
COMORBILIDAD MÉDICA Y CRITERIOS DE USO DE ANTIPSICÓTICOS EN ANCIANOS

López Álvarez J

Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
Unidad de Investigación del Proyecto Alzheimer, Centro de Alzheimer Fundación Reina Sofía (UIPA-CAFRS). Fundación CIEN, Madrid.
jlopez@fundacioncien.es

Agüera-Ortiz LF

Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
Unidad de Investigación del Proyecto Alzheimer, Centro de Alzheimer Fundación Reina Sofía (UIPA-CAFRS). Fundación CIEN, Madrid.

Resumen

Los antipsicóticos son el tratamiento de elección de los síntomas psicóticos en la población anciana. También se emplean para el tratamiento de otros diagnósticos como depresión, trastorno bipolar, ansiedad grave o insomnio. La eficacia entre los distintos antipsicóticos es similar, pero en la población anciana es el perfil de efectos secundarios lo que condiciona la prescripción de un antipsicótico u otro. En este artículo se realiza una puesta al día del empleo de antipsicóticos en ancianos, incidiendo en las diferencias entre antipsicóticos típicos y atípicos, así como entre los distintos antipsicóticos atípicos entre sí. Se han revisado los principales efectos adversos de estos medicamentos en la vejez, enfatizando en los efectos cardíaco y cerebrovascular tanto en ancianos con enfermedad mental como en ancianos con enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. Síntomas psicológicos y comportamentales de las demencias (SPCDs). Enfermedad de Alzheimer. Psicosis. Accidentes cerebrovasculares. Comorbilidad médica.

Abstract

Antipsychotics are the first choice for the psychotic symptoms in the elderly. These drugs are also employed other diagnosis such as depression, bipolar disorder, severe anxiety or insomnia. The efficacy appears to be similar for all antipsychotics. In the elderly, adverse effects determine the use of a specific antipsychotic. In this article we expose an update on the use of antipsychotics in the elderly, focusing in the differences between typical and atypical antipsychotics and among all the atypicals. The main adverse effects of these drugs in the elderly

are reviewed, with an special focus on the cardio and cerebrovascular adverse effects, both in patients with mental illness and in patients with neurodegenerative disorders.

Key words: Typical antipsychotics. Atypical antipsychotics. Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia (BPSD). Alzheimer`s disease. Psychosis. Cerebrovascular events. Medical Comorbidity.

Introducción

Existe una gran frecuencia de fenómenos psicóticos en la población anciana. Se pueden encontrar síntomas psicóticos en situaciones clínicas como la esquizofrenia de inicio juvenil o tardío, la psicosis de tipo esquizofrénico de inicio tardío o muy tardío, la parafrenia, el trastorno delirante crónico, la depresión psicótica, los trastornos bipolares, los cuadros confusionales y como parte de los síntomas psicológicos y comportamentales de las demencias (SPCDs). Los antipsicóticos son el tratamiento habitual de los síntomas de la esfera psicótica. Se emplean ante la presencia de síntomas psicóticos positivos como los delirios y las alucinaciones, ante cuadros maníacos o depresivos bipolares, ante ansiedad elevada, agitación, hostilidad, agresividad y conductas violentas, así como ante alteraciones del ciclo sueño-vigilia. Algunos de estos síntomas también pueden tener un origen no psicótico, pudiendo ser tratados con los mismos fármacos antipsicóticos. En los últimos años se está poniendo en valor el papel eutimizante y antidepressivo de los antipsicóticos atípicos, lo que supondría una marcada diferencia con los antipsicóticos típicos, ya que estos últimos parecen tener potencial depresógeno per se, por la ausencia del balance serotoninérgico que presentan

los fármacos más modernos. En un trabajo de la Administración de Veteranos, el 32,2% de los pacientes estudiados tomaron antipsicóticos atípicos por varias razones, siendo el insomnio y/o la sedación una de esas razones. El 12,1% de los pacientes tuvieron en el insomnio y/o la sedación la única razón para tomar estos fármacos. Curiosamente, el empleo de antipsicóticos atípicos para insomnio o sedación fue menos probable en pacientes con esquizofrenia o trastorno bipolar¹.

En el contexto de las enfermedades neurodegenerativas, el tratamiento inicial de los síntomas psicológicos y comportamentales de las demencias (SPCDs) son las llamadas terapias no farmacológicas (TNFs)², si bien la no respuesta a estas medidas en presencia de síntomas psicóticos exige el empleo de fármacos antipsicóticos³, siendo frecuente el empleo de fármacos antipsicóticos con indicación aprobada, pero también fuera de indicación, para el manejo de los SPCDs². Una revisión de 55 estudios encontró que la psicosis estuvo presente en el 41% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, incluyendo delirios (36%) y alucinaciones (18%), incrementándose la psicosis en los tres primeros años de seguimiento y estando asociada la psicosis con el deterioro cognitivo más grave y rápido⁴. Otros trabajos han mostrado como la agitación y la agresividad verbal pueden aparecer en el 50% de los pacientes demenciados⁵. Un dato a destacar es que se ha encontrado relación entre el consumo de fármacos anticolinérgicos y la precipitación de síntomas psicóticos en la enfermedad de Alzheimer⁶, lo que debe hacer pensar en la necesidad de valorar la acción de la medicación pautada previamente en una demencia antes de iniciar un tratamiento antipsicótico. La eficacia de los antipsicóticos para controlar agitación, agresión y psicosis en el contexto de una

demencia es estadísticamente significativa, pero modesta². A pesar de ese efecto limitado y de las alertas internacionales acerca de los efectos adversos de los fármacos antipsicóticos en los pacientes demenciados, no se han encontrado cambios en las conductas de prescripción de los psiquiatras⁷. Además, la disposición a interrumpir el tratamiento antipsicótico parece ser escasa en residencias de ancianos. Esa disposición se incrementó a mayor edad del paciente, en presencia de una gran dependencia física y cuando el paciente estaba en unidades de acceso controlado. La baja disposición a la interrupción de estos medicamentos se relacionó con retiradas previas fallidas y ante el riesgo de auto o heteroagresión⁸.

Los ancianos, en comparación con los pacientes más jóvenes suelen mostrar mayor variabilidad de respuesta y mayor sensibilidad frente a los antipsicóticos, siendo los posibles efectos secundarios más numerosos, persistentes y dañinos que en la población adulta³.

En la población anciana hay modificaciones fisiológicas que condicionan la terapia farmacológica⁹. Hay cambios farmacocinéticos como el incremento del volumen de distribución y el metabolismo disminuido de los distintos fármacos. Se prolongan tanto los efectos terapéuticos como los efectos tóxicos⁹. También hay cambios farmacodinámicos, como la disminución de la densidad de receptores para neurotransmisores como dopamina, serotonina y acetilcolina. Todo ello puede contribuir al desarrollo de efectos neurológicos y antipsicóticos con menores niveles plasmáticos y a un incremento de los niveles plasmáticos a las dosis habituales en adultos, por lo que es preciso ajustar las dosis a la baja, especialmente en los pacientes muy ancianos^{3,9}.

A pesar de la eficacia similar entre antipsicóticos típicos y atípicos², la elección ade-

cuada de un antipsicótico específico para un paciente anciano es importante ya que hay una gran variabilidad individual a nivel de tolerabilidad. Se considera que la elección de un antipsicótico debe basarse, más que en el diagnóstico clínico, en los siguientes criterios: el perfil de efectos secundarios; la tolerabilidad esperada a los mismos que tenga ese paciente; la eficacia; y las consecuencias potenciales de la adición del fármaco a las enfermedades físicas y a los medicamentos concomitantes³.

Para un balance adecuado de riesgos y beneficios se considera que la dosis de los fármacos antipsicóticos debe ser más baja en la psicosis de la demencia, intermedia en los cuadros psicóticos no demenciales de inicio tardío y más alta en cuadros psicóticos de inicio precoz³. De la importancia de la seguridad de estos medicamentos informa el que en Estados Unidos se haya estimado que anualmente habría 21578 asistencias al servicio de Urgencias por los efectos secundarios de los medicamentos antipsicóticos, cifra que cuadruplicaría las asistencias por ansiolíticos y por antidepresivos, mostrándose por ello como muy recomendable el identificar los medicamentos con mayor riesgo de efectos secundarios¹⁰.

En la Tabla 1 se recogen diversos síntomas o efectos que es necesario ponderar de cara al inicio o mantenimiento de un tratamiento antipsicótico.

Tabla nº 1. Síntomas a ponderar inducidos por antipsicóticos.

