

Tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia

Sumario

- 1 Síntomas conductuales y psicológicos de la demencia. 2 Tratamiento. 3 Antipsicóticos atípicos en el control de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia: análisis de eficacia y seguridad. 4 Posición de las agencias reguladoras. 5 Conclusiones/ recomendaciones.

Presentación

La demencia es un síndrome adquirido que se caracteriza por un deterioro global de las funciones cognitivas, sin alteración del nivel de conciencia. Existen diferentes tipos de demencia, siendo la de mayor prevalencia (50-60%) la Enfermedad de Alzheimer (EA), siguiéndole en importancia la demencia de origen vascular (15-30%). Además del deterioro cognitivo, que afecta entre el 50-90% de los pacientes -en función del tipo de demencia y de la severidad de su enfermedad- se asocian alteraciones emocionales, motivacionales y de personalidad. Estas alteraciones no cognitivas se conocen como síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (SCPD) o síntomas neuropsiquiátricos e incluyen agresión física y verbal, agitación, síntomas psicóticos (alucinaciones e ilusiones), alteraciones del sueño, etc. En algunas situaciones ocasionan más problemas que los síntomas de amnesia, reducen de manera sustancial la calidad de vida, tanto de los pacientes como de los cuidadores, y con frecuencia determinan la necesidad de la institucionalización del paciente.

Previo a establecer el diagnóstico de demencia hay que descartar que no se trate de delirio o cuadro confusional agudo. Las causas del delirio son múltiples, algunas de ellas graves, pero incluso las banales como infecciones, problemas cardiopulmonares y neurológicos, algunos fármacos, etc. pueden desencadenarlo en un paciente anciano, debilitado y con pluripatología.

El manejo de los SCPD no está totalmente establecido y engloba varias estrategias tanto farmacológicas como no farmacológicas. La eficacia de los fármacos en el control de dichos síntomas es limitada. Los antipsicóticos se consideran la terapia de elección, aunque la evidencia es escasa y apenas se dispone de estudios de eficacia comparativa entre distintos fármacos. La aparición de efectos adversos extrapiramidales ha sido una limitación importante de este grupo de fármacos. Los más nuevos, conocidos como antipsicóticos atípicos (AA) parecen tener menos efectos adversos extrapiramidales en pacientes con esquizofrenia, sin embargo, no se puede afirmar que el perfil de seguridad de AA sea mejor que el de los convencionales en pacientes con demencia. Los AA no están exentos de problemas: diversos organismos reguladores como la AEMPS, FDA y EMEA, han publicado varias alertas de seguridad que advierten del posible riesgo de enfermedad cerebrovascular asociado al uso de risperidona en pacientes con demencia. Esto ha provocado que se establezca el visado de inspección para su prescripción a los mayores de 75 años con demencia. Un estudio del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC) ha comprobado que existe un alto porcentaje de pacientes (alrededor del 40%) a los que se les prescriben estos medicamentos de forma incorrecta, especialmente a los mayores de 65 años.

Resumen

- Los **síntomas conductuales y psicológicos son frecuentes en pacientes con demencia** y suponen un problema importante, tanto a pacientes como a cuidadores. No existe una escala de referencia para evaluar estos síntomas, por lo que los estudios de eficacia utilizan diferentes escalas (BEHAVE-AD, CMAI, CGI, etc.) que valoran comportamientos agresivos y en algunos casos también los no agresivos.
- Ante la presencia de trastornos del comportamiento en el curso de una demencia, **el primer aspecto a estudiar es la causa de los mismos**; problemas orgánicos, yatrogenia de los psicofármacos, etc.
- **El primer escalón de tratamiento es el manejo no farmacológico** basado en actividades que fomentan el desarrollo, la interacción social y la relajación: escuchar música, recibir masajes, terapia con animales, etc.
- **Cuando las medidas no farmacológicas no sean suficientes, se debe añadir tratamiento farmacológico.** Los fármacos que se han ensayado son: antipsicóticos, inhibidores de la colinesterasa, antidepresivos, benzodiazepinas y otros. Aunque no existen estudios comparativos entre ellos, parece que **la mejor opción son los antipsicóticos.**
- **Risperidona y olanzapina son los AA que han demostrado cierta eficacia** en el control de los SCPD, en estudios de corta duración controlados con placebo. Actualmente, **risperidona es el único con indicación autorizada** para el tratamiento de estos síntomas asociados a demencia.
- Se ha observado un **aumento (hasta tres veces) de reacciones adversas graves** (accidente cerebrovascular) asociadas al tratamiento con **risperidona** en pacientes mayores con demencia en comparación con placebo. Esto ha motivado diversas alertas de seguridad y el establecimiento de visado de inspección previo a la dispensación en mayores de 75 años.
- **El balance beneficio-riesgo de los fármacos utilizados en los SCPD es discutible.** Por ello, se deben **seleccionar cuidadosamente los pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento farmacológico, y en estos casos, realizar un adecuado seguimiento de la eficacia y seguridad y retirar el tratamiento lo antes posible.**

1 Síntomas conductuales y Psicológicos de la demencia

Los SCPD son un conjunto de manifestaciones no cognitivas que incluyen agresión física y verbal, agitación, síntomas psicóticos (alucinaciones e ilusiones) alteraciones del sueño y distracciones. Estos síntomas son muy comunes, algunos están presentes en un 61-92% de los pacientes con demencia, y su prevalencia aumenta con la severidad de la enfermedad. Pueden ocasionar más problemas que los síntomas de amnesia propios de la enfermedad y reducen de manera sustancial la calidad de vida tanto de los pacientes como de los cuidadores^{1,2}. La agresión se considera el síntoma no cognitivo más grave, y es en el que se centra esta revisión.

