

**PROTOCOLO DE UTILIZACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS
ANTIPSIKÓTICOS ATÍPICOS EN CONDICIONES
DIFERENTES A LAS AUTORIZADAS EN PSICOSIS Y/O
TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO ASOCIADOS A
DEMENCIA**

CÓDIGO: CRFT/PRO/APS/FIA/022014

Validado por la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica

Murcia, 7 de febrero de 2014

Índice

1. Autores	2
2. Patología	2
3. Objetivos	2
4. Justificación	3
5. Alternativas terapéuticas	5
6. Criterios de inclusión y exclusión de pacientes.....	5
7. Tratamiento farmacológico: dosis, pautas y duración	6
8. Seguimiento clínico	16
9. Bibliografía	16
10. Anexo I: solicitud de acceso antipsicóticos atípicos en demencias	18

1. Autores

- **D. Juan Marín Muñoz.** Neurólogo. Unidad de Demencias. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.
- **Dña. María Fuensanta Noguera Perea.** Neurólogo. Unidad de Demencias. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.
- **Dña. Carmen Antúnez Almagro.** Neurólogo. Directora de la Unidad de Demencias. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia.

2. Patología

Los pacientes con demencia presentan síntomas *cognitivos, funcionales* por discapacidad para la realización de las actividades de la vida diaria y por último múltiples *síntomas psicológicos y conductuales* (SPCD) a lo largo de su evolución que interfieren gravemente con la vida social y familiar. Estos síntomas SPCD podemos clasificarlos en tres grupos: síntomas de tipo deprimido como tristeza, aislamiento social, apatía, embotamiento afectivo, falta de sintonía emocional con el entorno; síntomas de hiperactividad como ansiedad, conducta motora aberrante, bulimia, síntomas maniformes, hipersexualidad, agresividad verbal o física; y finalmente síntomas de tipo psicótico con delirios y alucinaciones sobre todo visuales. Nos centramos en este protocolo en el manejo de los síntomas de tipo hiperactividad y de tipo psicótico dentro de los SPCD.

3. Objetivos

El objetivo principal de este protocolo es el abordaje adecuado de los SPCD y en particular el papel que tienen los neurolépticos atípicos dentro de las medidas terapéuticas disponibles para ello.

Como objetivos específicos están los siguientes:

- a- Conocer las características farmacológicas de estos fármacos.
- b- Aclarar las indicaciones del uso de cada uno de los neurolépticos atípicos en los SPCD.

- c- Conocer los posibles efectos adversos que pueden presentarse con su uso y las precauciones especiales si se precisan.
- d- Conocer la dosificación correcta de estos fármacos en esta indicación.

4. Justificación

El abordaje de los SPCD requiere una atención personalizada del paciente y su entorno familiar y una educación sanitaria para que los cuidadores comprendan el significado de todos estos síntomas para que aprendan técnicas de control de conducta sin tener que recurrir a fármacos.

A pesar de todo lo anterior hay casos en los que se precisa control farmacológico.

En estos casos el uso de benzodiazepinas suele empeorar la situación por provocar respuestas paradójicas y disminuir el rendimiento cognitivo, aumentando su nivel de dependencia. El uso de antiepilépticos como la gabapentina o la pregabalina puede controlar la situación en casos leves de hiperactividad, pero para casos graves y para síntomas psicóticos precisamos el uso de antipsicóticos.

Los antipsicóticos son fármacos cuya acción principal es el bloqueo de los receptores de la dopamina, aunque también actúen sobre otros neurotransmisores. En los últimos años los antipsicóticos atípicos o de segunda generación se han considerado los fármacos de elección para el tratamiento de los síntomas hiperactividad grave y psicóticos de las demencias (1), y así se ha recogido en diversas guías y consensos, tanto nacionales como internacionales.

Los antipsicóticos clásicos han sido ampliamente utilizados para el tratamiento de los síntomas psiquiátricos de las demencias, aunque con escaso soporte científico. Los datos de sobreutilización y de efectos indeseables se refieren especialmente a este tipo de sustancias, sobre todo en residencias de ancianos y otras instituciones de larga estancia.

No se ha demostrado que los antipsicóticos clásicos sean inferiores en eficacia a los atípicos, por lo que la preferencia por los últimos se basa en su mejor tolerabilidad.