Aparato o sistema	Síntoma o efecto	A observar
Sistema nervioso	Sedación	Caídas
Sistema nervioso	Efectos anticolinérgicos centrales	Sedación, confusión y alteración de las funciones cognitivas. Riesgo incrementado de sintomatología psicótica
Sistema nervioso	Efectos anticolinérgicos periféricos	Sequedad de mucosas, estreñimiento con riesgo de impactación fecal, disminución de la sudación, deshidratación, visión borrosa, dificultad o retención urinaria y taquicardia. Precaución en pacientes con glaucoma, hipertrofia de próstata, insuficiencia cardíaca o gastropatía diabética.
Sistema nervioso	Efectos extrapiramidales	Temblor, rigidez, alteraciones de la marcha
Sistema nervioso	ACV	Incremento del riesgo de ACVs
Sistema nervioso	Epilepsia	Disminución del umbral convulsivo
Sistema nervioso	Cefalea	Producción o incremento de cefalea
Sistema cardiovascular	Tensión arterial	Hipotensión ortostática con síncope o caídas. Hipertensión arterial ocasional
Sistema cardiovascular	Conducción cardíaca	Arritmias. Riesgo de alargar el intervalo QT
Sistema endocrino y metabolismo	Glúcidos y lípidos	Aparición o empeoramiento de hiperglucemia o dislipemia
Sistema endocrino y metabolismo	Peso y apetito	Incremento o disminución del peso y/o apetito. Atención en obesos o en síndrome constitucional
Sistema endocrino y metabolismo	Metabolismo sódico	Hiponatremia: bradipsiquia, posible confusión con cuadro depresivo. Delirium

Aparato o sistema	Síntoma o efecto	A observar
Sistema hematológico	Antiagregación plaquetaria	Sangrado digestivo o en otro aparato o sistema
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 del fármaco
Función renal	Disminución de eliminación	Incremento de niveles plasmáticos de paliperidona, risperidona y amisulprida

En la Tabla 2 se recogen efectos adversos de especial relevancia en los pacientes ancianos tratados con fármacos antipsicóticos.

Tabla nº 2. Efectos adversos de especial relevancia en ancianos.

Hipotensión ortostática
Sedación
Acción anticolinérgica
Efectos extrapiramidales
Alteraciones cardiológicas
Alteraciones metabólicas
Alteraciones cognitivas

Las consecuencias clínicas fundamentales de estos efectos que hay que tener presentes y evaluar con regularidad se recogen en la Tabla 3.

Tabla nº 3. Situaciones frecuentes y con importancia clínica en ancianos.

Caídas
Impactación fecal
Ganancia de peso
Temblor y rigidez
Deterioro cognitivo
Arritmias
Riesgo cardío y cerebrovascular
Disfunción sexual

Tipos de antipsicóticos: típicos versus atípicos

En el pasado el manejo de estos síntomas de la esfera psicótica se realizaba con los neurolépticos convencionales, también llamados posteriormente antipsicóticos típicos, en contraposición a los más novedosos antipsicóticos atípicos. Si bien puede afirmarse que en general la eficacia entre los dos grupos de antipsicóticos es similar, existen grandes diferencias entre los efectos secundarios provocados por unos y otros.

Los antipsicóticos típicos tienen efectos secundarios que pueden ser graves, como la presencia de sedación excesiva, hipotensión ortostática, alteración de la conducción cardíaca, síntomas extrapiramidales como temblor, rigidez, acatisia y discinesia tardía, y síntomas anticolinérgicos periféricos y cen-

trales. La acción anticolinérgica a nivel central puede precipitar un cuadro confusional, agravar un trastorno cognitivo e incluso inducir un falso diagnóstico de demencia.

Dados los efectos secundarios que presentan en la población anciana, los antipsicóticos típicos no son de primera elección en los pacientes de esta franja de edad, aunque conservan la indicación en el manejo agudo de procesos como los cuadros confusionales o los estados de agitación⁹, siempre a corto plazo, pudiendo combinarse con antipsicóticos atípicos.

Los antipsicóticos atípicos son el tratamiento farmacológico de elección en la población anciana con psicosis, tengan o no tengan demencia. A una eficacia similar a la que presentan los antipsicóticos típicos, se le añade una facilidad de uso, menores efectos secundarios descritos y la mejora o al

menos menor alteración en las capacidades cognitivas. Todos esos argumentos hacen que, en caso de baja eficacia o baja tolerabilidad del primer tratamiento propuesto, la segunda elección sea un antipsicótico atípico.

Si bien se considera que todos los antipsicóticos atípicos tendrían la misma eficacia, los datos encontrados en pacientes con demencia ponen esa afirmación en entredicho. Así, en el estudio CATIE-AD, ensayo doble ciego, controlado por placebo, con 36 semanas de seguimiento, sobre 421 pacientes ambulatorios con enfermedad de Alzheimer, los pacientes recibieron olanzapina (dosis media: 5,5 mg/día), quetiapina (dosis media: 56,5mg/día), risperidona (dosis media:1mg/día) o placebo. Quetiapina y placebo fueron los tratamientos más rápidamente discontinuados por ineficacia. Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas, una mejoría se observó en el 32% de los pacientes tratados con olanzapina, en el 29% de los tratados con risperidona, en el 26% de los tratados con quetiapina y en el 21% de los tratados con placebo¹¹. En un metaanálisis de 15 ensayos clínicos de pacientes con demencia tratados con risperidona, aripiprazol, olanzapina o quetiapina, los resultados sólo mostraron evidencia a favor del empleo de risperidona y aripiprazol en demencia¹².

Tipos de antipsicóticos atípicos: pautas de dosificación y problemas médicos asociados

Los antipsicóticos atípicos más empleados en ancianos son: risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, amisulprida, aripiprazol y paliperidona. Otro fármaco de la misma familia, clozapina, a pesar de ser su-

perior en eficacia, tiene un perfil muy negativo de efectos secundarios en esta franja de edad, por lo que su uso en ancianos es muy poco frecuente.

- *Risperidona* es uno de los antipsicóticos atípicos más empleados tanto en población adulta y anciana y hay muchos datos acerca de su eficacia y seguridad en población anciana en la literatura científica. Su dosis media suele ser de 1mg/día, con un rango habitual de dosis de entre 0,5 y 3mg/día, en una o dos tomas diarias, empezando con dosis de 0,25 a 0,5mg/día. Existen varias preparaciones que facilitan su consumo en función de las distintas situaciones clínicas. Así, se puede dar en comprimidos orales, comprimidos bucodispersables, en gotas y por vía intramuscular.

Con risperidona hay que vigilar al principio la tensión arterial, mostrando precaución en pacientes que toman fármacos antihipertensivos. Si bien parece que produce menos efectos extrapiramidales que los antipsicóticos típicos, dentro de los antipsicóticos atípicos es el medicamento que más puede provocarlos, siendo esos efectos extrapiramidales dependientes tanto del tiempo como de la dosis. Presenta una buena seguridad cardiovascular y no tiene efectos adversos anticolinérgicos ni cognitivos. Puede producir un incremento de peso moderado y una elevación de la prolactina que está en relación tanto con mayor osteoporosis como con que sea el antipsicótico atípico que produce mayor disfunción sexual.

En tratamientos prolongados con risperidona se recomienda monitorizar peso, síntomas extrapiramidales, deambulación, tensión arterial y edema periférico.

Con respecto a la alerta generada en los últimos años al respecto del mayor riesgo de inducción de accidentes cerebrovascula-

res (ictus) en pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con antipsicóticos atípicos, existe evidencia de que risperidona incrementa ese riesgo, pero sigue siendo un tratamiento aprobado para los síntomas psicológicos y comportamentales (SPCDs) de las demencias.

- *Olanzapina* es otro antipsicótico atípico con gran experiencia de uso. Tiene un amplio rango de uso entre los 2,5 y 10mg/día, en una o dos tomas al día, con la ventaja de que se puede realizar un escalado rápido de dosis desde su introducción. Este fármaco también tiene varias presentaciones (comprimidos, comprimidos bucodispersables e inyección intramuscular de acción rápida) que facilitan su empleo en distintas situaciones clínicas.

Hay que tener precaución en pacientes obesos porque de su grupo farmacológico es el que, junto con la clozapina, induce mayor ganancia ponderal. Vinculado a eso su riesgo de dislipemia, hiperglucemia y diabetes mellitus es también muy elevado. En ancianos presenta mayor riesgo de edema periférico¹³. Efectos secundarios de la olanzapina como la sedación o la ganancia ponderal son aprovechados en pacientes ancianos con insomnio, bajo apetito y bajo peso.