Hay diversos factores que pueden contribuir al empeoramiento o aparición de dichos síntomas:

- Relacionados con el paciente: incontinencia, diarrea, efectos de la medicación, hambre, tristeza, etc
- Relacionados con la comunicación: poca comunicación verbal, lenguaje confuso, etc
- Relacionados con el medio: demasiado ruido, distracciones, decoración recargada, etc

En general, la eficacia de las distintas estrategias utilizadas en el tratamiento de los SCPD se valora mediante diferentes test o escalas:

- **BEHAVE-AD** (Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale): instrumento de amplia utilización para la valoración de cam-

bios de conducta en pacientes con demencia. Proporciona una puntuación global de la **sintomatología no cognitiva**. Consta de dos subescalas, una que valora los cambios psiquiátricos (alucinaciones, ideas paranoides, etc) y la subescala de agresividad³. Es uno de los instrumentos pioneros que se utilizaron en la valoración de síntomas en pacientes con demencia tipo Alzheimer⁴.

- **NPI** (Neuropsychiatric Inventory): es el instrumento por excelencia utilizado en la mayoría de los ensayos clínicos en pacientes **no institucionalizados**. El familiar o cuidador es quien recoge la información⁴.
- **NPI-NH**: adaptación del test NPI al entorno de las **residencias**. El personal del centro es quien hace la valoración.
- **CMAI** (Cohen-Mansfield Agitation Inventory): valora **síntomas conductuales**. Cuantifica la **prevalencia y el tipo de agitación** en el paciente, aunque no contempla otros síntomas psiquiátricos. Esta escala tiene dos subescalas: una que valora los cambios físicos y verbales agresivos (pegar, chillar, etc.) y otra que se refiere a cambios físicos y verbales no agresivos (vagabundear, gruñir, etc.)^{4,5}.
- **CGI-S y CGI-C** (Clinical Global Impression of Severity or Change): Valora los **síntomas conductuales**.

2 Tratamiento

Tratamiento no farmacológico

El manejo de los SCPD debe comenzar siempre con una valoración de las causas médicas (dolor, delirio, etc) y ambientales que pueden originar dichos síntomas. Tras esta valoración, si el problema persiste se debe instaurar un tratamiento no farmacológico⁷.

El manejo no farmacológico debe ser el pilar del tratamiento. Un estudio reciente ha demostrado que en algunas situaciones (pacientes con

problemas conductuales), esta opción puede resultar tan eficaz como el tratamiento farmacológico, y está exento de los efectos adversos propios del uso de medicamentos^{8,9}.

En la actualidad este tipo de pacientes están polimedcados, ya que las estrategias no farmacológicas en muchos casos suponen un tiempo de dedicación para los cuidadores o familiares, del que a veces no se dispone.

ESTRATEGIAS NO FARMACOLÓGICAS UTILIZADAS EN EL CONTROL DE LOS SCPD

- Formación a los cuidadores (tanto profesionales como familiares)^{7,9}
- Periodos cortos y estructurados de interacción social: actividad, ejercicio, música y uso de videos familiares.⁹
- Control sobre la intensidad de la luz y del ruido, evitar déficits sensoriales, simplificar la decoración.¹⁰
- Contacto social real o simulado (terapia con animales domésticos, videos...).
- Actividades (paseo o juego), actuaciones que fomenten la estimulación (mirarse al espejo).
- Aromaterapia (tres estudios controlados con placebo han demostrado la eficacia de la aromaterapia)¹.
- Masaje (un estudio aleatorizado con 73 pacientes demostró que diferentes métodos de baño con masaje final reducían la agitación y agresión, en comparación con aquellos a los que sólo se les duchaba)¹.
- Orientación del paciente en cuanto a tiempo, espacio y personas que le rodean.
- Terapia de reminiscencia (hacer que los pacientes recuerden experiencias pasadas), terapia de validación, aceptar la percepción de realidad de los pacientes¹¹.

Tratamiento farmacológico

Segunda línea en el tratamiento, iniciándose tras el fracaso del tratamiento no farmacológico.

MEDIDAS GENERALES A TENER EN CUENTA AL INICIAR UN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO¹⁰

- Retirar todos los fármacos que no sean imprescindibles.
- Iniciar el tratamiento con dosis pequeñas.
- Aumentar la dosis gradualmente.
- Dejar un periodo de lavado entre dos tratamientos diferentes.
- No dejar instaurado un tratamiento sin evaluar periódicamente su posible retirada.
- Desaconsejar la automedicación.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS SCPD Y EVIDENCIA CLÍNICA DE SU USO:

Antipsicóticos típicos (AT): no hay evidencia clara de su utilidad. No se detectaron diferencias entre ellos en cuanto a eficacia, salvo un ligero beneficio observado con el haloperidol a dosis entre 1,2-3,5 mg/día en el control de la agresividad⁷. Un estudio comparó el tratamiento con haloperidol, trazodona (antidepresivo) o manejo no farmacológico (modificaciones del comportamiento) vs placebo y no se detectaron diferencias en la agitación entre los grupos⁸.

