoms, including BPSD symptom relapse, may occur
- They are part of the tapering plan, and can control tapering rate and duration

## Tapering doses

- No evidence that one tapering approach is better than another
- Consider:
  - Reduce to 75%, 50%, 25% of original dose on a weekly or bi-weekly basis and then stop; or
- Consider slower tapering and frequent monitoring in those with severe baseline BPSD
- Tapering may not be needed if low dose for insomnia only

## Sleep management

### Primary care:

1. Go to bed only when sleepy
2. Do not use your bed or bedroom for anything but sleep (or intimacy)
3. If you do not fall asleep within about 20-30 min at the beginning of the night or after an awakening, exit the bedroom
4. If you do not fall asleep within 20-30 min on returning to bed, repeat #3
5. Use your alarm to awaken at the same time every morning
6. Do not nap
7. Avoid caffeine after noon
8. Avoid exercise, nicotine, alcohol, and big meals within 2 hrs of bedtime

### Institutional care:

1. Pull up curtains during the day to obtain bright light exposure
2. Keep alarm noises to a minimum
3. Increase daytime activity and discourage daytime sleeping
4. Reduce number of naps (no more than 30 mins and no naps after 2pm)
5. Offer warm decaf drink, warm milk at night
6. Restrict food, caffeine, smoking before bedtime
7. Have the resident toilet before going to bed
8. Encourage regular bedtime and rising times
9. Avoid waking at night to provide direct care
10. Offer backrub, gentle massage

## BPSD management

- Consider interventions such as: relaxation, social contact, sensory (music or aroma-therapy), structured activities and behavioural therapy
- Address physical and other disease factors: e.g. pain, infection, constipation, depression
- Consider environment: e.g. light, noise
- Review medications that might be worsening symptoms



# Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia

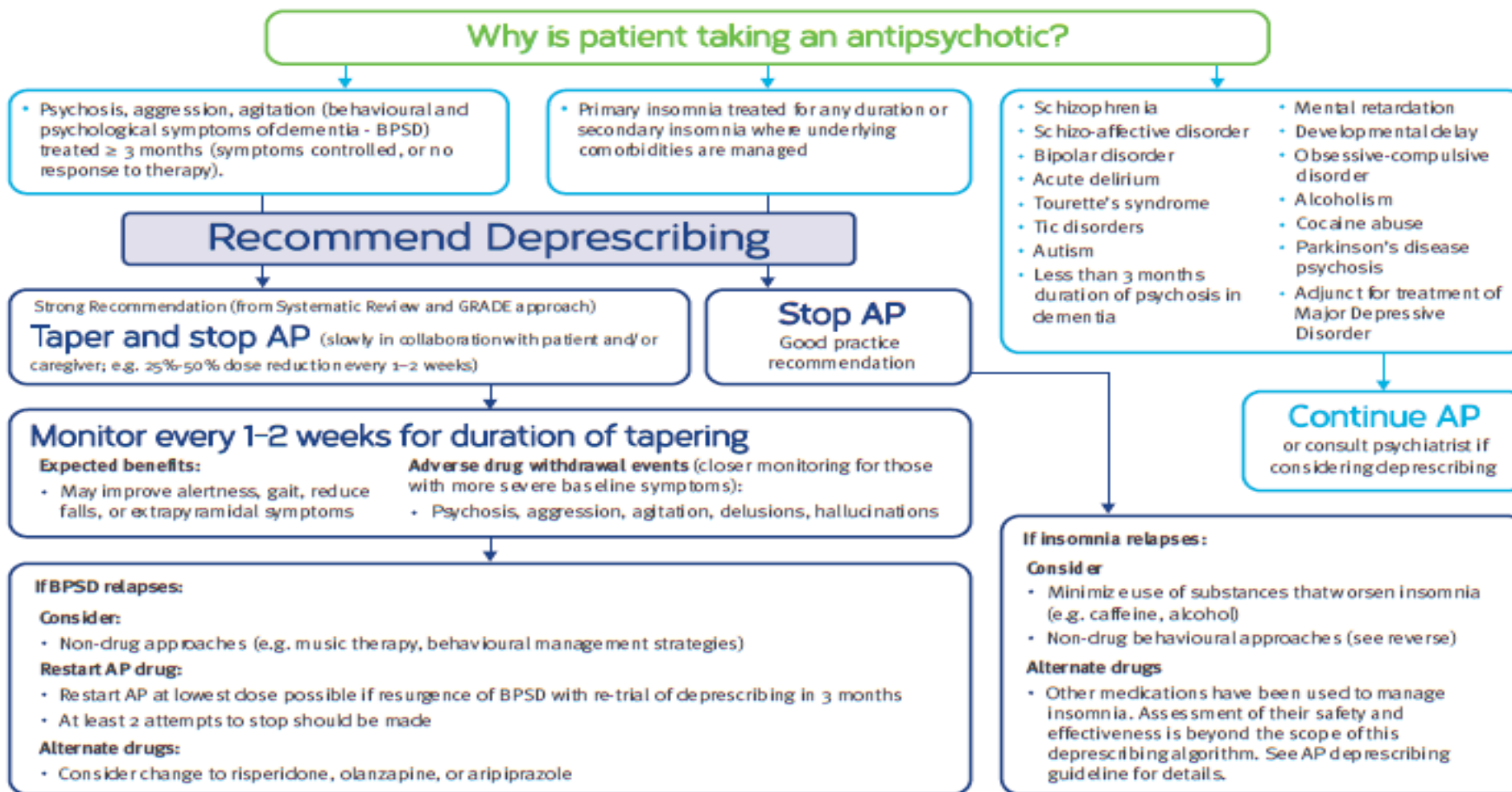
Evidence-based clinical practice guideline

