
USO DE ANTIPSICÓTICOS FUERA DE INDICACIÓN EN LOS MAYORES

Javier Olivera Pueyo

Programa de Psicogeriatría.
Hospital San Jorge de Huesca. Universidad de Zaragoza.

María José Val Clau

Hospital San Jorge de Huesca.

Cristina Hermoso Contreras

Hospital San Jorge de Huesca.

Carmelo Pelegrín Valero

Hospital San Jorge de Huesca. Universidad de Zaragoza.

Resumen

El uso de fármacos antipsicóticos es frecuente en los trastornos psicogeriátricos. Los antipsicóticos son los fármacos que han demostrado mayor eficacia en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos del anciano. Sin embargo en otras indicaciones como los síntomas neuropsiquiátricos de la demencia su eficacia es más modesta y los efectos adversos pueden ser graves, incluyendo un aumento de accidentes cerebrovasculares, efectos metabólicos, síntomas extrapiramidales, caídas, empeoramiento cognitivo, arritmias, neumonías y aumento de la mortalidad. En 2004 la FDA (Food and Drugs Administration) advirtió la posible asociación del tratamiento con risperidona y olanzapina y el aumento de accidentes cerebrovasculares. Otras revisiones posteriores demostraron que el riesgo era similar para los antipsicóticos convencionales o clásicos, surgiendo una alerta similar para éstos en 2008. En España la prescripción de antipsicóticos

atípicos en personas mayores de 75 años requiere un documento específico o “visado” y muchos de estos antipsicóticos se utilizan fuera de indicación, por ejemplo en los pacientes con demencia. Solamente la risperidona está indicada por la FDA y por la Agencia Española para el uso de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento de los trastorno de conducta en los pacientes con demencia. Sin embargo otros antipsicóticos atípicos han demostrado eficacia, aunque moderada, para el tratamiento de la agitación o la psicosis en los pacientes con demencia. Estos usos se enmarcan “fuera de indicación”, requieren un protocolo específico y puede ser causa de preocupación para los prescriptores, pacientes, cuidadores y autoridades sanitarias.

Palabras clave: Antipsicóticos, Ancianos, Fuera de Indicación, Demencia.

Abstract

Use of antipsychotics drugs in the elderly is frequent in psychogeriatric disorders. For example antipsychotics are the most effective drugs used in therapy of schizophrenia and other psychotics disorders in elderly. However in other indications such as neuropsychiatric symptoms in dementia efficacy are less strong and adverse effects can include an increase of mortality risk, cerebrovascular events, metabolic effects, extrapyramidal symptoms, falls, as well as cognitive worsening, cardiac arrhythmia and pneumonia. In 2004 FDA warned of an association between risperidone and olanzapine with cerebrovascular events. Additional clinical trials of others atypical and conventional antipsychotics show similar risk with mortality and FDA warning now applies to all antipsychotics in 2008. In Spain prescription of atypical antipsychotics in older of 75 years old requires a specifically document and most antipsychotics are employed in off-label prescription as in dementia patients. Only risperidone is approved by FDA and Spanish Drugs Agency to use in dementia suffers. However others atypical antipsychotics as olanzapine, quetiapine and aripiprazol can be effective on agitation or psychosis in dementia. So these uses are off-label and can be cause for concern.

Key Words: Antipsychotics, Elderly, Off-label, Dementia.

Antipsicóticos en los mayores: riesgos y beneficios

El uso de antipsicóticos en las personas mayores está ampliamente extendido. Los trastornos psicóticos son prevalentes en los ancianos, sin embargo no solamente en esos casos se prescriben este tipo de fármacos. Los antipsicóticos también se utilizan en otros trastornos como por ejemplo los síndromes confusionales (delirium), los trastornos afectivos con o sin síntomas psicóticos, los trastornos del sueño y, especialmente, en el control de los síntomas psiquiátricos, agitación y agresividad, en pacientes con demencia (1, 2).