Antipsicóticos atípicos (AA): 4 de los 7 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) realizados con AA demostraron un beneficio en el control de los SCPD (ver apartado 3)⁷.

Antidepresivos: el citalopram es el único antidepresivo que ha demostrado reducir la agitación e inestabilidad, pero su eficacia es muy limitada: la mitad de los pacientes, tanto en el grupo tratado como en el placebo se retiraron del estudio anticipadamente por falta de eficacia. La sertralina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la depresión en pacientes con demencia pero no en el control del paciente agitado⁷.

Estabilizadores del humor: ninguno de los ensayos que han valorado el valproico y la carbamazepina ha encontrado resultados favorables al tratamiento, por lo que no se recomienda su utilización.

Inhibidores de la colinesterasa: los resultados de un reciente metaanálisis mostraron cierta eficacia, pero fue debida principalmente a un ensayo con metrifonato, que no está aprobado por la FDA ni por la Agencia en España. Una revisión de galantamina encontró dos ensayos que valoraban la eficacia medida con la escala NPI. Los resultados entre diferentes dosis ensayadas no eran coherentes y en algunos casos no se demostró eficacia frente placebo.

Benzodiazepinas (BZD): no hay evidencia a partir de ensayos clínicos (EC) controlados con placebo que sostenga el uso de BZD en el manejo de la agitación⁹.

3 Antipsicóticos atípicos en el control de los SCPD: análisis de eficacia y seguridad

Los antipsicóticos, también llamados neurolepticos, son un grupo de medicamentos de naturaleza química muy heterogénea pero con un mecanismo de acción común. Actúan fundamentalmente por bloqueo de los receptores dopaminérgicos cerebrales. Los AA, comercializados más recientemente, tienen un doble mecanismo de acción: bloqueo de los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos. En pacientes con esquizofrenia causan menos síntomas extrapiramidales (parkinsonismo y discinesia) que los AT, aunque la tolerancia global es similar¹². Dentro de este grupo están la **clozapina**, **risperidona**, **olanzapina**, **quetiapina**, **ziprasidona**, **serintindol** y **aripiprazol**.

Varios ensayos, metaanálisis y análisis de estudios mostrados en la tabla 1 han valorado la eficacia de los AA en el control de los SCPD:

ANÁLISIS GENERAL

Hay varias cuestiones metodológicas en los estudios que valoran tratamientos para los SCPD que limitan la interpretación de los datos:

- **No se dispone de datos de eficacia a largo plazo.** Los ensayos clínicos publicados tienen una **duración limitada** (la mayoría 12 semanas de media).
- **No está claro el concepto de mejora clínicamente significativa** de los SCPD: no todas las diferencias estadísticamente significativas tienen relevancia clínica.
- Las **variables** de medida en la mayoría de los estudios son **escalas que miden impresiones** del paciente y cuidador, un tanto **subjetivas**¹³.
- Hay **heterogeneidad** en los estudios en cuanto a la **definición de la variable principal**; unos valoran cambios medios en las escalas a lo largo del tiempo y otros evalúan el porcentaje de pacientes que alcanzan una determinada mejoría. Por otro lado, **la ausencia de una escala de referencia dificulta la valoración de los resultados**, principalmente cuando son diferentes en función de la escala utilizada⁷.
- En uno de los estudios³, el criterio de valoración de la variable principal se establece en un **análisis post hoc**.
- Hay **heterogeneidad en los resultados**: unos favorables y otros desfavorables al tratamiento y por lo tanto es **difícil establecer conclusiones claras respecto a eficacia**.
- Se han realizado múltiples estudios que comparan AA con placebo y con AT en pacientes jóvenes con esquizofrenia, pero los resultados de dichos estudios no se pueden extrapolar a la población anciana con demencia. En esta población, **la evidencia es limitada**; hay **pocos estudios que comparen la eficacia de AA y AT**^{6,14,15}, y de los realizados, la mayoría son controlados con placebo.

EFICACIA

- **Risperidona y olanzapina son los únicos AA que han demostrado ser eficaces** en el control de los SCPD, pero el único con la **indicación autorizada es la risperidona**.
- **Risperidona ha demostrado ser mejor que placebo** en la valoración de la **escala BEHAVE y CMAI** en dos ensayos clínicos^{5,3}, sin embargo, **en otro estudio⁶ no se observaron diferencias** en el porcentaje de pacientes que consiguen reducir un 30% la valoración de la escala BEHAVE-AD con el tratamiento. En general, la mejoría se produce en las primeras 4 semanas del tratamiento, y luego se mantiene estable. En un estudio⁵, a las 12 semanas ya no se observaron diferencias entre ambos grupos.
- **Olanzapina ha demostrado ser superior a placebo** en el control de los SCPD medido por la escala **NPI/NH** en un estudio¹⁶.
- **Quetiapina no ha demostrado ser eficaz** en el tratamiento de SCPD¹⁷.
- **Aripiprazol no ha demostrado producir una mejoría clara en los SCPD**¹⁸.
- El estudio de mayor duración¹⁷ (36 semanas), mostró una **elevada tasa de abandonos** (82% al final del estudio), similar en los grupos tratados con olanzapina, risperidona, quetiapina y en el grupo placebo. En cuanto a los motivos de retirada, la falta de eficacia fue más frecuente

en el grupo placebo que en risperidona y olanzapina. Sin embargo, la retirada por efectos adversos fue más frecuente en los grupos tratados. Los autores concluyen que **las ventajas del tratamiento se ven contrarrestadas con los efectos adversos del mismo**.