Los antipsicóticos atípicos se caracterizan por presentar un perfil de ocupación de neuroreceptores diferente al de los antipsicóticos clásicos. Se cree que los neurolépticos clásicos, como el haloperidol, ejercen su acción antipsicótica a través del bloqueo de los receptores D2 en regiones mesolímbicas, pero esta misma acción a nivel del núcleo estriado conduciría a la aparición de los efectos secundarios extrapiramidales. Además, los antipsicóticos clásicos actúan sobre receptores histaminérgicos —dando lugar a sedación e hipotensión— y muscarínicos, ejerciendo una acción anticolinérgica (afectación cognitiva, aumento de presión intraocular, estreñimiento, retención urinaria,...). Una característica general de los antipsicóticos atípicos es la eficacia similar a los clásicos en la reducción de síntomas psicóticos, pero con menores efectos extrapiramidales.

De las distintas sustancias disponibles en nuestro país —clozapina, risperidona, paliperidona, olanzapina, quetiapina, amisulpride, ziprasidona, aripiprazol y asenapina— sólo risperidona se encuentra aprobada para su uso en los síntomas psicóticos de las demencias. El resto de fármacos requeriría para su uso off-label una aprobación específica con consentimiento.

Recientemente los resultados de un metaanálisis efectuado por la FDA norteamericana sobre 17 estudios controlados con antipsicóticos atípicos en demencias han despertado preocupación acerca de la seguridad de estas sustancias, ya que se apreciaba un aumento de mortalidad asociado a eventos adversos de tipo cerebrovascular. No existe unanimidad en la comunidad científica acerca de la relevancia clínica de estos resultados, dado que en cualquier caso el incremento de mortalidad es pequeño. Por otra parte, no existen datos sobre la mortalidad asociada a antipsicóticos clásicos, pero los indicios indican que puede ser superior a la apreciada con los atípicos (2).

No obstante, no cabe duda de que estos datos contribuyen a enfatizar la necesidad de emplear estos fármacos de forma cuidadosa y en el contexto de un protocolo clínico riguroso.

En general se usarán dosis lo más bajas posibles, durante el menor tiempo posible y reevaluando siempre la necesidad de su continuación. Debemos tener

siempre en mente que el objetivo es tolerar, no normalizar y que siempre serán una terapia complementaria a la terapia psicológica y de educación sanitaria sobre el entorno del paciente a la que no puede sustituir de ninguna manera.

5. Alternativas terapéuticas

Como se menciona en el apartado anterior las alternativas terapéuticas en pacientes con estas patologías son:

a- Terapias no farmacológicas: útiles en pacientes con SPCD leves o como complemento a los fármacos en formas más graves. Consisten en educar a los cuidadores acerca de cómo reaccionar ante las conductas disruptivas de los pacientes, así como modificaciones del entorno para hacerlo más apacible y seguro.

b- Benzodiazepinas: aumentan el grado de confusión provocando en muchos casos efectos paradójicos de mayor agitación, produciendo en cambio un descenso en el rendimiento cognitivo.

c- Antiepilépticos con actividad ansiolítica y/o moduladora del estado de ánimo: gabapentina, pregabalina, carbamazepina, lamotrigina, entre otros. Pueden ser útiles en SPCD del tipo hiperactividad leve. No en graves ni en los de tipo psicótico.

d- Antidepresivos sedantes como la trazodona o la mirtazapina pueden servir en el insomnio leve, pero no en el resto de SPCD de tipo hiperactividad ni en los de tipo psicótico.

6. Criterios de inclusión y exclusión de pacientes

Se benefician del tratamiento con neurolépticos atípicos los pacientes con demencia que tengan SPCD de tipo hiperactividad de suficiente intensidad para que no respondan solo a las terapias no farmacológica y en aquellos con SPCD de tipo psicótico.

No se debe excluir en principio de estos tratamientos, como grupo terapéutico, a ningún paciente que cumpla los criterios anteriores. En el

siguiente apartado se citan precauciones especiales si las hubiere para cada uno de los medicamentos en particular.

7. Tratamiento farmacológico: dosis, pautas y duración

Risperidona:

Medicamento con indicación en ficha técnica para el tratamiento de los trastornos psicóticos de los pacientes con demencia. Requiere visado.

Mecanismo de acción: presenta una marcada afinidad por receptores serotoninérgicos tipo 2 (5-HT_{2A}), dopaminérgicos (D₂) y α 1-adrenérgicos, pero tiene escasa afinidad por receptores dopaminérgicos D₁ o muscarínicos.