Inicialmente se constató un importante riesgo de efectos extrapiramidales con los antipsicóticos clásicos asociados a su afinidad por el receptor D2 y la inhibición de la neurotransmisión dopaminérgica: bradicinesia, rigidez, temblor, trastornos de la marcha, dironías agudas, discinesia, acatisia y, más raramente, síndrome neuroléptico maligno. Otra acción destacable de los antipsicóticos convencionales es el bloqueo de receptores colinérgicos muscarínicos M1, favoreciendo el enlentecimiento cognitivo (3). Todos estos riesgos, en numerosas ocasiones, superan al beneficio aportado por el tratamiento con neurolépticos típicos o clásicos en los pacientes geriátricos y por ello el uso de antipsicóticos clásicos no se considera la primera línea de tratamiento para las personas mayores (4).

El mecanismo farmacológico de los antipsicóticos atípicos difiere, en parte, del de los clásicos, mostrando antagonismo tanto por el receptor dopaminérgico D2 como, simultáneamente, por el receptor de serotonina 5HT2A, pudiendo ser definidos como antagonistas dopaminérgicos serotoninérgicos (3). Estas acciones farmacológicas facilitan

el perfil clínico de los antipsicóticos atípicos puesto que presentan menos efectos extrapiramidales y anticolinérgicos; debido a ello los neurolépticos atípicos pueden considerarse de primera línea en pacientes geriátricos. Sin embargo tampoco los atípicos están exentos de efectos secundarios, especialmente en pacientes frágiles como los pacientes mayores y los pacientes con demencia, aumentando el riesgo de estos efectos y de la mortalidad general (5, 6, 7).

Uso de antipsicóticos fuera de indicación en los pacientes mayores

En el año 2004 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una nota informativa anunciando el incremento de la mortalidad y de la presentación de accidentes cerebrovasculares en pacientes mayores de 75 años tratados con olanzapina; así mismo se señalaba el aumento de riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con demencia tratados con risperidona (8). La FDA (Food and Drugs Administration) extendía este riesgo no solo a la olanzapina y la risperidona, sino también al aripiprazol y la quetiapina. Como resultado de las notas informativas emitidas por la AEMPS se implantó el visado de inspección para los antipsicóticos de segunda generación o atípicos prescritos a los mayores de 75 años de edad.

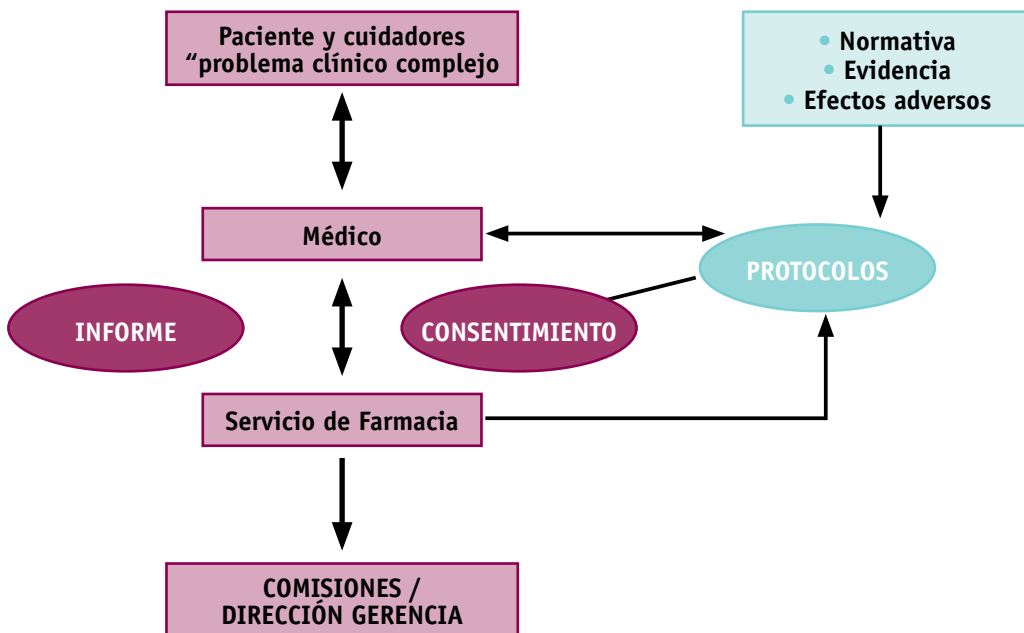
Posteriormente, tanto la FDA como la AEMPS, han publicado notas informando que el riesgo de mortalidad en pacientes con demencia está también incrementado con el uso de los neurolépticos clásicos (o de primera generación); no pudiendo concluir si este riesgo es de mayor o menor magnitud al de los antipsicóticos atípicos (9).