- El único estudio diseñado para valorar eficacia comparativa entre las distintas clases de antipsicóticos¹⁴, **no mostró diferencias en las escalas BEHAVE-AD y CMAI entre haloperidol y risperidona**. En un análisis post hoc, risperidona fue superior a haloperidol en las subescalas de agresividad BEHAVE-AD y CMAI⁶.

DOSIS

Aunque **no se han realizado estudios con diseño adecuado para comparar diferentes dosis de antipsicóticos**, a la vista de los resultados se puede concluir lo siguiente:

- **La dosis óptima para risperidona**, teniendo en cuenta eficacia y seguridad **en pacientes mayores con demencia es 1 mg diario**³. Los estudios que han realizado ajuste de dosis han empleado dosis medias de risperidona entre 0,95 y 1,1 mg diarios^{5,6}. La dosis de 0,5 mg no fue diferente de placebo en la escala BEHAVE³.
- La **dosis de mantenimiento adecuada para olanzapina** podría fijarse en **5 mg**, con posibilidad de aumentar a 10 mg en caso necesario. Llama la atención que respecto a placebo, la dosis de 5 mg fue más eficaz que la de 10 mg. Dosis superiores a 10 mg no han demostrado ser superiores a placebo, por lo que no se deben utilizar¹⁶. Se recuerda que olanzapina no está autorizado para el tratamiento de los SCPD.

SEGURIDAD

- El tratamiento con risperidona se ha asociado con un **aumento de efectos adversos graves** en comparación con placebo (16,8% vs 8,8%)⁵.
- Resultó preocupante el aumento de **eventos cerebrovasculares asociados** al uso de antipsicóticos. La incidencia fue muy superior en los pacientes tratados con **risperidona** en comparación con los que recibían placebo en distintos estudios: (9% vs 1,8%)⁵, (3,3% vs 1,1%)⁷ y (4% vs 2%)¹⁹. El análisis conjunto de 5 estudios con **olanzapina** mostró una mayor incidencia de eventos cerebrovasculares en el grupo tratado frente a placebo: 1,3% vs 0,4%, p=0.024^{7,20}.
- En general, el tratamiento con antipsicóticos se asocia con un **aumento de síntomas extrapiramidales (SEP)**. En el caso de risperidona hay discrepancia en los resultados de los estudios; un estudio confirma esta asociación⁵, y en otro ensayo no se detectaron diferencias con el placebo⁶. La aparición de SEP se ha observado principalmente con dosis altas de risperidona (2mg)^{3,5}. No se han detectado diferencias en la incidencia de SEP entre olanzapina y placebo en los estudios de corta duración, (6 y 10 semanas)^{16,21}, pero si en el de mayor duración (36 semanas).
- El uso de **AA** (risperidona y olanzapina) se asocia con **efectos adversos metabólicos** (aumento de peso)^{17,20}.
- La **seguridad a largo plazo** de los AA en pacientes con demencia **no está establecida**.
- Los ensayos clínicos que comparan **AA frente a AT**^{6,14} en pacientes con demencia tienen una duración limitada y no detectaron diferencias en eventos cerebrovasculares. En un estudio de cohortes basado en una gran población de adultos¹⁵ **no se encontraron diferencias** en los **ingresos hospitalarios por ictus** entre ambos grupos. Los **SEP fueron más frecuentes**^{6,14} y **más severos**⁶ en el grupo de **haloperidol** en comparación con risperidona.
- A partir de las reacciones adversas graves asociadas a risperidona detectadas en los estudios de farmacovigilancia, se realizó un **metaanálisis**²² en el que se observó un **aumento de la mortalidad en los pacientes tratados con AA** en comparación con placebo, OR=1,54 (1,06-2,23).

5 Conclusiones/recomendaciones

SACYLITE

- El **manejo de los SCPD** en pacientes mayores con demencia requiere un **abordaje global**; evaluación de los factores que pueden desencadenar su aparición, formación a los cuidadores, tanto familiares como profesionales, tratamiento farmacológico y no farmacológico, etc.
- El **tratamiento no farmacológico**: (control de los factores ambientales (luz, ruido, etc), adaptación social, terapia con animales, escuchar música, etc.) es la primera opción de tratamiento y **ha demostrado ser eficaz en algunos pacientes**.
- El uso de **fármacos** para el tratamiento de los SCPD está asociado a efectos adversos, en algunos casos graves. Por ello, debe valorarse el **balance beneficio-riesgo** del mismo antes de iniciarlo.
- En el caso de que se **requiera tratamiento farmacológico**, los **antipsicóticos** son los fármacos de elección en el control de los SCPD, aunque su eficacia es limitada.
- En pacientes con demencia los datos de **eficacia y seguridad comparativa entre los distintos tipos de antipsicóticos, son escasos e insuficientes para extraer conclusiones**. Parece que los AA están asociados con menos efectos extrapiramidales y de menor gravedad.
- La **evidencia de eficacia y seguridad de los AA en el control de los SCPD es limitada**; se reduce a pocos estudios, la mayoría controlados con placebo y de corta duración. Por otro lado, los resultados de los estudios no son homogéneos, las escalas de medida utilizadas son diferentes, y no existe una escala de referencia.
- Los AA evaluados en el control de los SCPD son **risperidona, olanzapina, quetiapina y aripiprazol**. Risperidona es el **único AA autorizado para el control de los SCPD**.
- La **eficacia que han demostrado los AA en los estudios es escasa**. La tasa de abandono de tratamiento por ineficacia o por efectos adversos es muy elevada.
- Se ha observado un **aumento de mortalidad y de eventos adversos cerebrovasculares en los pacientes adultos con demencia** en tratamiento con **risperidona** en comparación con placebo; esto ha originado diversas alertas y la modificación de la ficha técnica incluyendo restricciones de la indicación y ciertas precauciones.