Lise M. Bjerre MD PhD CCFP Barbara Farrell PharmD ACPR FCSHP Matthew Hogel PhD Lyla Graham MD  
 Geneviève Lemay MD MSc FRCPC Lisa McCarthy PharmD MSc Lalitha Raman-Wilms PharmD FCSHP  
 Carlos Rojas-Fernandez PharmD Samir Sinha MD DPhil FRCPC Wade Thompson RPh MSc Vivian Welch PhD Andrew Wiens MD

Figure 1

## Antipsychotic (AP) Deprescribing Algorithm

October 2016



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

**Tabla VIII.** Antipsicóticos en el *delirium*.

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

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

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

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

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

Basado en Alexopoulos 2004; Ballard et al 2009.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Síntoma o efecto	A observar en el anciano
Sistema nervioso	Sedación	Caídas
	Efectos anticolinérgicos centrales	Sedación, confusión y alteración de las funciones cognitivas. Riesgo incrementado de sintomatología psicótica
	Efectos anticolinérgicos periféricos	Sequedad de mucosas, estreñimiento con riesgo de impactación fecal, disminución de la sudación, deshidratación, visión borrosa, dificultad o retención urinaria, taquicardia. Precaución en pacientes con glaucoma, hipertrofia de próstata, insuficiencia cardiaca o gastropatía diabética
	Efectos extrapiramidales	Temblor, rigidez, alteraciones de la marcha
	Accidentes cerebrovasculares	Incremento del riesgo de accidentes cerebrovasculares
	Epilepsia	Disminución del umbral convulsivo
	Cefalea	Producción o incremento de cefalea
Sistema cardiovascular	Tensión arterial	Hipotensión ortostática con síncope o caídas. Hipertensión arterial ocasional
	Conducción 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

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

**Tabla XVI.** Antipsicóticos y riesgo cerebrovascular en personas mayores.

---

El uso de antipsicóticos en pacientes mayores puede aumentar el riesgo de presentación de accidentes cerebrovasculares. El riesgo es superior durante las primeras semanas de tratamiento y con las dosis superiores de estos fármacos

---

El riesgo de aparición de accidentes cerebrovasculares es similar para los antipsicóticos de segunda generación y para los clásicos

---

El riesgo de accidentes cerebrovasculares es mayor en pacientes con factores de riesgo vascular como hipertensión arterial, cardiopatía, diabetes, dislipemia y tabaquismo, y con accidentes cerebrovasculares previos