Por otra parte los estudios sobre la eficacia de los antipsicóticos atípicos en pacientes con demencia sugieren que esta eficacia es “modesta” tanto para risperidona como olanzapina, y quizá todavía menor para el resto de antipsicóticos atípicos (10, 11); e incluso en importantes estudios multicéntricos se sugiere que los efectos adversos superan los beneficios de esa modesta eficacia de los antipsicóticos atípicos en los pacientes con enfermedad de Alzheimer (12).

Probablemente debido a esta modesta eficacia, y al riesgo de efectos adversos y aumento de mortalidad, la risperidona continúa siendo el único antipsicótico atípico aprobado para el tratamiento de los síntomas psiquiátricos en los pacientes con demencia; por tanto la utilización del resto de antipsicóticos atípicos en pacientes con demencia se realiza “fuera de indicación”. En este uso fuera de indicación (off-label) se han objetivado pequeños beneficios para los trastornos conductuales en pacientes con demencia tratados con aripiprazol y olanzapina (además de risperidona, que sí tiene la indicación), mientras que la quetiapina ha demostrado eficacia en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada y la risperidona en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (13).

Por todo ello los antipsicóticos atípicos pueden utilizarse en otros trastornos no incluidos en ficha técnica (demencia, trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos del sueño) siguiendo los patrones de uso de fármacos “fuera de indicación”. En este caso existe normativa estatal y autonómica que requiere como mínimo la información al paciente, a sus cuidadores y el registro en la historia clínica. Los servicios y las comisiones de farmacia de los hospitales y gerencias sanitarias establecen normativas específicas (Figura 1).

Figura 1: Protocolo de uso de fármacos “fuera de indicación”



Utilización de antipsicóticos en pacientes con demencia

Aunque la mayor parte de las guías clínicas y protocolos para el tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales en los pacientes con demencia (SPCD) aconsejen como primera elección el tratamiento no farmacológico, los antipsicóticos continúan siendo los fármacos más utilizados para el tratamiento de estos síntomas (11, 14, 15, 16, 17).

El uso de antipsicóticos en los pacientes con demencia está condicionado por tres va-

riables fundamentales: la eficacia, los efectos adversos y su utilización, en muchas ocasiones, fuera de indicación.

En cuanto a la eficacia se ha comprobado que antipsicóticos clásicos como el haloperidol pueden ser eficaces para el tratamiento de la agresividad en pacientes con demencia pero es menos eficaz por ejemplo para controlar la agitación; y sus efectos adversos (extrapiramidales, sedación) desaconsejan su uso rutinario para el tratamiento de la agitación en pacientes con demencia (18). Por otra parte el riesgo de mortalidad en pa-

cientes con demencia es 1.5 veces superior con el tratamiento con haloperidol respecto a los antipsicóticos atípicos, especialmente durante las primeras cuatro semanas de tratamiento (19).

La tiaprida (o el tiapride) es un neuroléptico de perfil "atípico", derivado benzamídico y antagonista selectivo del receptor dopaminérgico D2, del cual se disocia rápidamente. Este fármaco ha demostrado una eficacia similar al haloperidol en el tratamiento de la agitación y la agresividad en los pacientes ancianos (para lo cual presenta indicación en ficha técnica) y para los pacientes con deterioro cognitivo y demencia, con una reducción significativa de los efectos adversos respecto al haloperidol, especialmente en cuanto a la sintomatología extrapiramidal (20, 21).

Respecto a los antipsicóticos atípicos, únicamente la risperidona ha sido aprobada para el tratamiento de los trastornos conductuales de los pacientes con demencia (22). Pero, además de la risperidona, otros antipsicóticos atípicos como la olanzapina, y el aripiprazol han demostrado beneficios signi-

ficativos, aunque moderados, para los trastornos de conducta asociados a la demencia. También la quetiapina se ha utilizado con resultados modestos, aunque no significativos para el tratamiento de estos síntomas en la demencia (13, 17, 23).