- *Quetiapina* es el otro antipsicótico atípico que más se emplea actualmente en ancianos⁵. La dosis media habitual es de 100mg/día, con un rango de dosis en ancianos de entre 75 y 200mg/día, en una o dos tomas al día, pero preferentemente de noche, por la presencia de efectos secundarios como sedación y mareo. Su dosis inicial es baja, de 12,5 a 25mg/noche, para evitar los efectos secundarios que aparecen desde las primeras dosis y que obligan a una titulación lenta, con una escalada de dosis durante al menos dos semanas para mejorar la tolerancia al medicamento.

Quetiapina tiene buena capacidad ansiolítica y sedativa-hipnótica, aunque parece presentar un menor efecto sobre los síntomas psicóticos positivos, al menos a las dosis pautadas y/o toleradas por los pacientes ancianos. Su escaso tiempo en contacto con los receptores de dopamina minimizan los efectos extrapiramidales, por lo que es de elección en el síndrome parkinsoniano. Además no tiene efectos anticolinérgicos y no eleva la prolactina, por lo que minimiza la disfunción cognitiva y sexual, respectivamente. Sin embargo, a nivel metabólico presenta una ganancia ponderal media-alta, pero menos que olanzapina, y favorece la aparición de dislipemia, lo que obliga a monitorizar a largo plazo el peso y el perfil lipídico. También se recomienda monitorizar el peso. Además, se ha comprobado que es frecuente su empleo incorrecto e incluso su abuso, produciendo una toxicidad significativa que puede requerir de asistencia hospitalaria¹⁴. Con respecto al perfil de riesgo cerebrovascular en pacientes con demencia, parece tener menor riesgo que el resto de antipsicóticos atípicos¹⁵.

Por su perfil receptorial, quetiapina puede ser empleada en los trastornos afectivos. Así, tiene una eficacia similar a los antidepressivos en un estudio de 8 semanas de duración en el trastorno de ansiedad generalizada (TAG)² y está aprobado su uso como adyuvante de los antidepressivos en el trastorno depresivo mayor. También es eficaz en el trastorno depresivo mayor en monoterapia². Además, es el antipsicótico atípico más frecuentemente indicado en insomnio grave en ancianos¹.

- *Ziprasidona* se suele emplear con unas dosis de entre 40 y 100mg/día, con una dosis de inicio de entre 20 y 40mg/día. Es un medicamento que permite una titulación más rápida que quetiapina.

Por su perfil de efectos secundarios es un fármaco antipsicótico a tener muy en cuenta en población anciana, sobre todo en ausencia de alteraciones de la conducción cardíaca. Es necesario monitorizar el electrocardiograma si se pauta ziprasidona y hay antecedentes de síncope o enfermedad cardíaca, presencia de muerte súbita en un familiar menor de 40 años o hay un síndrome de QT largo congénito². Con respecto a otros efectos secundarios, tiene unos efectos extrapiramidales moderados, pero no tiene prácticamente acción anticolinérgica y es muy seguro a nivel metabólico dado que genera una escasa o nula ganancia ponderal, con un riesgo muy bajo de dislipemia y diabetes mellitus. A pesar del buen perfil de efectos secundarios sigue siendo un fármaco poco empleado en ancianos, por lo que es difícil estimar sus márgenes de eficacia y tolerabilidad.

- *Amisulprida* se emplea a dosis de entre 100 y 400 mg en ancianos. Su empleo es poco habitual en ancianos, si bien su perfil de efectos secundarios lo hace parecer bastante idóneo en este grupo de edad. Por regla general es bien tolerado, aunque se parece a risperidona en cuanto a la inducción de hiperprolactinemia y efectos extrapiramidales. Por su perfil de acción sobre el receptor de dopamina podría tener efecto en procesos caracterizados por depleción de los neurotransmisores, como los cuadros depresivos, planteándose su uso como adyuvante en distimia, por ejemplo.
- *Aripiprazol* tiene un perfil agonista parcial, lo que le diferencia de otros antipsicóticos. Su dosis media es de 5 a 10mg/día. Se requiere una escalada de dosis en una o dos semanas para una mejor tolerabilidad¹⁶. Existen varias presentaciones útiles en diferentes situaciones clínicas. Hay

comprimidos, gotas y una presentación intramuscular de acción rápida para casos de agitación.

Presenta una baja incidencia de síntomas extrapiramidales y anticolinérgicos, escasa ganancia ponderal y muy bajo riesgo de dislipemia y diabetes. Además, puede ser eficaz en discinesia tardía¹⁷. A nivel cerebrovascular prácticamente sus riesgos son equiparables a placebo¹⁸. Se han descrito casos de hiponatremia por un síndrome de secreción inadecuada de ADH (SSIADH) inducidos por aripiprazol. Está aprobado por la FDA pero no por la EMA como terapia adyuvante de los antidepresivos en el trastorno depresivo mayor. Sin embargo, hay autores que dudan acerca de su eficacia como antipsicótico en demencia, planteando que en esta enfermedad podría tener una mayor efectividad para tratar otros SPCDs diferentes a los síntomas psicóticos¹⁹.

- *Paliperidona* es el metabolito activo de risperidona, mostrando una eficacia similar a la misma. Se emplea en dosis única diaria de entre 3 y 9mg/día. Su perfil de efectos secundarios es mejor que el que presenta risperidona y presenta un menor riesgo de interacciones farmacológicas ya que tiene distintas vía metabólicas y un 60% es excretada directamente por los riñones²⁰, circunstancias muy favorables en población anciana por la frecuente polifarmacia. En pacientes ancianos con esquizofrenia se encontraron menos efectos extrapiramidales, reduciéndose estos síntomas al sustituir risperidona por una dosis equivalente de paliperidona (1mg RPD= 1,5 mg PAL), mejorando la memoria de trabajo sin que se produzca un empeoramiento clínico²⁰. También mejoró la seguridad y la satisfacción de los pacientes, disminuyendo la dosis del medicamento corrector anticolinérgico bi-

perideno²¹, aunque no se encontró una relación significativa en ancianos con esquizofrenia entre la concentración plasmática de paliperidona y las puntuaciones de las distintas escalas de sintomatología extrapiramidal²². Paliperidona tiene una capacidad mayor que risperidona de aumentar el intervalo QT²³.

- *Clozapina* tiene efectos secundarios tan poco deseables en ancianos como la sedación y el estreñimiento que limitan de forma muy clara su empleo²⁴. Además, otros inconvenientes en población anciana son la alteración cognitiva y el riesgo de cuadro confusional, lo que limitaría aún más su empleo en presencia de un cuadro demencial. Su uso podría quedar reducido al tratamiento de esquizofrenias de inicio precoz resistentes a otros fármacos y que ya estaban en tratamiento con clozapina, y en psicosis en la enfermedad de Parkinson sin demencia, así como ante otros cuadros parkinsonianos cuando los demás antipsicóticos, incluida quetiapina, incrementan la clínica parkinsoniana. Se debería emplear con extrema precaución y con una monitorización estricta de sus efectos secundarios²⁴.

Seguridad de los antipsicóticos atípicos

Los antipsicóticos atípicos se empezaron a emplear como medicamentos de primera línea en los síntomas de la esfera psicótica debido al mejor perfil de seguridad y efectos adversos que presenta con respecto a los antipsicóticos típicos.

En una cohorte italiana de ancianos que iniciaron tratamiento con antipsicóticos se observó durante un periodo de seguimiento de dos años un 16,6% de muertes con anti-

psicóticos típicos y un 8,9% de muertes con antipsicóticos atípicos. Los pacientes que iniciaron tratamiento con antipsicóticos típicos eran más ancianos, tenían mayor prevalencia de factores de riesgo y tenían un mayor empleo basal de los servicios de salud. La tasa de mortalidad ajustada fue HR=1,4725. En la misma línea, también se ha encontrado un menor riesgo de mortalidad (HR ajustada=0,683) en los pacientes que tomaron antipsicóticos atípicos frente a los que emplearon antipsicóticos típicos²⁶.