Los efectos secundarios más frecuentes fueron: somnolencia, edema periférico y síntomas extrapiramidales (sólo en dosis superiores a 1 mg/día) como parkinsonismo, distonía, discinesia tardía por neurolépticos; hiperprolactinemia, mareos, cefaleas, náuseas, estreñimiento. Más rara vez síncope, leucopenia, plaquetopenia, alargamiento de QT en EKG, elevación de enzimas hepáticas (13).

Recomendaciones de uso: diversos trabajos han demostrado que esta sustancia es eficaz a dosis entre 0,5-4 mg/día para tratar los síntomas psicóticos de pacientes con enfermedad de Alzheimer y otras demencias (3). Recomendamos el empleo de dosis de 0,25-1 mg/día de risperidona para el tratamiento de los trastornos del comportamiento tipo hiperactividad, y de 1-4 mg/día para el tratamiento de los síntomas psicóticos. Esta última dosis provoca parkinsonismo, lo que debe ser advertido a pacientes y familiares para que tengan precaución por el riesgo de caídas. Risperidona requiere ajuste de dosis tanto en insuficiencia hepática como en insuficiencia renal. En estos casos se bajará la dosis a la mitad. No se usará en insuficiencia renal o hepática grave.

Clozapina:

Este fármaco se usará solamente según sus indicaciones en ficha técnica, no procediendo por lo tanto su uso off-label. Requiere visado.

Mecanismo de acción: posee una acción bloqueante débil sobre los receptores dopaminérgicos (D1, D2, D3 y D5), pero muestra potentes efectos sobre el receptor D4, además de un potente efecto anti- α -adrenérgico, anticolinérgico, antihistamínico y de disminución del nivel de vigilia ("arousal"). También ha demostrado poseer propiedades antiserotonérgicas.

Efectos secundarios: no provoca parkinsonismo pero su uso continuado puede dar, aunque raramente, discinesia tardía por neurolépticos. Se ha comunicado algún caso de síndrome neuroléptico maligno, esto es más probable si se combina con litio. Puede ocasionar hipotensión ortostática, síntomas anticolinérgicos (retención urinaria, boca seca, glaucoma, empeoramiento cognitivo...), ligero síndrome metabólico (aumento de peso, hiperglucemia...). Puede provocar miopericarditis en algún caso con desenlace fatal. Puede provocar agranulocitosis.

Recomendaciones de uso: fármaco aprobado en ficha técnica para su uso en esquizofrenia resistente a otros fármacos y en psicosis asociada a enfermedad de Parkinson en la que haya fallado el tratamiento estándar y en los que se puedan realizar análisis de sangre semanales. En ancianos se comienza por 12.5 mg/día. Puede subirse en 25 mg cada día hasta llegar a dosis efectiva, para después descender hasta la dosis de mantenimiento más baja posible. La dosis máxima es de 900 mg/día, aunque en nuestro grupo de pacientes (ancianos con Parkinson) no es recomendable pasar de 450 mg/día salvo excepciones. Las dosis se reparten hasta en tres tomas al día de forma asimétrica de manera que sea mayor la dosis nocturna. Si la dosis de mantenimiento resultara de 200 mg o menos podrá mantenerse dosis única nocturna. Controles: Antes de comenzar el tratamiento y semanalmente las primeras 18 semanas se deberá garantizar niveles de recuento leucocitario $\geq 3.500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) y un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 2.000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$). Si descienden estos niveles se deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento. Vigilar asimismo los posibles síntomas de miocarditis como insuficiencia cardiaca, palpitaciones o dolor torácico, en cuyo caso se interrumpirá inmediatamente el tratamiento y se enviará al servicio de urgencias para valoración por cardiología. No precisa

ajuste de dosis en insuficiencia hepática o renal, salvo si es grave, en cuyo caso no se recomienda su uso.

Olanzapina:

Mecanismo de acción: presenta un perfil farmacológico más complejo, similar al de clozapina, con la que está emparentada estructuralmente, y en el que destacan la alta afinidad por D4, D3, D1 y D2, 5-HT_{2A/2C}, 5-HT₃, 5-HT₆, y receptores muscarínicos, histaminérgicos y α 1-adrenérgicos, con mayor afinidad por receptores D4 que D2.