DIVERSAS SOCIEDADES²⁷

- Se deben **eliminar otras causas** de SCPD, como enfermedad, dolor, alteraciones ambientales, etc.
- La primera opción de tratamiento debe ser el **tratamiento no farmacológico** dirigido por personal entrenado, salvo en pacientes psicóticos o peligrosos.
- Los **antipsicóticos** se deben emplear para controlar la agitación, la agresión física, alucinaciones, ilusiones y síntomas severos del comportamiento.
- La **elección** del antipsicótico depende más del perfil de **efectos adversos** que de la eficacia.
- Se recomienda un **periodo de evaluación de 12 semanas**. Si tras 4-6 semanas de tratamiento no se observa mejoría, se recomienda cambiar a otro fármaco.
- Una vez instaurado un tratamiento farmacológico para los SCPD, **cada 6 meses**, como máximo, se debe **reevaluar** para ajustar dosis o retirarlo.
- Los **cuidadores** deben recibir **educación** sobre EA para reducir el uso innecesario de medicación antipsicótica.

Las medidas no farmacológicas y la formación a los cuidadores son los pilares del tratamiento de los SCPD, y sólo en caso de ineficacia se debe recurrir al tratamiento farmacológico.

Risperidona es el único AA autorizado en esta indicación. Su eficacia es escasa y el uso se ha asociado con un aumento de la mortalidad y de eventos adversos graves en pacientes ancianos con demencia.

En caso de ser necesario el tratamiento farmacológico, se debe valorar la eficacia y seguridad y retirarlo lo antes posible.

Agradecimientos: Sonsoles García Rodicio (Farmacéutica del Hospital Río Hortega)

Bibliografía

1. PressD, Alexander M. Treatment of behavioural symptoms related to dementia. UpToDate. 2006.
2. Lee PE, Gill SS, Freedman M et al. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ*. 2004;329:75-9.
3. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, et al. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:107-15.
4. Boada M, Tarraga L, Modinos G, et al. Behavioral pathology in alzheimer's disease rating scale (BEHAVE-AD) validación española. *Neurología*. 2006;21:19-25.
5. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, et al. A randomised placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:134-43.
6. De Deyn P, Rabheru K, Rasmussen A, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology*. 1999;53:946-55.
7. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. A review of evidence. *JAMA*. 2005;293:596-608.
8. Teri L, Logsdon RG, Peskind E, et al. Treatment of agitation in AD: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology*. 2000;55:1271-8.
9. Howard R, Ballard C, O'Brian J, et al. Guidelines for the management of agitation in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:714-7.
10. Rivilla L. Diagnóstico y tratamiento de la agitación en ancianos con demencia. Servicio de Salud de Castilla la Mancha. SESCAM: Disponible en <http://secam.jccm.es/web/farmacologia/home.jsp>
11. Risperidone for behavioural disturbances in dementia. RADAR NPS. Abril 2005.
12. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, et al. Atypical antipsychotic in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*. 2000;321:1371-6.
13. Antipsicóticos atípicos: ¿ventajas frente a los convencionales?. Boletín Terapéutico Andaluz. CADIME. 2002. Disponible en www.easp.es/cadime
14. Chan W, Lam LC, Choy CN, et al. A double-blind randomised comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioural and psychological symptoms in Chinese dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:1156-62.
15. Gill S, Rochon P, Herrmann N, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2005;330:445-8.
16. Street JS, Clarck WS, Gannon KS, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioural symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities; a double-blind randomised placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:968-76.
17. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with alzheimer disease. *N Engl J Med*. 2006;355:1525-38.
18. De Deyn P, Jeste DV, Swanink R, et al. Aripiprazole for the treatment of psychosis in patients with alzheimer's disease. A randomised, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25:463-7.
19. Wooltorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ*. 2002;167:1269-70.
20. Wooltorton E. Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ*. 2004;170:1395.
21. De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances inpatients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19:115-26.
22. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294:1934-43.
23. Risperidona. Ficha técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=dDetalleForm>
24. AEMPS: Nota Informativa 2004/03. 9 de Marzo del 2004. 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.
25. AEMPS: Nota Informativa 2004/04. 10 de Mayo del 2004. Risperidona: riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia. Restricción de las condiciones de uso.
26. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Resolución por la que se establecen las condiciones específicas de prescripción y dispensación en el ámbito del SNS para los fármacos incluidos en el grupo de antipsicóticos atípicos. 2005.
27. Beier MT. Pharmacotherapy for behavioral and psychological symptoms of dementia in the elderly. *Am J Health Syst Pharm*. 2007;64:59-67.