Un grupo de trabajo ha estudiado la relación entre el consumo de antipsicóticos y el riesgo de mortalidad a 180 días en relación al riesgo encontrado para risperidona, tanto en ancianos de régimen ambulatorio como de régimen residencial. En régimen ambulatorio risperidona, olanzapina y haloperidol mostraron una relación dosis-dependiente con el mayor riesgo de mortalidad. Después de controlar distintos factores de confusión haloperidol mostró un riesgo de muerte mayor que risperidona (HR=1,18), y quetiapina (HR=0,81) y olanzapina (HR=0,82) un riesgo menor²⁷. En residencias de ancianos encontraron un mayor riesgo de muerte con el empleo de haloperidol (HR=2,7) y menor con el empleo de quetiapina (HR=0,81). No se encontraron diferencias con otros antipsicóticos como aripiprazol, olanzapina o ziprasidona¹⁵. Hubo una relación dosis-dependiente con el riesgo de muerte para todos los fármacos nombrados excepto para quetiapina¹⁵.

En la última década se han generado sucesivas alertas con respecto a efectos secundarios potencialmente letales que presentan los antipsicóticos en pacientes con demencia. En 2002 la agencia reguladora de Canadá presentó el primer aviso de relación entre la risperidona y los accidentes cerebrovasculares. Posteriormente la FDA alertó sobre la risperidona y, en 2004, la EMEA alertó sobre la olanzapina, para

acabar incluyendo la FDA a todos los antipsicóticos atípicos como grupo de riesgo para desarrollar accidentes cerebrovasculares en la enfermedad de Alzheimer. A día de hoy existen todavía datos contradictorios al respecto en diferentes ensayos clínicos, si bien de una primera etapa en que se consideraba que los antipsicóticos atípicos como grupo tenían un mayor riesgo cerebrovascular en población anciana que los antipsicóticos típicos, se ha pasado a una nueva etapa en la que se ha constatado un riesgo cerebrovascular al menos similar entre los distintos grupos de antipsicóticos y en la que se intenta establecer el riesgo fármaco a fármaco.

Dada la ausencia de evidencia científica a favor o en contra de un tipo u otro de intervención, los clínicos tendrían que tomar decisiones acerca de poner o no un tratamiento farmacológico en función de su experiencia clínica, dado que una actitud nihilista con respecto a pautar fármacos antipsicóticos en demencia, una vez que se han probado terapias no farmacológicas (TNFs) y éstas no han resultado eficaces, puede ser equivocada debido a las graves consecuencias de no tratar los síntomas psicóticos o la agitación en demencia.

Un estudio poblacional realizado entre 2004 y 2010 en Noruega con 26940 pacientes ancianos y con demencia mostró que la mortalidad a 30 días era el doble entre los que recibieron antipsicóticos con respecto a los que recibieron otros psicofármacos (HR=2,1). La mortalidad permaneció alta entre los que tomaban antipsicóticos durante años frente a aquellos que no los tomaban (HR=1,7)²⁹.

En ese estudio se relacionaron con mayor riesgo de mortalidad el sexo masculino y la mayor edad en la fecha de la primera prescripción. Haloperidol se asoció con mayor mortalidad que risperidona tanto en los 30 primeros días (HR=1,7) como a largo plazo (HR=1,4).

El estudio también mostró que quetiapina y olanzapina no incrementaban de forma significativa la mortalidad en demencia²⁹.

En una cohorte prospectiva de 1618 ancianos con demencia y SPCDs tratados con antipsicóticos atípicos se encontró un 9,3% de efectos adversos y una tasa cruda de mortalidad por todas las causas de 6/100 personas-año⁵. Se encontró que risperidona mostraba la tasa más alta de mortalidad (7,3/100 personas-año), pero sin diferencias significativas con otros antipsicóticos⁵. Las tasas de mortalidad fueron mucho más bajas de las encontradas en otros estudios, como las halladas para olanzapina (24,4/100 personas-año), risperidona (22,4/100 personas-año) y quetiapina (15,2/100 personas-año)³⁰.

Otro trabajo estudió los efectos a largo plazo del empleo de antipsicóticos típicos y atípicos en pacientes con enfermedad de Alzheimer probable. De 241 pacientes en tratamiento con fármacos antipsicóticos, seguidos una media de 4 años, el empleo de antipsicóticos típicos se asoció con más ingresos en residencia (63% vs 23%) y más fallecimientos (69% vs 34%) que si se utilizaban antipsicóticos atípicos. Sin embargo, si bien la presencia de síntomas psiquiátricos como psicosis o agitación estuvo estrechamente asociada al ingreso en residencia y al tiempo hasta la muerte, la toma de fármacos antipsicóticos no se relacionó con el tiempo hasta el fallecimiento. La conclusión del trabajo es que lo que predice la mayor frecuencia de institucionalización y muerte es la presencia de SPCDs, no los tratamientos específicos para el control de esos síntomas³¹.

Sin embargo, esos datos no se replican en otros estudios, donde la presencia de alucinaciones, delirium y la concurrencia de 2 o más SPCDs fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que sobrevivieron que en los que fallecieron⁵.

En otro trabajo que valoraba complicaciones graves como necesidad de hospitalización o muerte en el mes del inicio de tratamiento antipsicótico en ancianos con demencia, el 10,9% de los hombres y el 7,6% de las mujeres los padecieron, y de esos murieron el 4,6% de los hombres y el 2,6% de las mujeres. Además se encontró un gradiente de riesgo para ambos sexos en relación con la dosis recibida³².

A pesar de todas las alarmas y los datos de la literatura científica acerca de la seguridad de los antipsicóticos en demencia, la frecuencia global de consumo se mantiene como muy elevada. Como dato importante acerca del empleo de antipsicóticos en ancianos, se debe recordar que las alertas aparecieron en relación al tratamiento de las demencias, pero está por verificar y cuantificar el riesgo del tratamiento de los otros cuadros psiquiátricos que pueden presentar síntomas psicóticos en la edad avanzada.

Como dato acerca de la importancia que se le da en otros países a la farmacovigilancia, en Italia se diseñó un programa por el cual los antipsicóticos en demencia sólo podían

ser dispensados por neurólogos, geriatras o psicogeriatras expertos, requiriendo la realización de un cuestionario para la Agencia Italiana del Medicamento y una monitorización del paciente cada dos meses para verificar tanto la persistencia de los SPCDs como la necesidad de continuar el tratamiento⁵.

Efectos secundarios de los antipsicóticos atípicos sobre el SNC

Aunque constituyan un mismo grupo, en realidad los antipsicóticos atípicos son un grupo heterogéneo de medicamentos en lo referente a su perfil receptorial, acción farmacológica y a su perfil de efectos secundarios. De cara a favorecer una mejor elección de un fármaco de esta familia según los efectos adversos sobre el sistema nervioso central, en la Tabla 4 se recogen algunos de los efectos más importantes y las diferencias de los distintos fármacos antipsicóticos atípicos entre sí y con los antipsicóticos típicos⁹.

Tabla nº 4. Efectos secundarios de los antipsicóticos sobre el SNC.

Sedación	Clozapina > quetiapina > olanzapina > amisulprida > risperidona = paliperidona > ziprasidona > aripiprazol
Efectos anticolinérgicos	Los que más: antipsicóticos típicos, clozapina y olanzapina Los que menos: risperidona, paliperidona, quetiapina y aripiprazol
Efectos extrapiramidales	Antipsicóticos típicos > risperidona = amisulprida > olanzapina > paliperidona > ziprasidona > aripiprazol > quetiapina > clozapina
Disminución del umbral convulsivo	Los que más: antipsicóticos típicos (salvo haloperidol) y clozapina

Situaciones médicas en relación con el consumo de antipsicóticos

Los fármacos antipsicóticos, tanto los convencionales como los más modernos, pueden repercutir en el funcionamiento de los diferentes órganos y sistemas. Dado el diferente perfil receptorial de cada fármaco, sus efectos afectarán más a unos o a otros órganos, pudiendo precipitar la aparición de síntomas clínicos, agravar una situación clínica, pero también mejorarla, como es el

caso de pacientes con adelgazamiento extremo o con negativa a la ingesta, que se pueden beneficiar de fármacos que incrementen el apetito.

En la Tabla 5 se recogen algunas de las situaciones clínicas más importantes que se ven influenciadas por el consumo de antipsicóticos y la manera en que los distintos fármacos influyen en dicha clínica⁹. Aunque no se recojan en esta tabla hay otras situaciones o menos importantes o menos conocidas que están influenciadas por el consumo de antipsicóticos y que se recogen posteriormente.

Tabla nº 5. Situaciones clínicas y su relación con los antipsicóticos.