Efectos secundarios: somnolencia y aumento de peso; también es frecuente la hiperprolactinemia, pero habitualmente asintomática. También son relativamente frecuentes: el aumento de apetito, el vértigo, un aumento de los niveles plasmáticos de glucosa, triglicéridos y enzimas hepáticas, eosinofilia, edema, hipotensión ortostática y efectos antimuscarínicos transitorios leves como estreñimiento y xerostomía. Es poco frecuente que se observen anomalías más graves de la homeostasis de la glucosa; se ha descrito hiperglucemia grave o agudización de una diabetes preexistente, que a veces ha producido cetoacidosis, coma o muerte. Se recomienda controlar clínicamente la hiperglucemia, especialmente en pacientes con diabetes o con riesgo de desarrollarla. La olanzapina se ha asociado a una baja incidencia de efectos extrapiramidales, como la discinesia tardía, aunque la aparición de estos efectos es más frecuente con dosis altas y en los ancianos (con dosis superiores a 10 mg/día); el riesgo de discinesia tardía también aumenta con el empleo a largo plazo. Raramente se ha descrito un síndrome neuroléptico maligno. Su retirada brusca puede producir un síndrome parecido al de la retirada de antidepresivos ISRS y duales (sudoración, ansiedad, temblores...). En pacientes con Parkinson se ha descrito un aumento de las alucinaciones. Evitar en HBP, glaucoma de ángulo estrecho o íleo parálítico. Evitar en pacientes con discrasias sanguíneas por posibilidad de citopenias (13).

Recomendaciones de uso: las dosis recomendadas en demencias son 2.5-10 mg/día. Recomendamos su uso en síntomas de hiperactividad grave que no

respondan a quetiapina o ésta no sea tolerada. Su eliminación es mayoritariamente hepática por lo que requiere ajuste de dosis. (4).

Quetiapina:

Mecanismo de acción: presenta, además de la acción bloqueante de receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, una alta afinidad por receptores H1 histaminérgicos y α 1-adrenérgicos, pero carece de acción anticolinérgica.

Efectos secundarios: tiene una tasa muy baja de efectos extrapiramidales. Suele producir somnolencia y mareo. También son relativamente frecuentes una astenia leve, ansiedad, fiebre, rinitis, edema periférico, estreñimiento, dispepsia, xerostomía y aumento de las enzimas hepáticas. Se ha descrito hipotensión ortostática asociada a mareo, taquicardia y síncope, especialmente durante el ajuste posológico inicial. La prolongación del intervalo QT raramente es significativa. En raras ocasiones se ha descrito hiperglucemia y agravamiento de una diabetes preexistente. En pacientes con diabetes o riesgo de desarrollarla se ha recomendado especialmente controlar una posible hiperglucemia. También se ha observado un aumento de peso, especialmente al inicio del tratamiento. Es poco frecuente la aparición de un síndrome neuroléptico maligno. También se han descrito casos de leucocitopenia, neutropenia y eosinofilia. Otros efectos adversos descritos son: aumento de la concentración plasmática de triglicéridos y colesterol y reducción de la concentración plasmática de hormona tiroidea. Se han descrito casos esporádicos de convulsiones, reacciones de hipersensibilidad, como angioedema, y priapismo. Evitar en pacientes con discrasias sanguíneas por posibilidad de citopenias (13). En un reciente estudio se ha observado menor propensión a padecer eventos cerebrovasculares con quetiapina que con olanzapina o risperidona (6). Han ido apareciendo estudios abiertos y series retrospectivas de casos en pacientes con demencia, tanto en la enfermedad de Alzheimer como en demencia con cuerpos de Lewy. Hay que señalar que en la demencia con cuerpos de Lewy los pacientes presentan una extrema sensibilidad a los neurolépticos clásicos, por lo que se encuentran formalmente contraindicados. Los resultados confirman unas tasas de respuesta similares a las de los neurolépticos clásicos, pero con una tolerancia superior,

especialmente en lo que respecta a efectos extrapiramidales y anticolinérgicos (5).

Recomendaciones de uso: tiene su máxima utilidad en síntomas comportamentales de tipo hiperactividad. Para controlar síntomas psicóticos se requieren dosis que provocan excesiva somnolencia, lo que a veces es un objetivo terapéutico. La dosis de inicio de quetiapina en ancianos con demencia sería de 25-50 mg/día, situándose la dosis eficaz media en 25-200 mg/día. La dosis máxima estaría en torno a los 1200 mg/día. Las dosis más altas deben usarse por las noches por facilitar el descanso nocturno. No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal. En insuficiencia hepática bajar dosis a la mitad.