Una mención especial en el apartado de los efectos adversos merece la demencia por cuerpos de Lewy. Los pacientes con este tipo de demencia presentan una hipersensibilidad al tratamiento con neurolépticos, especialmente en cuanto a los efectos extrapiramidales, siendo quizá la quetiapina y, en menor grado, la clozapina, los únicos antipsicóticos, hasta la fecha, moderadamente tolerados en este tipo de demencia (24). El resto de antipsicóticos no deberían utilizarse en los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy.

Los antipsicóticos atípicos, por su mecanismo de acción, presentan menos efectos extrapiramidales que los clásicos, sin embargo no están exentos de los mismos y además del aumento de la mortalidad asocian también otros efectos secundarios a sus afinidades receptoriales. Estos efectos se exponen en la tabla 1.

Tabla nº 1. Efectos adversos de los antipsicóticos atípicos en los pacientes con demencia (basada en Ruelaz Maher et al. 2011).

Fármacos	Eventos Cardiovasculares	ACV	Δ peso y Δ apetito	Síntomas Extrapiramidales	Sedación	Síntomas tracto urinario
Aripiprazol	1.20 (0.58-2.55)	0.70	1.00	1.30	2.60	1.40
Olanzapina	2.30 (1.08-5.61)	1.50	4.70	15.20	4.60	9.50
Quetiapina	1.10 (0.53-2.30)	0.70	1.90	1.20	5.20	2.40
Risperidona	2.10 (1.38-3.22)	3.12	3.40	3.00	2.30	1.60

Debido a su “modesta” efectividad, a sus posibles efectos secundarios, al aumento de la mortalidad y al uso en muchos casos “fuera de indicación”, existe una corriente generalizada en el ámbito de la geriatría y la psicogeriatría que promueve la disminución del uso de antipsicóticos en los mayores, restringiéndolo a los casos estrictamente necesarios (25, 26, 27). Este aspecto del “sobreuso” de antipsicóticos preocupa especialmente en el ámbito de las residencias para mayores,

dónde entre el 25% y el 40% de los pacientes con demencia están siendo tratados con antipsicóticos (15, 26).

Por todo ello se plantea la necesidad de establecer una serie de criterios para protocolizar el uso de antipsicóticos en pacientes con demencia, y más aún cuando se trate de utilizar estos fármacos fuera de indicación (1, 14, 16, 27). En la tabla 2 se exponen las recomendaciones para el empleo de antipsicóticos en pacientes con demencia.

Tabla nº 2. Recomendaciones para el uso de antipsicóticos en pacientes con demencia.

Recomendación	Comentario
1. Evaluación de los factores médicos y ambientales que pueden empeorar los síntomas conductuales	Antes de tratar el síntoma realizar un análisis de las posibles causas médicas o ambientales que lo favorecen, modificándolas cuando sea posible
2. Priorizar las intervenciones no farmacológicas en los síntomas psiquiátricos y conductuales de los pacientes con demencia (SPCD)	Se ha demostrado que estas intervenciones pueden ser eficaces y sus efectos adversos son mínimos
3. Valorar el uso de fármacos “no antipsicóticos”: inhibidores de la acetilcolinesterasa, estabilizantes del ánimo, antidepresivos)	Se ha comprobado que estos fármacos pueden mejorar los SPCD, con efectos secundarios menos graves que los que presentan los antipsicóticos
4. Si es preciso el uso de antipsicóticos priorizar los fármacos atípicos. 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	En cada sector sanitario existe un protocolo para el uso de fármacos “fuera de indicación”. Estos protocolos deben adaptarse a los pacientes con demencia y sus cuidadores
5. Evaluar respuesta de los síntomas y los posibles efectos secundarios durante las primeras 4 semanas de tratamiento	Si el paciente no ha respondido y no han aparecido efectos adversos se puede plantear el aumento de dosis
6. Supervisión estrecha de los pacientes con demencia que toman antipsicóticos especialmente los primeros 3 – 6 meses de tratamiento	El riesgo de efectos secundarios graves es mayor en los primeros 6 meses de tratamiento
7. Suspensión del tratamiento	Plantearlo de forma progresiva cuando los síntomas estén controlados al menos entre 1 y 3 meses