Hipotensión arterial	Clozapina > quetiapina > amisulpride > risperidona > paliperidona > olanzapina > ziprasidona = aripiprazol
Arritmias	Ziprasidona y en menor medida amisulpride prolongan el intervalo QT Los más seguros: haloperidol, risperidona, paliperidona, olanzapina y aripiprazol Risperidona en casos de fibrilación auricular puede incrementar la actividad trombogénica
Diabetes mellitus	Riesgo alto: olanzapina y clozapina Riesgo intermedio: risperidona y quetiapina Riesgo bajo: ziprasidona y aripiprazol
Dislipemia	Riesgo alto: clozapina, olanzapina y quetiapina Riesgo intermedio: risperidona y paliperidona Riesgo bajo o nulo: ziprasidona y aripiprazol
Obesidad	Clozapina > olanzapina > quetiapina > risperidona = paliperidona > amisulpride > aripiprazol > ziprasidona
Osteoporosis	Inducen hiperprolactinemia, con mayor riesgo de osteoporosis: risperidona y amisulpride Riesgo bajo: ziprasidona, quetiapina y aripiprazol
Insuficiencia renal	Insuficiencia renal moderada: disminuir al 50% la dosis de amisulpride Insuficiencia renal grave: disminuir al 50% la dosis de risperidona y paliperidona. No dar amisulpride Sin ajuste de dosis necesario: haloperidol, zuclopentixol, olanzapina, quetiapina y aripiprazol
Insuficiencia hepática	Sin ajuste de dosis en estadios A y B de Child: ziprasidona, amisulpride, aripiprazol, haloperidol y zuclopentixol

- **Arritmias:** Hay datos que sustentan el potencial arritmógeno de los antipsicóticos. No se han encontrado diferencias entre los antipsicóticos típicos y atípicos en cuanto a la inducción de arritmias²⁶. Dado ese potencial, pautar antipsicóticos debe de intentar evitarse ante la presencia de arritmias, toma de fármacos antiarrítmicos y otras circunstancias arritmogénicas como tener un infarto de miocardio reciente o una insuficiencia cardiaca descompensada. La prolongación del intervalo QT es mayor con ziprasidona, pero otros fármacos podrían emplearse con mayor seguridad (Tabla 5). Se ha encontrado que paliperidona podría influir más que risperidona en la prolongación del intervalo QT²³.
- **Infartos de miocardio:** En Dinamarca se encontró una OR=1,53 de tener infarto cardiaco si se consumía antipsicóticos, existiendo una OR=1,66 ante el consumo de antipsicóticos típicos, pero sin encontrar relación significativa entre los infartos y los antipsicóticos atípicos. Haloperidol (OR=2,43) y levomepromacina (OR=2,05), pero sobre todo quetiapina (OR=3,64) incrementaron el riesgo de infartos cardiacos³³. Otro trabajo en pacientes hospitalizados o que acudieron a Urgencias por infarto agudo de miocardio reveló un OR=2,52 de padecer infarto si se tomaba cualquier antipsicótico, pero en este caso el riesgo encontrado fue menor para los antipsicóticos típicos (OR=2,32) que para los antipsicóticos atípicos (OR=2,74)³⁴. Datos importantes de este trabajo fueron que el riesgo se incrementó significativamente con dosis elevadas y cuando la duración del tratamiento fue menor de 30 días. Se asociaron significativamente con mayor riesgo de infarto cardiaco ser varón, ser anciano y tener demencia. Los paciente sin diabetes preexistente, hipertensión arterial o dislipemia tuvieron un riesgo mayor, quizás debido a la exposición a dosis más elevadas. Otro hallazgo interesante fue que sólo el antagonismo del receptor D3 estuvo asociado significativamente a un mayor riesgo de infarto, con un OR=2,59³⁴. También otro trabajo encontró que los antipsicóticos atípicos presentaban mayor riesgo (HR ajustada=1,614) de infarto de miocardio no fatal que los antipsicóticos típicos²⁶.
- **Accidentes cerebrovasculares (Ictus):** Un estudio español halló que la prevalencia de ictus fue significativamente más alta en pacientes tratados con antipsicóticos, tanto si eran adultos (OR=2,33) como ancianos (OR=1,64)³⁵. Sin embargo, una muestra retrospectiva de casos-control en ancianos en Italia no encontró asociación significativa entre los eventos cerebrovasculares y los antipsicóticos típicos y atípicos. Los antipsicóticos típicos sí se asociaron con eventos cerebrovasculares cuando se dispensaron durante más tiempo. Los pacientes que recibieron de forma simultánea fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACEs) y antipsicóticos tuvieron un riesgo más reducido de padecer eventos cerebrovasculares³⁶. Otro estudio no encontró diferencias en la inducción de ictus entre los dos grupos de antipsicóticos²⁶. Un estudio coreano con pacientes ancianos con ictus isquémico en ausencia de enfermedad cerebrovascular o de accidentes isquémicos transitorios previos valoró la exposición a risperidona, quetiapina y olanzapina el mes anterior al ictus. Un incremento del riesgo de ictus isquémico se asoció con el empleo de risperidona (OR ajustado=3,5) y quetiapina (OR ajustado=2,7) en el mes previo, pero no con olanzapina. Para los tres fármacos el incremento de riesgo de ictus fue signifi-

ficativo en pacientes con demencia³⁷. En un trabajo con una muestra poblacional de ancianos, aquellos con demencia tuvieron un riesgo dos veces mayor de ictus a lo largo de los 5 años del estudio comparados con los ancianos no demenciados. El empleo en demencia de antipsicóticos incrementó el riesgo de ictus 1,17 veces en comparación con su no empleo³⁸. Un meta-análisis mostró que los antipsicóticos atípicos como grupo presentaban frente a placebo una odds ratio=2,13 de desencadenar eventos cerebrovasculares en pacientes con demencia, siendo el mayor riesgo encontrado en ese trabajo para risperidona (OR=3,43)¹². En pacientes con enfermedad de Alzheimer que tomaron aripiprazol se encontró un 1,3% de eventos cerebrovasculares, mayor del 0,6% encontrado para los pacientes que tomaron placebo, si bien no fue una diferencia estadísticamente significativa. Además fue un porcentaje menor al encontrado para otros antipsicóticos¹⁸. Estos artículos van confirmando que puede ser factores de riesgo de ictus tanto la demencia como el consumo de antipsicóticos en demencia³⁸, o su empleo en ancianos sin demencia³⁷.

- **Tromboembolismo venoso:** Existe un riesgo mayor para esta situación clínica si hay insuficiencia venosa, varices, obesidad, infección aguda, fractura de pierna o cadera, embolismo pulmonar previo, trombosis venosa profunda previa, cirugía previa de cadera, rodilla o pelvis o una hospitalización previa³⁹. El consumo actual de antipsicóticos se asoció con tromboembolismo venoso (ORa=1,52), si bien el inicio reciente del tratamiento se asoció con un riesgo significativamente mayor (ORa=3,26), mientras que no hubo un riesgo significativo si el consumo actual tenía un origen antiguo⁴⁰. En ancianos con demencia

se encontró un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso (OR=1,23) en pacientes con consumo actual de antipsicóticos, siendo mayor si había una combinación de antipsicóticos típicos y atípicos (OR=1,62). El riesgo no se incrementaba si el consumo era prolongado, pero sí en nuevos tratamientos con antipsicóticos (OR=1,63), recomendándose prestar atención a los posibles síntomas clínicos de tromboembolismo dentro de los primeros tres meses de tratamiento antipsicótico³⁹.

- **Insuficiencia cardíaca:** Existe un riesgo de hipotensión por el efecto sinérgico de los fármacos antihipertensivos empleados para tratar la insuficiencia cardíaca y los fármacos antipsicóticos que realicen un bloqueo alfa-adrenérgico. De elección, por menor riesgo de presentar ese bloqueo, estaría aripiprazol. No se han encontrado diferencias entre los antipsicóticos típicos y los antipsicóticos atípicos en la inducción de insuficiencia cardíaca congestiva²⁶.
- **Riesgo metabólico:** A pesar de la abundante evidencia de los efectos metabólicos de los antipsicóticos en adultos, hay pocos datos en población anciana. Un artículo sugiere una aparente baja vulnerabilidad en ancianos a los efectos metabólicos de los antipsicóticos atípicos, sin existir suficiente evidencia acerca de las implicaciones clínicas de esos efectos en este grupo de edad. Dada la ausencia de un adecuado conocimiento del riesgo metabólico, pero debido a los riesgos ya conocidos en población adulta, se recomienda monitorizar regularmente los parámetros metabólicos en un tratamiento con antipsicóticos atípicos⁴¹. En una revisión sistemática de los efectos metabólicos de los antipsicóticos en demencia se concluyó que en la actualidad no hay datos suficientes que sustenten

una relación causal entre el uso de antipsicóticos típicos o atípicos y cambios en el metabolismo lipídico o en la homeostasis de la glucosa en ancianos con demencia grave. Habría una posible asociación entre el consumo de antipsicóticos y la ganancia de peso, en particular en demencias de leves a moderadas⁴².