Aripiprazol:

Mecanismo de acción: es un agonista parcial de los receptores dopaminérgicos D2, agonista parcial del receptor 5-HT1A, antagonista del receptor 5-HT2A. Moderada afinidad por los receptores alfa-adrenérgicos e histaminérgicos y ninguna afinidad apreciable por los receptores colinérgicos muscarínicos. Esto le confiere la peculiaridad de actuar como modulador dopaminérgico para los síntomas psicóticos, con escasos efectos secundarios extrapiramidales y sin afectación cognitiva.

Efectos secundarios: trastornos digestivos como estreñimiento, dispepsia, náuseas y vómitos, cefalea, ansiedad, insomnio, aturdimiento y somnolencia. Se ha descrito aumento de peso que, no obstante, parece ligero. La incidencia de los efectos extrapiramidales con aripiprazol es baja y la acatisia es el síntoma más frecuentemente descrito. Raramente se ha descrito discinesia tardía y se han observado algunos casos de síndrome neuroléptico maligno. El tratamiento con aripiprazol puede provocar hipotensión ortostática y, por consiguiente, debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o con patologías que predisponen a sufrir hipotensión (13). En ensayos clínicos ramdomizados doble ciego controlados con placebo en pacientes con Alzheimer con síntomas psicóticos mostró una eficacia modesta. En meta-análisis realizados con posterioridad se apreció buena tolerancia, aumento de la mortalidad como efecto de clase (antipsicótico), pero no aumento

del riesgo cardiovascular ni de ictus, no aumento de peso ni del apetito. Muy baja tasa de efectos extrapiramidales a las dosis recomendadas (7).

Recomendaciones de uso: la dosis habitual en pacientes con demencia es de 5-15 mg/día en toma única matutina. Lo consideramos indicado en síntomas psicóticos de las demencias pues es incisivo en capacidad antipsicótica, pero su eficacia es máxima a las 3-4 semanas de uso, con lo que al principio puede asociarse a otro antipsicótico de efecto más rápido, generalmente risperidona, de forma transitoria. En nuestra experiencia puede resultar beneficiosa la asociación de aripiprazol por la mañana con quetiapina a dosis de 25-100 mg por la noche para favorecer el descanso nocturno. Puede ser necesario ajustar las dosis de aripiprazol en pacientes que también estén tomando inhibidores o inductores potentes de las isoenzimas del citocromo P450: con ketoconazol habrá que disminuir la dosis a la mitad y con carbamazepina subir la dosis al doble. Su eliminación es mayoritariamente hepática, por lo que debe ajustarse dosis en caso de insuficiencia hepática severa, pero no en insuficiencia renal.

Ziprasidona:

Mecanismo de acción: actúa sobre una gran variedad de receptores entre los que destacan D2, D3, 5HT2a, 5HT1d, Alfa 1, con afinidad alta; moderada por los H1; también ejerce cierta inhibición en la recaptación de la serotonina y noradrenalina, pero no de la dopamina. No tiene actividad colinérgica. Por todo ello, además de actuar sobre síntomas positivos también lo hace sobre los negativos en la esquizofrenia. Casi sin efectos extrapiramidales ni anticolinérgicos. Tiene cierto efecto antidepresivo.

Efectos secundarios: somnolencia, exantema o urticaria, alteraciones digestivas, vértigo, síntomas gripales, hipertensión, cefalea, agitación, desorientación y disnea. La hipotensión ortostática puede ser un problema, especialmente al inicio del tratamiento. La ziprasidona puede aumentar los niveles de prolactina y también se ha observado un aumento de peso. Raramente se ha descrito disfunción sexual. Pueden producirse síntomas extrapiramidales con mayor frecuencia que con quetiapina pero menor que con risperidona, y con un tratamiento crónico puede aparecer discinesia tardía. Se

han descrito casos raros o infrecuentes de ictericia colestásica, hepatitis, crisis epilépticas, discrasias sanguíneas, como leucocitopenia y trombocitopenia e hiperlipidemia. Raramente se han producido casos de hiperglucemia con la administración de ziprasidona. Se ha recomendado controlar clínicamente la hiperglucemia, especialmente en pacientes con diabetes, o con riesgo de desarrollarla. Puede producir prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis, por lo que deberá evitarse en situaciones que puedan producirlo como trastornos electrolíticos, reciente uso de diuréticos, antiarrítmicos que aumenten el QT, IAM reciente o Insuficiencia cardiaca descompensada (13).