Bibliografía

1. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP and Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65. Suppl 2: 5-99.
2. Alexopoulos GS, Streim JE, Carpenter D. Expert Consensus Guidelines for Using Antipsychotic Agents in Older Patients. Comentario. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65. Suppl 2: 100-102.
3. Stahl SM. Psicofarmacología Esencial de Stahl. Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas. 4ª edición. Madrid. Aula Médica. 2013.
4. Maguire GA. Impacto f Antipsychotics on Geriatric Patients: Efficacy, Dosing and Compliance. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry*. 2000; 2: 165-172.
5. Corbett A, Ballard C. Antipsychotics and Mortality in Dementia. Editorial. *Am J Psychiatry*. 2012; 169: 7-9.
6. Martínez L, Olivera MR, Piñeiro G. Mortalidad en pacientes con demencia tratados con antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina y ziprasidona). *Farm Hosp*. 2009; 33(4): 224-228.
7. Steinberg M, Lyketsos CG. Atypical Antipsychotic Use in Patients with Dementia: Managing Safety Concerns. *Am J Psychiatry*. 2012; 169: 900-906.
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa. Ref. 2004/03. Nuevos datos de seguridad sobre los antipsicóticos olanzapina y risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia. Madrid. 2004.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa. Ref. 2008/19. Antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en pacientes con demencia. Madrid. 2008.
10. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of agresión and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 52(1): CD003476.
11. Ballard CG, Gauthier S, Cummings JL, Brodaty H, Grossberg GT, Robert Ph, Lyketsos CG. Management of agitation and agresión associated with Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. 2009; 5: 245-55.
12. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS et al. Effectiveness of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1525-38.
13. Ruelaz A, Maglione M, Bagley S, Suttorp M, Hu J-H, Ewing B, Wang Z, Timmer M, Sultzer D, Shekelle PG. Efficacy and Comparative Effectiveness of Atypical Antipsychotic Medications for Off-Label Uses in Adults. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2011; 306(12): 1359-69.
14. Keenmon C, Sultzer D. The Role of Antipsychotic Drugs in the Treatment of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. *FOCUS. Geriatric Psychiatry*. 2013; 11(1): 32-38.

15. Seitz DP, Gill SS, Herrmann N, Brisbin S, Rapoport MJ, Rines J et al. Pharmacological treatments for neuropsychiatric symptoms of dementia in long-term care: a systematic review. *Int Psychogeriatrics*. 2013; 25 (2): 185-203.
16. American Psychiatric Association (APA). Resource Document on the Use of Antipsychotic Medications to Treat Behavioral Disturbances in Persons with Dementia. APA Council on Geriatric Psychiatry. 2014.
17. Press D, Alexander M. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *UpToDate*. 2014: 1-22.
18. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol para la agitación en la demencia (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
19. Kales HC, Kim HM, Zivin K, Valenstein M, Seyfried LS, Chiang C et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry*. 2012; 169: 71-79.
20. Allain H, Dautzenberg PH, Maurer K, Schuck S, Bonhomme D, Gérard D. Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment. *Psychopharmacology*. 2000. 148(4): 361-6.
21. Robert PH, Allain H. Clinical management of agitation in the elderly with tiapride. *Eur Psychiatry*. 2001; 16 (Suppl 1): 42s-47s.
22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Revisión de la seguridad en el tratamiento de los síntomas psicóticos asociados a demencia. Comisión Asesora del Comité de Seguridad de Medicamentos. Madrid. 2007.
23. Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. Atypical antipsychotics drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ*. 2004; 10; 329 (7457):75.
24. Baskys A. Lewy body dementia: the litmus test for neuroleptic sensitivity and extrapyramidal symptoms. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65. Suppl 11: 16-22.
25. Campanelli CM, American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. *J Am Geriatr Soc (JAGS)*. 2012; 60(4): 616-631.
26. GAO (United States Government Accountability Office). A Report to Congressional Requesters. Antipsychotic Drugs and Older Adults. HHS has initiatives to reduce use among older adults in nursing homes, but should expand efforts to other settings. 2015.
27. Banerjee S. The use of antipsychotics medication for people with dementia: Time for action. A report for Minister of State for Care Services. An independent report commissioned and funded by Department of Health. 2009.