- **Alteraciones del peso:** En pacientes con sobrepeso u obesos se debería evitar aquellos fármacos que les hicieran incrementar peso. Se recomienda aplicar medidas higiénico-dietéticas si el Índice de Masa Corporal (IMC) se incrementa 1 punto. Algunos profesionales emplean medicamentos como fluoxetina o topiramato como adyuvantes del tratamiento al poder reducir la impulsividad por comer y el peso, pero en ancianos la polifarmacia puede ser problemática. En pacientes con adelgazamiento marcado, síndrome constitucional o negativa a comer se pueden beneficiar de medicamentos como olanzapina que incrementen el apetito, tengan o no psicosis concomitante.
- **Hiperprolactinemia:** Se debe monitorizar previamente al inicio del tratamiento con antipsicóticos típicos y risperidona. Si la prolactina está elevada, se debe considerar poner otro tratamiento que no afecte tanto a la vía tuberoinfundibular². La hiperprolactinemia en ancianos puede producir o agravar la osteoporosis y provocar disfunción sexual⁹. En adultos la disfunción sexual es motivo de falta de adherencia, y también puede serlo en población anciana, pero habitualmente no se pregunta al respecto.
- **Insuficiencia hepática y renal:** La mayor parte de los fármacos antipsicóticos son metabolizados por el hígado. Sólo amisulprida tiene una eliminación preferentemente renal, aunque también risperidona y paliperidona tienen una parte de su eliminación por vía renal. En presencia de una insuficiencia renal moderada habrá una eliminación reducida de amisulprida que obliga a la reducción de dosis. Si hay una insuficiencia renal grave el paciente no eliminaría ese medicamento, por lo que no se podría pautar amisulprida en esta situación clínica, obligando también a una reducción de dosis tanto de risperidona como de su metabolito paliperidona. En los pacientes con insuficiencia hepática hay fármacos antipsicóticos que requieren un ajuste de dosis, si bien otros, como amisulprida o paliperidona, son de elección en caso de psicosis concomitante. La insuficiencia hepática se mide por los estadios de Child. A partir del estadio B de Child habría que reducir la dosis a la mitad de risperidona, olanzapina y quetiapina, obligando a una monitorización estrecha de síntomas que pudieran indicar unos niveles plasmáticos elevados de estos fármacos⁹.
- **Síndrome neuroléptico maligno:** Los pacientes ancianos suelen ser menos vulnerables a este síndrome, aunque el riesgo estaría incrementado en presencia de enfermedad o daño cerebral previo o si hay debilidad física³. Es menos frecuente con antipsicóticos atípicos, y probablemente sea menos probable empleando antipsicóticos de baja potencia y con bajo riesgo de inducir efectos extrapiramidales.
- **Efectos extrapiramidales:** Se deben valorar los efectos extrapiramidales incluyendo discinesia tardía y acatisia previo al inicio o al cambio de dosis, semanalmente hasta la estabilidad de la dosis y posteriormente de forma semestral si se pautan antipsicóticos típicos y anualmente si se pautan antipsicóticos atípicos². Sobre una cohorte prospectiva poblacional canadiense anciana-

na, risperidona fue el fármaco de su grupo con mayor probabilidad de provocar efectos extrapiramidales, pero se asoció con un riesgo significativamente más bajo de presentarlos que el que tenían los antipsicóticos típicos en periodos de tratamiento de hasta 180 días, no encontrándose un riesgo reducido al cabo de un año⁴³. La discinesia tardía se caracteriza por movimientos involuntarios y anormales que suelen acontecer más en la edad avanzada, a veces incluso en ausencia de tratamiento antipsicótico previo. Suele afectar a la esfera bucolingual, dificultando la masticación, la deglución y la respiración, provocando deterioro progresivo de las piezas dentales o de las prótesis odontológicas, afectando a la capacidad para mantener una alimentación adecuada³. La pérdida de piezas dentales se pueden agravar en presencia de sequedad de boca, efecto secundario relacionado con la acción anticolinérgica de algunos fármacos. Los antipsicóticos atípicos disminuyen la incidencia de discinesia tardía e incluso pueden ayudar a tratarla¹⁷.

- **Cuadro confusional:** La relación entre la alteración en el funcionamiento colinérgico y el desencadenamiento de un cuadro confusional está bien descrita. Recientemente se ha publicado que tomar al menos dos fármacos anticolinérgicos incrementaba el riesgo de hospitalización por cuadro confusional o demencia (IRR=2,58), incrementándose si se tomaban tres o más anticolinérgicos (IRR=3,87)⁴⁴. Un estudio prospectivo observacional de 6 días de duración de tratamiento del cuadro confusional con haloperidol, olanzapina, quetiapina o risperidona mostró mejoría de ese cuadro y de las puntuaciones del MMSE en todos los grupos de tratamiento, sin diferencias entre los mismos, mejorando más los pa-

cientes menores de 75 años y encontrando una respuesta muy pobre en el grupo de mayores de 75 años tratados con olanzapina⁴⁵. Aripiprazol puede ser igual de eficaz que otros antipsicóticos pero mejor tolerado por su perfil de efectos adversos⁴⁶. Un metaanálisis de ensayos randomizados encontró que la aplicación profiláctica de haloperidol, risperidona u olanzapina previa a una intervención quirúrgica en pacientes ancianos redujo un 50% el riesgo relativo de presentar un cuadro confusional⁴⁷. Otro metaanálisis de cinco ensayos controlados con placebo mostró que la aplicación profiláctica de antipsicóticos previa a una intervención quirúrgica redujo la incidencia de cuadro confusional (OR=0,42), pero no hubo diferencias en la duración de la estancia hospitalaria, duración del cuadro confusional o gravedad del mismo si éste aparecía. Dado el efecto modesto mostrado en reducir la incidencia de cuadros confusionales y los potenciales efectos secundarios, estos autores consideran que no hay suficiente evidencia para el empleo profiláctico prequirúrgico de fármacos antipsicóticos, pero podría haber un beneficio de ese empleo en poblaciones con un alto riesgo de desarrollar cuadros confusionales⁴⁸.

- **Disfunción cognitiva:** Se cree que si los fármacos antipsicóticos se emplean a bajas dosis y se proscriben el uso de correctores anticolinérgicos podría atenuarse la disfunción cognitiva inducida por fármacos en los pacientes psicóticos⁴⁹.
- **Enfermedad de Parkinson:** Cuando estos pacientes presentan psicosis hay que valorar la reducción de la medicación agonista dopaminérgica, de la levodopa o de los fármacos anticolinérgicos que esté tomando, ya que la medicación empleada para el tratamiento de esta enfermedad puede indu-

cir psicosis. En caso de requerir un fármaco antipsicótico, es habitual el empleo de quetiapina por su bajo riesgo de producir sintomatología extrapiramidal. Sin embargo se cree que es limitada la capacidad de quetiapina para suprimir los síntomas positivos a las dosis toleradas de forma aguda, dado que requiere un escalado lento de dosis, por lo que otras opciones podrían ser ziprasidona o aripiprazol⁹. La utilidad de aripiprazol en la enfermedad de Parkinson es controvertida, existiendo trabajos que hablan de su seguridad y otros que señalan el riesgo de aumento de la sintomatología extrapiramidal⁵⁰. Otra opción es el empleo de clozapina, aunque es arriesgado por su perfil de efectos secundarios.