Recomendaciones de uso: consideramos que tiene cabida en pacientes con síntomas psicóticos que no hayan respondido o tengan intolerancia a aripiprazol/risperidona o aquellos con problemas de comportamiento de tipo hiperactividad grave (agresividad) que no respondan o no toleren quetiapina/olanzapina. No precisa ajuste de dosis en ancianos. La mayor parte responden a dosis entre 20 y 60 mg/día. La dosis máxima en ancianos sería de 120 mg/día (8). Eliminación mayormente hepática, por lo que precisa ajuste de dosis en insuficiencia grave. No precisa ajuste en insuficiencia renal. En casos de agitación aguda de pacientes institucionalizados o en medio hospitalario puede emplearse vía IM a dosis de 10 a 20 mg. No se recomienda superar los 40 mg/día.

Amisulpride:

Mecanismo de acción: antagoniza sólo a los receptores D2 y D3, sin unirse a receptores serotoninérgicos, al contrario que los demás antipsicóticos atípicos. Amisulprida carece de afinidad por los receptores D1, D4, D5, 5-HT, α -adrenérgicos, H1, colinérgicos ni sigma. Carece prácticamente de efectos sedantes y no produce efectos adversos en las funciones cognitivas. Presentan un perfil favorable para su uso en ancianos, especialmente por la falta de efectos extrapiramidales, anticolinérgicos y de repercusión cognitiva.

Efectos secundarios: insomnio, ansiedad y agitación. Otros efectos menos comunes son somnolencia y trastornos digestivos como estreñimiento, náuseas, vómitos y xerostomía. Raramente se han descrito reacciones alérgicas,

alteraciones de las pruebas de la función hepática y convulsiones. El tratamiento con amisulprida ha provocado hiperprolactinemia, que puede dar lugar a galactorrea, amenorrea, alteración de la fertilidad, ginecomastia, mastalgia y disfunción sexual. También se ha observado aumento de peso. Puede producirse una disfunción extrapiramidal relacionada con la dosis, pero los síntomas como distonía aguda, parkinsonismo y acatisia generalmente son leves con las dosis autorizadas. Después de un tratamiento prolongado se ha descrito la aparición de discinesia tardía y son poco frecuentes los casos de síndrome neuroléptico maligno. Ocasionalmente se ha descrito hipotensión y bradicardia; también se ha observado prolongación del intervalo QT, que aumenta en caso de trastornos subyacentes como bradicardia, hipopotasemia y prolongación QT congénita o adquirida (13).

Recomendaciones de uso: presenta un perfil favorable para su uso en ancianos, especialmente por la falta de efectos extrapiramidales, anticolinérgicos y de repercusión cognitiva. Consideramos indicado su uso en síntomas psicóticos que no hayan respondido o no toleren aripiprazol/risperidona. No en síntomas comportamentales de tipo hiperactividad. A dosis inferiores a 300 mg/día actúa sobre síntomas negativos de estirpe psicótica y a dosis superiores sobre síntomas positivos. Su eliminación es renal, por lo que precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal moderada y severa. Recomendamos dosis entre 400 y 800 mg repartidos en dos dosis. La dosis máxima es de 1200 mg. La usaremos solo en casos de falta de respuesta a quetiapina y/o aripiprazol.

Paliperidona:

Mecanismo de acción: fármaco emparentado estructuralmente con la risperidona, de hecho es uno de sus metabolitos activos: 9-hidroxisisperidona. Su mecanismo de acción es similar, pero a diferencia de la risperidona no tiene indicación en ficha técnica para síntomas psicóticos de los pacientes con demencia por lo que su uso será off-label.

Efectos secundarios: ver risperidona.

Recomendaciones de uso: al igual que risperidona es un neuroléptico incisivo sobre los síntomas psicóticos, por lo que puede ser útil en estos síntomas en

pacientes con demencia. No lo recomendamos en pacientes con trastorno del comportamiento tipo hiperactividad, no psicótico, salvo fracaso con quetiapina y olanzapina o que ésta esté contraindicada. Puede ser una alternativa a amisulpride o ziprasidona. Su presentación en cápsulas de liberación prolongada permite la toma de una sola dosis matutina. Se recomiendan dosis de 3 a 6 mg/día. No precisa escalado de dosis. No precisa ajuste de dosis en insuficiencia hepática, pero no se recomienda su uso si esta es grave. Sí precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal leve-moderada (usaremos mitad de dosis). No se recomienda su uso en insuficiencia renal grave (10).