Comité de Redacción: Judit Ceruelo Bermejo, Rosa Miranda Hidalgo, Alejandra García Ortiz

Comité Editorial: M^a Ángeles de Marino Gómez-Sandoval, Nieves Martín Sobrino, José María Pino Morales



Tabla 1: Estudios que valoran eficacia y/o seguridad de AA en el tratamiento de los SCPD.

Refer.	Descripción	Eficacia	Seguridad
Antipsicóticos atípicos vs placebo			
Brodaty⁵ 2003	<p>Ensayo clínico aleatorizado (ECA) doble ciego.</p> <p>Risperidona (dosis media 0,95 mg/día) vs placebo</p> <p>345 pacientes institucionalizados. Edad media 83 años.</p> <p>Duración: 12 semanas</p>	<p>VP*: escala CMAI, subescala de agresión; los cambios medios fueron mayores en el grupo de tratamiento, se observan a las 4 semanas y luego se mantienen estables. Al final del estudio (semana 12) la diferencia entre los grupos no fue significativa.</p> <p>VS*: escala CMAI, subescala de no agresión; no se encontraron diferencias en los cambios físicos, pero si en los cambios verbales a favor del grupo tratado frente a placebo. En cuanto a la escala BEHAVE-AD, los cambios medios fueron mayores en el grupo de risperidona. La valoración de la escala CGI, tanto por el investigador como por el cuidador indicó también una mayor mejoría para los tratados con risperidona.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Los eventos adversos serios (amenazan la vida, requieren hospitalización u originan incapacidad) fueron más frecuentes con risperidona que con placebo (16,8% vs 8,8%). - Mayor incidencia de eventos cerebrovasculares en el grupo risperidona que en el placebo: 9% vs 1,8% respectivamente. - El motivo principal de retirada fue la respuesta insuficiente en el grupo de placebo (19,4%) y la aparición de efectos adversos en los tratados con risperidona (13,2%). - El porcentaje de pacientes que sufrieron al menos un efecto adverso extrapiramidal fue mayor en el grupo tratado que en el placebo (23% vs 16%).
Katz² 1999	<p>ECA doble ciego.</p> <p>Risperidona a diferentes dosis (0,5 mg, 1 mg y 2 mg) vs placebo.</p> <p>625 pacientes con demencia (EA u otra) institucionalizados. Edad media 83 años.</p> <p>Duración: 12 semanas</p> <p>Limitación: los resultados principales de este estudio se basan en análisis post hoc.</p>	<p>VP: Cambios en la escala BEHAVE-AD. En un análisis post hoc se estableció el criterio de respondedores (reducción de al menos un 50% en escala BEHAVE-AD), y se observó un mayor porcentaje de ellos en los grupos de risperidona 1 mg y 2 mg que en el grupo placebo (45%, 50% y 33% respectivamente). En la subescala de agresividad en la semana 12, las tres dosis de risperidona fueron superiores al grupo placebo, sin embargo en la subescala de psicosis, sólo demostró mejoría la dosis de 2 mg. También se observó mejoría en la escala CMAI en los pacientes tratados en comparación con placebo.</p> <p>En otro análisis post hoc, se valoró la evolución en los pacientes violentos al inicio. En el grupo tratado, un mayor porcentaje mejoraron la valoración de la subescala de agresividad en comparación con el control.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se observaron diferencias en la severidad de parkinsonismo e hipocinesia (SEP) entre risperidona 2 mg y placebo, pero no con las dosis más bajas. - La aparición de efectos adversos como somnolencia, SEP y edema periférico fue proporcional a la dosis.
De Deyn⁶ 1999	<p>ECA doble ciego.</p> <p>Risperidona (dosis media 1,1 mg/día) y haloperidol (dosis media 1,2 mg/día) vs placebo.</p> <p>344 pacientes con demencia. Edad media 81 años</p> <p>Duración: 13 semanas</p> <p>Este estudio no está diseñado para comparar risperidona y haloperidol.</p>	<p>El objetivo es valorar la eficacia y seguridad de risperidona así como la seguridad de haloperidol, ambos, en comparación con placebo.</p> <p>VP: Los porcentajes de pacientes que experimentan una mejoría de al menos un 30% en la escala BEHAVE-AD en los grupos de risperidona, haloperidol y placebo fueron 54%, 63% y 47% respectivamente al final del tratamiento, diferencia no significativa entre risperidona y placebo.</p> <p>VS: Cambios medios desde el nivel basal en diferentes escalas (BEHAVE-AD, CMAI, CGI, etc) así como retiradas por ineficacia. Risperidona fue mejor que placebo en la subescala de agresividad CMAI, y mostró una mejora significativa en la escala BEHAVE-AD en la semana 12.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No se observaron diferencias significativas en la incidencia de SEP entre risperidona y placebo (15% vs 11%), pero sí entre haloperidol y placebo (22% vs 11%, p=0,023). - Tampoco se observaron diferencias significativas en la severidad de los SEP entre risperidona y placebo, pero sí se observó mayor severidad con haloperidol en comparación con risperidona. - La somnolencia fue más frecuente en los grupos de tratamiento que en el placebo. - Tasa de abandono: 35%. Los principales motivos fueron: falta de eficacia (44%) o efectos adversos (50%), sin observarse diferencias relevantes entre los grupos.
Street¹⁶ 2000	<p>ECA doble ciego.</p> <p>Olanzapina (5, 10 y 15 mg) vs placebo.</p> <p>206 pacientes con Alzheimer institucionalizados. Edad media: 82.8 años.</p> <p>Duración: 6 semanas</p>	<p>VP: cambios medios desde el nivel basal en las escalas NPI/NH para los síntomas centrales: agitación/agresión, alucinaciones, etc. El porcentaje de pacientes que mostraron una reducción superior al 50% en dicha escala fue mayor en los grupos de olanzapina 5 y 10 mg, no en el de 15 mg, frente al placebo.</p> <p>VS: cambios en las escalas NPI/NH en todos los síntomas: sólo se observaron diferencias entre la dosis de 5 mg y el placebo, no con 10 y 15 mg. Resulta curioso que en todas las valoraciones el mayor cambio respecto al nivel basal se observó con la dosis de 5 mg.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No se observaron diferencias significativas en la incidencia de SEP entre los grupos tratados y placebo. - Mayor incidencia de somnolencia y de anormalidad en la manera de andar en los grupos de olanzapina. - En general, la frecuencia de efectos adversos fue mayor con las dosis altas.
De Deyn²⁰ 2004 (abstract)	<p>ECA doble ciego.</p> <p>Olanzapina (1, 2,5, 5 y 7,5 mg/día) vs placebo.</p> <p>652 pacientes con demencia. Edad media 77 años. Duración: 10 semanas</p>	<p>En el análisis de las 10 semanas, no se encontraron diferencias en los cambios de escala NPI/NH entre los 5 grupos de tratamiento (4 dosis de olanzapina y placebo). En la última observación realizada, se detectó una mejoría en el grupo tratado con 7,5 mg diarios en dicha escala así como con la dosis de 2,5 mg en la escala CGI-C.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se observó una mayor incidencia de aumento de peso e incontinencia urinaria en los grupos tratados vs placebo. - No se detectaron diferencias en la incidencia de SEP entre los grupos tratados y el placebo.
Schneide¹⁷ 2006 CATIE-AD	<p>ECA doble ciego.</p> <p>Olanzapina, quetiapina y risperidona a dosis medias de 5,5, 56 y 1 mg diarias vs placebo.</p> <p>421 pacientes con Alzheimer no institucionalizados.</p> <p>Duración: 36 semanas</p>	<p>VP: tiempo hasta que se retira el tratamiento por cualquier razón: no se encontraron diferencias. Se observó un mayor porcentaje de pacientes que abandonaron el tratamiento por falta de eficacia en los grupos placebo y quetiapina en comparación con risperidona y olanzapina. Sin embargo, la tasa de retirada por efectos adversos fue mayor en los grupos de tratamiento en comparación con placebo.</p> <p>VS: No se observaron diferencias en la escala CGIC entre los distintos grupos de tratamiento en la semana 12.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Llama la atención la elevada tasa de abandonos: 63% a las 12 semanas del estudio, y 82% a las 36 semanas. - No se encontraron diferencias en la proporción de personas que sufrieron un evento adverso grave. - Mayor incidencia de reacciones como parkinsonismo o SEP, sedación, aumento de peso en los grupos tratados (olanzapina y risperidona) en comparación con placebo.
De Deyn¹⁸ 2005	<p>ECA doble ciego.</p> <p>Aripiprazol (dosis media 10 mg/día) vs placebo.</p> <p>208 pacientes con EA. Edad media 81,5 años. Duración: 10 semanas</p>	<p>VP: Cambios medios desde el nivel basal en la subescala de psicosis NPI. No se observaron diferencias entre los grupos.</p> <p>VS: Cambios medios en la escala total NPI, BPRS y CGI-S. Sólo se observó superioridad con aripiprazol en la escala BPRS, en el resto de medidas no se detectaron diferencias. Los abandonos por cualquier motivo fueron similares en ambos grupos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se observó una mayor incidencia de somnolencia en el grupo tratado (8% vs 1%) - 25 pacientes (9 en grupo placebo y 16 en aripiprazol) sufrieron un efecto adverso serio. - No se observaron diferencias en los SEP entre el grupo tratado y placebo.