- **Demencia por cuerpos de Lewy:** Dada la particular sensibilidad a los efectos extrapiramidales de los pacientes con esta enfermedad, quetiapina es el antipsicótico más recomendable, aunque en muchas ocasiones no es posible emplear ninguno. El empleo de rivastigmina, un fármaco inhibidor de la acetilcolinesterasa, es eficaz, sobre todo a dosis altas⁹.
- **Caídas y riesgo de fracturas:** Las caídas en la población anciana son un importante predictor de la funcionalidad. Hay múltiples factores asociados a las caídas, siendo con frecuencia un síndrome geriátrico de origen multifactorial. Las caídas pueden estar relacionadas con el consumo de psicofármacos. El efecto sedante, diferente del efecto ansiolítico, se debe evitar en lo posible en ancianos debido al incremento del riesgo de caídas⁹. La discinesia tardía inducida por algunos antipsicóticos puede dificultar tanto la estabilidad como la marcha y producir caídas³. En pacientes ancianos que viven en residencias la introducción de medicación antipsicótica se asoció con más frecuentes fracturas por

cualquier causa (HR=1,39) y con más riesgo de fractura de cadera (HR=1,76), pero no se encontraron diferencias entre los antipsicóticos típicos o atípicos empleados habitualmente⁵¹. La comparación de las tasas de caídas en los 7 días siguientes al cambio de medicación psicótropa en ancianos que habitaban en residencias mostró que no había diferencias en cuanto a caídas al sustituir un antipsicótico típico por un antipsicótico atípico⁵². En la línea de trabajos previos también encuentran más probable que existan más caídas después del cambio de medicación, lo que obligaría a una monitorización más estrecha de los residentes tras los cambios de medicación⁵². En un trabajo español reciente en residencias de ancianos, las caídas totales se asociaron con el empleo de antipsicóticos atípicos (OR=1,50), pero las caídas más graves y que provocaban fracturas se incrementaron tanto para los antipsicóticos típicos (OR=1,77) como para los antipsicóticos atípicos (OR=1,64). Además el empleo de dos o más medicamentos psicotrópicos combinados se asoció con mayor número total de caídas y de caídas graves⁵³.

- **Riesgo de neumonía:** No se han encontrado diferencias en el riesgo de neumonías en los ancianos que habitaban en residencias que tomaban bien antipsicóticos típicos o atípicos⁵⁴.

Conclusiones sobre la seguridad de los antipsicóticos atípicos

- El riesgo aparece en ensayos clínicos controlados, pero no en todos los estudios.
- El riesgo se hace menos evidente en los registros de consumo.
- Existen dudas acerca del riesgo en entidades clínicas diferentes a las demencias, pero la selección del fármaco antipsicótico y la adecuación de las dosis parece influir en la supervivencia.
- Hay una coexistencia de los eventos cardíaco y cerebrovasculares y la muerte con la toma de fármacos antipsicóticos, pero está en estudio aún la presencia de una relación causa-efecto.
- Dada la ausencia de datos definitivos a dicha relación causa-efecto, hay que ser prudente y no caer en los extremos de tratar sistemáticamente a todos los ancianos demenciados con síntomas psicóticos con antipsicóticos o no tratar farmacológicamente a ninguno.
- Es necesario valorar adecuadamente el riesgo-beneficio de iniciar un tratamiento con antipsicóticos o de aplicar otros psicofármacos o terapias no farmacológicas.
- Se requieren más estudios antes de llegar a conclusiones más definitivas.

Bibliografía

1. Hermes ED, Sernyak M, Rosenheck R. Use of second-generation antipsychotic agents for sleep and sedation: a provider survey. *Sleep*. 2013 Apr 1;36(4):597-600. doi: 10.5665/sleep.2554.
2. Moore R 2nd, DeJoseph D, Simmons BB. Managing patients on antipsychotics: your domain, too. *J Fam Pract*. 2014 Mar;63(3):142-9.
3. Agüera Ortiz LF, Portillo de Antonio P. Psicosis en los mayores. En: Sánchez M, Agüera L, Martín M, Azpiazu P, Olivera J, Mateos M, editores. *Guía esencial de Psicogeriatría*. Madrid. Editorial Médica Panamericana SA, 2011; p.49-72.
4. Ropacki SA, Jeste DV. Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003. *Am J Psychiatry*. 2005 Nov;162(11):2022-30. Review.
5. Rafaniello C, Lombardo F, Ferrajolo C, Sportiello L, Parretta E, Formica R, et al. Predictors of mortality in atypical antipsychotic-treated community-dwelling elderly patients with behavioural and psychological symptoms of dementia: a prospective population-based cohort study from Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Feb ;70(2):187-195.
6. Cancelli I, Valentinis L, Merlino G, Valente M, Gigli GL. Drugs with anticholinergic properties as a risk factor for psychosis in patients affected by Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2008 Jul;84(1):63-8. Epub 2007 Nov 7.

7. Schulze J, van den Bussche H, Glaeske G, Kaduszkiewicz H, Wiese B, Hoffmann F. Impact of safety warnings on antipsychotic prescriptions in dementia: nothing has changed but the years and the substances. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013 Sep;23(9):1034-42. doi: 10.1016/j.euroneuro.2013.02.001. Epub 2013 Mar 15.
8. Azermai M, Vander Stichele RR, Van Bortel LM, Elseviers MM. Barriers to antipsychotic discontinuation in nursing homes: an exploratory study. *Aging Ment Health*. 2014;18(3):346-53. doi: 10.1080/13607863.2013.832732. Epub 2013 Sep 9.
9. Angora-Cañero R, Esquinas-Requena JL, Agüera-Ortiz LF. Guía de selección de psicofármacos en el anciano con patología médica concomitante. *Psicogeriatría*. 2012;4(1):1-19.
10. Hampton LM, Daubresse M, Chang HY, Alexander GC, Budnitz DS. Emergency department visits by adults for psychiatric medication adverse events. *JAMA Psychiatry*. 2014 Sep; 71(9):1006-14. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.436.
11. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, et al; CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006 Oct 12;355(15):1525-38.
12. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Mar;14(3):191-210.
13. Akın S, Bahat G, Tufan F, Saka B, Oztop N, Erten N, et al. Olanzapine as a cause of peripheric edema in an elderly man. *Aging Clin Exp Res*. 2013 Apr;25(1):115-7. doi: 10.1007/s40520-013-0002-4. Epub 2013 Mar 27.
14. Klein-Schwartz W, Schwartz EK, Anderson BD. Evaluation of quetiapine abuse and misuse reported to poison centers. *J Addict Med*. 2014 May-Jun;8(3):195-8. doi: 10.1097/ADM.000000000000020.
15. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, Olsson M, Avorn J, Levin R, et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ*. 2012 Feb 23;344:e977. doi: 10.1136/bmj.e977.
16. Yam FK, Jackson EA, Kwan BK. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with aripiprazole. *Am J Health Syst Pharm*. 2013 Dec 1;70(23):2110-4. doi: 10.2146/ajhp130142.
17. Osorio RS, Agüera-Ortiz L, Hurtado de Mendoza A, Ramos I, Palomo T. Treatment of tardive dyskinesia with aripiprazole. *Neurotox Res*. 2010 May;17(4):432-4.
18. Mazzucco S, Cipriani A, Barbui C, Monaco S. Antipsychotic drugs and cerebrovascular events in elderly patients with dementia: a systematic review. *Mini Rev Med Chem*. 2008 Jul;8(8):776-83. Review.
19. Streim JE, Porsteinsson AP, Breder CD, Swanink R, Marcus R, McQuade R, et al.

- A randomized, double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole for the treatment of psychosis in nursing home patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008 Jul;16(7):537-50.
20. Suzuki H, Gen K, Inoue Y, Hibino H, Mikami A, Matsumoto H, et al. The influence of switching from risperidone to paliperidone on the extrapyramidal symptoms and cognitive function in elderly patients with schizophrenia: A preliminary open-label trial. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2014 Jan;18(1):58-62
 21. Suzuki H, Gen K, Otomo M, Inoue Y, Hibino H, Mikami A, et al. Study of the efficacy and safety of switching from risperidone to paliperidone in elderly patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013 Feb;67(2):76-82. doi: 10.1111/pcn.12026.
 22. Suzuki H, Gen K, Otomo M, Inoue Y, Hibino H, Mikami A, Matsumoto H, Mikami K. Relationship between the plasma concentration of paliperidone and the clinical and drug-induced extrapyramidal symptoms in elderly patients with schizophrenia.
 23. Suzuki Y, Fukui N, Watanabe J, Ono S, Sugai T, Tsuneyama N, et al. QT prolongation of the antipsychotic risperidone is predominantly related to its 9-hydroxy metabolite paliperidone. *Hum Psychopharmacol*. 2012 Jan;27(1):39-42. doi: 10.1002/hup.1258. Epub 2011 Dec 5.
 24. Bishara D, Taylor D. Adverse effects of clozapine in older patients: epidemiology, prevention and management. *Drugs Aging*. 2014 Jan;31(1):11-20. doi: 10.1007/s40266-013-0144-2. Review.
 25. Sikirica S, Marino M, Gagne JJ, De Palma R, Maio V. Risk of death associated with the use of conventional vs. atypical antipsychotic medications: evaluating the use of the Emilia-Romagna Region database for pharmacoepidemiological studies. *J Clin Pharm Ther*. 2014 Feb;39(1):38-44. doi: 10.1111/jcpt.12099. Epub 2013 Sep 16.
 26. Vasilyeva I, Biscontri RG, Enns MW, Metge CJ, Alessi-Severini S. Adverse events in elderly users of antipsychotic pharmacotherapy in the province of Manitoba: a retrospective cohort study. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Feb;33(1):24-30. doi: 10.1097/JCP.0b013e31827934a4.
 27. Gerhard T, Huybrechts K, Olfson M, Schneeweiss S, Bobo WV, Doraiswamy PM, et al. Comparative mortality risks of antipsychotic medications in community-dwelling older adults. *Br J Psychiatry*. 2014 Jul;205(1):44-51. doi: 10.1192/bjp.bp.112.122499. Epub 2013 Aug 8.
 28. Zheng L, Mack WJ, Dagerman KS, Hsiao JK, Lebowitz BD, Lyketsos CG, et al. Metabolic changes associated with second-generation antipsychotic use in Alzheimer's disease patients: the CATIE-AD study. *Am J Psychiatry*. 2009 May;166(5):583-90.
 29. Langballe EM, Engdahl B, Nordeng H, Ballard C, Aarsland D, Selbæk G. Short- and long-term mortality risk associated with the use of antipsychotics among 26,940