Asenapina:

Mecanismo de acción: presenta alta afinidad por receptores D2, 5-HT_{2A}, 5-HT₆ y 5-HT₇, no afinidad por receptores muscarínicos, afinidad por glutamatérgicos. Este perfil añade a la potencia antipsicótica cierto efecto antidepresivo sin provocar afectación cognitiva. De perfil clínico parecido a olanzapina pero con mucho menor efecto sobre síndrome metabólico o aumento de peso. Pocos efectos adversos extrapiramidales. Casi sin interacciones en multimedicados.

Efectos secundarios: al inicio ocasiona somnolencia. Puede ocasionar ansiedad, ligero aumento de peso, distonía, acatisia, discinesia tardía (con uso prolongado), disgeusia, hipoestesia oral, parkinsonismo, fatiga, elevación de enzimas hepáticas, mareos; rara vez alargamiento de QT en EKG, disfunción sexual, neutropenia y síndrome neuroléptico maligno (11).

Recomendaciones de uso: no se dispone de información suficiente para su uso en mayores de 65 años, por lo que se seguirá en este grupo de edad una vigilancia especial (13). No deberá usarse en insuficiencia renal grave ni hepática grave. No obstante en el resto de casos de insuficiencia renal y/o hepática no requiere ajuste de dosis. Por el momento lo usaremos en caso de falta de respuesta a los anteriores si se precisa un control rápido de conducta. Comenzar con dosis de 10 mg dos veces al día en personas menores de 65 años. En mayores de esta edad comenzaremos con 5 mg dos veces al día. Si se aprecia somnolencia excesiva durante el día, bajar la dosis de la mañana a la

mitad. Se toma en forma de comprimidos bucodispersables y se absorbe por vía sublingual. No deberá tomarse ningún alimento ni líquidos hasta pasados 10 minutos de su toma. Su efecto aparece en unos 20 minutos. Las indicaciones de uso de este medicamento probablemente cambien cuando tengamos más experiencia con él.

RESUMEN: En la siguiente tabla se indica el uso en demencias de cada fármaco y si lo recomendamos como 1ª, 2ª o 3ª opción. Rango de dosis en ancianos con demencia. Si hay alguna advertencia importante a tener en cuenta.

(*) El coste día está calculado para la dosis media más habitual en demencias y presentación más usada (14).

FÁRMACO	USO EN DEMENCIAS	POSOLOGÍA	ADVERTENCIA	USO ficha técnica	USO off-label	COSTE /DÍA € (*)	Media mg/día
RISPERIDONA	2ª Hiperactividad / 1ª Psicosis	0.25-4 mg/d	Parkinsonismo >1mg/d	Si	No	0,28	2
CLOZAPINA	3ª Psicosis Parkinson	12.5-900 mg/d	AGRANULOCITOSIS, miopericarditis	Si	No	0,35	10
OLANZAPINA	2ª Hiperactividad / 2ª Psicosis	2.5-20 mg/d	Peso, hiperglucemia	No	Si	1,42	7,5
QUETIAPINA	1ª Hiperactividad / 2ª Psicosis	25-1200 mg/d	Hipotensión ortostática	No	Si	0,81	150
ARIPIRAZOL	1ª Psicosis	5-15 mg/d	Retraso en efecto, acatisia	No	Si	8,742	10
ZIPRASIDONA	2ª Hiperactividad / 2ª Psicosis	20-120 mg/d	Hipotensión ortostática, hiperprolactinemia	No	Si	1,45	40
AMISULPRIDE	2º Psicosis	400-1000 mg/d	Hiperprolactinemia	No	Si	1,33	400
PALIPERIDON A	2ª Psicosis	3-6 mg/d	Parkinsonismo >3mg/d	No	Si	4,93	3
ASENAPINA	2ª Hiperactividad / 2ª Psicosis	5-20 mg/d	Poca experiencia en ancianos	No	Si	5,21	10

8. Seguimiento clínico

Los pacientes sometidos a tratamiento con neurolépticos atípicos deberán ser evaluados de forma periódica por su médico de familia y si éste lo considera oportuno por el neurólogo o psiquiatra para valorar:

1. Si se considera necesario continuar su uso
2. Si son pertinentes las dosis indicadas
3. Si el cumplimiento es adecuado.
4. Si presenta efectos adversos relacionados con la medicación.
5. Realizar EKG para comprobar que no hay alargamiento del QT.
6. Controles de factores de riesgo cardiovascular en especial glucemia, lípidos y ganancia de peso.