Refer.	Descripción	Eficacia	Seguridad
Antipsicóticos atípicos y antipsicóticos típicos			
Chan¹⁴ 2001	ECA doble ciego. Evalúa la eficacia de risperidona (0,85 mg/día) y haloperidol (0,9 mg/día) (dosis medias de la última semana). 58 pacientes con demencia. Edad media 80 años. Duración: 12 semanas	Al final del estudio, se observó mejoría respecto al nivel basal de los SCPD en los grupos de risperidona y haloperidol , medido con la escala CMAI . Se observó también mejoría respecto al nivel basal en todos los ítems de la escala BEHAVE-AD para el grupo de risperidona. Sin embargo, el grupo de haloperidol, solo mostró mejoría significativa en la subescala de agresividad. No se observaron diferencias entre ambos grupos en dichas escalas.	- Empeoramiento de los SEP en los pacientes tratados con haloperidol respecto al nivel basal. - Al final del estudio (semana 12) se observó una mayor incidencia de SEP en el grupo de haloperidol en comparación con risperidona. - La mayoría de los pacientes en ambos grupos toleraron la medicación adecuadamente.
De Deyn⁶ 1999 (análisis post hoc)	Análisis post hoc del estudio descrito anteriormente ⁶ . Haloperidol vs risperidona y vs placebo.	Superioridad en la valoración de las subescalas de agresividad BEHAVE-AD y CMAI en el grupo de risperidona en comparación con haloperidol.	- SEP : más frecuentes y más severos con haloperidol que con risperidona (22% vs 15%).
Estudios de seguridad			
Schneider²¹ 2005	Metaanálisis de 15 ECA de AA vs placebo (9 de ellos no publicados). 3.353 pacientes con demencia, edad media 81 años, 70% mujeres. Duración media 10-12 semanas y máxima de 26.		Mortalidad : 3,5% vs 2,3%; OR=1,54 (1,06-2,23) (AA vs placebo) Retiradas de tratamiento por cualquier causa: OR= 1,07 (0,88-1,30) diferencias no significativas.
Gill¹⁵ 2005	Estudio de cohortes retrospectivas. 32.710 pacientes mayores de 65 años con demencia. Una cohorte se trata con AA (risperidona, olanzapina y quetiapina) y otra con AT (haloperidol, clorpromacina y otros). Duración media: 32,4 y 35,7 semanas respectivamente.		VP: admisión en un hospital por ictus isquémico : el riesgo de ictus en pacientes tratados con AA no fue diferente al de aquellos que recibieron AT: HR ajustado= 1,01 (0,81-1,26). El diseño de este estudio tiene ciertas limitaciones.