- dementia outpatients: a population-based study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014 Apr;22(4):321-31. doi: 10.1016/j.jagp.2013.06.007. Epub 2013 Sep 7.
30. 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 Jan;169(1):71-79.
 31. Lopez OL, Becker JT, Chang YF, Sweet RA, Aizenstein H, Snitz B, et al. The long-term effects of conventional and atypical antipsychotics in patients with probable Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 2013 Sep;170(9):1051-8. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12081046.
 32. Rochon PA, Gruneir A, Gill SS, Wu W, Fischer HD, Bronskill SE, et al. Older men with dementia are at greater risk than women of serious events after initiating antipsychotic therapy. *J Am Geriatr Soc*. 2013 Jan;61(1):55-61. doi: 10.1111/jgs.12061. Epub 2013 Jan 10.
 33. Weeke P, Jensen A, Folke F, Gislason GH, Olesen JB, Fosbøl EL, et al. Antipsychotics and associated risk of out-of-hospital cardiac arrest. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Oct;96(4):490-7. doi: 10.1038/clpt.2014.139. Epub 2014 Jun 24.
 34. Lin ST, Chen CC, Tsang HY, Lee CS, Yang P, Cheng KD, et al. Association between antipsychotic use and risk of acute myocardial infarction: a nationwide case-crossover study. *Circulation*. 2014 Jul 15;130(3):235-43. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.008779. Epub 2014 May 16.
 35. Mundet-Tudurí X, Iglesias-Rodal M, Olmos-Domínguez C, Bernard-Antoranz ML, Fernández-San Martín MI, Amado-Guirado E. Cardiovascular risk factors in chronic treatment with antipsychotic agents used in primary care. *Rev Neurol*. 2013 Dec 1;57(11):495-503.
 36. Franchi C, Sequi M, Tettamanti M, Bonometti F, Nobili A, Fortino I, et al. Antipsychotics prescription and cerebrovascular events in Italian older persons. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Aug;33(4):542-5. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182968fda.
 37. Shin JY, Choi NK, Jung SY, Lee J, Kwon JS, Park BJ. Risk of ischemic stroke with the use of risperidone, quetiapine and olanzapine in elderly patients: a population-based, case-crossover study. *J Psychopharmacol*. 2013 Jul;27(7):638-44. doi: 10.1177/0269881113482530. Epub 2013 Mar 27.
 38. Liu ME, Tsai SJ, Chang WC, Hsu CH, Lu T, Hung KS, et al. Population-based 5-year follow-up study in Taiwan of dementia and risk of stroke. *PLoS One*. 2013 Apr 23;8(4):e61771. doi: 10.1371/journal.pone.0061771. Print 2013.
 39. Schmedt N, Garbe E. Antipsychotic drug use and the risk of venous thromboembolism in elderly patients with dementia. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Dec;33(6):753-8. doi: 10.1097/JCP.0b013e3182a412d5.
 40. Wu CS, Lin CC, Chang CM, Wu KY, Liang HY, Huang YW, Tsai HJ. Antipsychotic treatment and the occurrence of venous thromboembolism: a 10-year nation-

- wide registry study. *J Clin Psychiatry*. 2013 Sep;74(9):918-24. doi: 10.4088/JCP.12m08117.
41. Guenette MD, Chintoh A, Remington G, Hahn M. Atypical antipsychotic-induced metabolic disturbances in the elderly. *Drugs Aging*. 2014 Mar;31(3):159-84. doi: 10.1007/s40266-014-0152-x. Review.
 42. Atti AR, Ferrari Gozzi B, Zuliani G, Bernabei V, Scudellari P, Berardi D, et al. A systematic review of metabolic side effects related to the use of antipsychotic drugs in dementia. *Int Psychogeriatr*. 2014 Jan;26(1):19-37. doi: 10.1017/S1041610213001658. Epub 2013 Oct 9. Review.
 43. Vasilyeva I, Biscontri RG, Enns MW, Metge CJ, Alessi-Severini S. Movement disorders in elderly users of risperidone and first generation antipsychotic agents: a Canadian population-based study. *PLoS One*. 2013 May 16;8(5):e64217. doi: 10.1371/journal.pone.0064217. Print 2013.
 44. Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Ramsay EN, Barratt JD, Roughead EE. Multiple anticholinergic medication use and risk of hospital admission for confusion or dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2014 Oct;62(10):1916-22. doi: 10.1111/jgs.13054. Epub 2014 Oct 3.
 45. Yoon HJ, Park KM, Choi WJ, Choi SH, Park JY, Kim JJ, et al. Efficacy and safety of haloperidol versus atypical antipsychotic medications in the treatment of delirium. *BMC Psychiatry*. 2013 Sep 30;13:240.
 46. Straker DA, Shapiro PA, Muskin PR. Aripiprazole in the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 2006 Sep-Oct;47(5):385-91.
 47. Teslyar P, Stock VM, Wilk CM, Camsari U, Ehrenreich MJ, Himelhoch S. Prophylaxis with antipsychotic medication reduces the risk of post-operative delirium in elderly patients: a meta-analysis. *Psychosomatics*. 2013 Mar-Apr;54(2):124-31. doi: 10.1016/j.psych.2012.12.004. Epub 2013 Feb 4. Review.
 48. Gilmore ML, Wolfe DJ. Antipsychotic prophylaxis in surgical patients modestly decreases delirium incidence--but not duration--in high-incidence samples: a meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013 Jul-Aug;35(4):370-5. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2012.12.009. Epub 2013 Jan 23.
 49. Mishara AL, Goldberg TE. A meta-analysis and critical review of effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biol Psychiatry*. 2004 May 15;55(10):1013-1022.
 50. Friedman JH, Berman RM, Goetz CG, Factor SA, Ondo WG, Wojcieszek J, et al. Open-label flexible-dose pilot study to evaluate the safety and tolerability of aripiprazole in patients with psychosis associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Dec;21(12):2078-81.
 51. Rigler SK, Shireman TI, Cook-Wiens GJ, Ellerbeck EF, Whittle JC, Mehr DR, Mahnken JD. Fracture risk in nursing home residents initiating antipsychotic medications. *J Am Geriatr Soc*.

2013 May;61(5):715-22. doi: 10.1111/jgs.12216. Epub 2013 Apr 16.

52. Echt MA, Samelson EJ, Hannan MT, Dufour AB, Berry SD. Psychotropic drug initiation or increased dosage and the acute risk of falls: a prospective cohort study of nursing home residents. *BMC Geriatr.* 2013 Feb 22;13:19. doi: 10.1186/1471-2318-13-19.
53. Olazarán J, Valle D, Serra JA, Cano P, Muñiz R. Psychotropic medications and falls in nursing homes: a cross-sectional study. *J Am Med Dir Assoc.* 2013 Mar;14(3):213-7.
54. Aparasu RR, Chatterjee S, Chen H. Risk of pneumonia in elderly nursing home residents using typical versus atypical antipsychotics. *Ann Pharmacother.* 2013 Apr;47(4):464-74. doi: 10.1345/aph.1R510. Epub 2013 Apr 2.