9. Bibliografía

1. Steinberg M, Lyketsos CG. Atypical antipsychotic use in patients with dementia: managing safety concerns. *Am J Psychiatry*. 2012 Sep; 169 (9): 900-6.
2. Herrmann N, Lanctot KL: Atypical antipsychotics for neuropsychiatric symptoms of dementia: malignant or maligned? *Drug Saf* 2006; 29 (10): 833-843.
3. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, y cols.: A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53 (5): 946-955.
4. Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, y cols.: Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57 (10): 968-976.
5. Cheung G, Stapelberg J. Quetiapine for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD): a meta-analysis of

- randomised placebo-controlled trials. *N Z Med J.* 2011 Jun 10; 124 (1336): 39-50.
6. Chatterjee S, Chen H, Johnson ML, Aparasu RR. Comparative risk of cerebrovascular adverse events in community-dwelling older adults using risperidone, olanzapine and quetiapine: a multiple propensity score-adjusted retrospective cohort study. *Drugs Aging.* 2012 Oct; 29 (10): 807-17.
 7. De Deyn PP, Drenth AF, Kremer BP, Oude Voshaar RC, Van Dam D. Aripiprazole in the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2013 Mar;14 (4): 459-74.
 8. Berkowitz A. Ziprasidone for dementia in elderly patients: case review. *J Psychiatr Pract.* 2003 Nov; 9 (6): 469-73.
 9. Mauri M, Manciola A, Rebecchi V, Corbetta S, Colombo C, Bono G: Amisulpride in the treatment of behavioural disturbances among patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2006; 114 (2): 97-101.
 10. Paliperidona. Hoja de evaluación de medicamentos de Castilla la Mancha Vol 10 Nº 7.
 11. Asenapina: ficha técnica del producto.
 12. Asenapina. Boletín de información farmacoterapéutica de la Región de Murcia, nº 23, año 2012.
 13. Martindale: Guía Completa de Consulta farmacoterapéutica, via web: <http://www.imedicinas.com/MD/Open.php?asIdent=7000-n>
 14. Guía de precios del colegio oficial de farmacéuticos de Pontevedra actualizado a 3/1/2014.

ANEXO 1

SOLICITUD ACCESO ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS EN DEMENCIAS (CONDICIONES DE USO DIFERENTES A LAS AUTORIZADAS)*

El paciente D.....de años de edad, con N.º Afiliación a la Seguridad Social.....y/o, en su caso, su representante D..... ha sido informado de que se le ha prescrito el medicamento a las dosis y con la frecuencia abajo indicados con una duración de para el tratamiento de la patología **“Trastornos conductuales y psicóticos GRAVES en pacientes con demencia que no responden a tratamiento no farmacológico”**, no figurando la misma entre las indicaciones autorizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para el medicamento. Se adjunta informe de especialista hospitalario acreditativo del diagnóstico de demencia.

El uso de este tratamiento está justificado por no existir alternativa terapéutica para el paciente y se ajusta al protocolo asistencial validado en la sesión de 7 de febrero de 2014 de la Comisión Regional de Farmacia y productos Sanitarios.

El medicamento se utilizará a las dosis más bajas y durante el menor tiempo posible, reevaluando periódicamente la necesidad de su continuación.

Se ha obtenido el consentimiento informado del paciente o, en su caso, de su representante después de haberle informado de las consecuencias relevantes del tratamiento, de los riesgos probables relacionados con su uso, de los relacionados con las circunstancias personales y profesionales del paciente, de las contraindicaciones del medicamento y de que puede revocar libremente por escrito dicho consentimiento en cualquier momento.

DATOS DE LA PRESCRIPCIÓN:

Medicamento:

Pauta de tratamiento: _____/_____ horas

Duración estimada tratamiento:

Dosis/Unidad:

SELLO y FIRMA

DATOS DEL FACULTATIVO:

Nombre y apellidos:

Nº colegiado:

CIAS:

Centro de Trabajo:

Fecha:

FIRMA DEL PACIENTE O DE SU REPRESENTANTE

FIRMA

Fdo: _____

* El protocolo para uso de antipsicóticos atípicos en condiciones de uso diferentes a las autorizadas en psicosis y trastornos del comportamiento asociado a demencias, puede ser consultado en http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/272518-protocolo_medicamentos.pdf