Los resultados de eficacia expresados en la tabla son significativos ($p < 0,05$), salvo que se exprese lo contrario. Todos los intervalos de confianza tienen un 95% de significación.

*VP: Variable principal. VS: Variable secundaria.

4 Posición de las agencias reguladoras

En la actualidad, **risperidona es el único antipsicótico autorizado para el tratamiento de los síntomas asociados a la demencia** Según Ficha Técnica²³, risperidona está indicado en el tratamiento sintomático de pacientes con demencia con marcados cuadros de agresividad graves (arrebatos verbales y violencia física) o síntomas psicóticos severos (delirios, alucinaciones) o tras-

tornos de la actividad (agitación y deambulación) que no respondan a medidas no farmacológicas, en los que se han descartado otras patologías.

Desde el año 2004, las Agencias de Evaluación de Medicamentos Española y Europea (AEMPS y EMEA) han publicado diversas notas de seguridad advirtiendo de los posibles problemas asociados al uso de antipsicóticos:

AEMPS 2004/03 (Marzo)²⁴: 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.

Los ensayos clínicos realizados en pacientes ancianos con trastornos psicóticos y de conducta asociados a demencia no han demostrado eficacia. Sin embargo, muestran que los pacientes en tratamiento con **olanzapina** presentan un **incremento de la mortalidad respecto a los tratados con placebo (3,5% vs 1,5%** respectivamente, $p=0,024$) **y un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular de casi tres veces (1,3% vs 0,4%** respectivamente, $p=0,043$).

La AEMPS, de acuerdo con la EMEA, considera necesario recordar que **olanzapina no está autorizada para el tratamiento de psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia** y por lo tanto no debe utilizarse en este grupo de pacientes, debiéndose proceder a revisar los tratamientos de los pacientes que estuvieran recibiendo olanzapina para esta indicación.

Respecto a **risperidona**, los ensayos clínicos sugieren también un **aumento del riesgo de accidente cerebrovascular** en pacientes tratados con risperidona respecto a los tratados con placebo, aunque no se aprecian diferencias estadísticamente significativas respecto a mortalidad.

AEMPS 2004/04 (Mayo)²⁵. Risperidona: riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia. Restricción de las condiciones de uso.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSHM) considera suficientemente probado que la risperidona aumenta el riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes ancianos con demencia. En otras poblaciones, en cambio, no se ha constatado este incremento de riesgo. Por ello, el CSMH concluye que el **balance beneficio-riesgo de risperidona en pacientes con demencia sólo es favorable en el tratamiento sintomático de episodios graves de agresividad o cuadros psicóticos severos que no respondan a otras medidas y para los que se hayan descartado otras etiologías manteniendo el tratamiento durante el menor tiempo posible.**

Medidas adoptadas:

- La **indicación** terapéutica de risperidona en pacientes con demencia queda restringida al **tratamiento sintomático de cuadros de agresividad graves o síntomas psicóticos severos que no respondan a medidas no farmacológicas**, en los que se han descartado otras etiologías.
- La necesidad de tratamiento con risperidona en pacientes con demencia debe de ser valorada por **médicos experimentados** en el diagnóstico, evaluación y manejo de estos pacientes.
- La **duración** del tratamiento en pacientes con demencia debe de ser **lo más corta posible**, siendo imprescindible valorar en cada visita la necesidad de continuar el tratamiento con risperidona.
- Se deberá vigilar aún más estrechamente a los pacientes con antecedentes de episodios isquémicos cerebrales.

AEMPS 12 de enero de 2005²⁶: Se informa sobre la Resolución que establece las condiciones específicas de prescripción y dispensación en el ámbito del SNS para los fármacos incluidos en el grupo de antipsicóticos atípicos.

Entre las medidas de actuación se recogen las siguientes:

- Establecimiento de **visado de inspección** previo a su dispensación con cargo al SNS, en el colectivo de mayores de 75 años, a partir de 1 de febrero de 2005.
- Poner cupón precinto diferenciado.

En Castilla y León se observó un descenso de consumo de risperidona y olanzapina a partir de las notas de seguridad y de la restricción de la indicación a casos graves, pero fue el establecimiento del visado lo que determinó una clara reducción de la utilización (datos de Concilia 2007).