---

En cuanto a la intensidad, los accidentes cerebrovasculares graves son poco frecuentes y más bien suelen tratarse de accidentes cerebrovasculares leves o moderados que no requieren hospitalización

---

Si se decide prescribir un antipsicótico, como todos ellos potencialmente aumentan el riesgo cerebrovascular, la elección del antipsicótico concreto no depende del riesgo individual atribuido a cada uno de ellos

---

Existe un aumento de la mortalidad en los pacientes con demencia tratados con antipsicóticos; el riesgo es mayor con las dosis más elevadas de estos fármacos

---

La monitorización estrecha de los pacientes mayores en tratamiento con cualquier antipsicótico es una condición esencial en su uso

---

**REVIEWS AND OVERVIEWS** 

*This article addresses the Core Competency of Medical Knowledge*

Evidence-Based Psychiatric Treatment

## The Long-Term Effects of Antipsychotic Medication on Clinical Course in Schizophrenia

Donald C. Goff, M.D., Peter Falkai, M.D., Ph.D., W. Wolfgang Fleischhacker, M.D., Ragy R. Girgis, M.D., Rene M. Kahn, M.D., Ph.D., Hiroyuki Uchida, M.D., Ph.D., Jingping Zhao, M.D., Ph.D., Jeffrey A. Lieberman, M.D.

Concerns have been raised that treatment with antipsychotic medication might adversely affect long-term outcomes for people with schizophrenia. The evidence cited for these concerns includes the association of antipsychotic treatment with brain volume reduction and with dopamine receptor sensitization, which might make patients vulnerable to relapse and illness progression. An international group of experts was convened to examine findings from clinical and basic research relevant to these concerns. Little evidence was found to support a negative long-term effect of initial or maintenance antipsychotic treatment on outcomes, compared with withholding treatment. Randomized controlled trials strongly

support the efficacy of antipsychotics for the acute treatment of psychosis and prevention of relapse; correlational evidence suggests that early intervention and reduced duration of untreated psychosis might improve longer-term outcomes. Strategies for treatment discontinuation or alternative non-pharmacologic treatment approaches may benefit a subgroup of patients but may be associated with incremental risk of relapse and require further study, including the development of biomarkers that will enable a precision medicine approach to individualized treatment.

*Am J Psychiatry* 2017; 174:840–849; doi: 10.1176/appi.ajp.2017.16091016

## **1. WHAT IS THE CLINICAL EVIDENCE THAT INITIAL TREATMENT WITH ANTIPSYCHOTICS AFFECTS LONG-TERM OUTCOMES?**

EFICÀCIA BEN ESTABLERTA EN PACIENTS AMB PRIMER EPISODI PSICÒTIC. NO HI HA DADES SOBRE PREDICTORS DE BONA RESPOSTA A ABORDATGES NO FARMACOLÒGICS. NO DADES CONSISTENTS QUE ANTIPSIÒTICS EMPITJORIN PRONÒSTIC A LLARG TERMINI.

## **2. WHAT IS THE CLINICAL EVIDENCE THAT MAINTENANCE TREATMENT WITH ANTIPSYCHOTICS AFFECTS LONG-TERM OUTCOMES?**

EFICÀCIA DEL TRACTAMENT DE MANTENIMENT PER A PREVENCIÓ DE RECAIGUDES. UN 20% POT MANTENIR REMISSIÓ SENSE MEDICACIÓ

## **3. WHAT IS THE EVIDENCE FROM NEUROIMAGING AND PRECLINICAL STUDIES THAT ANTIPSYCHOTICS ARE "NEUROTOXIC" OR "NEUROPROTECTIVE"?**

RESULTATS CONTROVERTITS

## **4. WHAT IS THE EVIDENCE FROM PRECLINICAL AND CLINICAL STUDIES REGARDING POSSIBLE ANTIPSYCHOTIC-RELATED DOPAMINE SENSITIZATION?**

ESTUDIS AMB ANIMALS I CLÍNICS, NO DADES CONCLUENTS QUE ANTIPSIÒTICS EMPITJORIN PRONÒSTIC, INCREMENTIN RISC DE RECAIGUDA, CAUSIN DÈFICITS COGNITIVUS.



**GRÀCIES I BONA SORT**

