

INESME

Instituto de Estudios Médico Científicos

Informes

Madrid/octubre/05

Seguridad de los antipsicóticos en pacientes con demencia: Controversia y realidad



Seguridad de los antipsicóticos en pacientes con demencia: Controversia y realidad

Participantes:

Jesús Honorato

Alfonso J. Cruz Jentoft

María Sagrario Barquero Jiménez

Pedro Gil Gregorio

Manuel José Barbanoj

Luis Agüera Ortiz

Blanca Clavijo Juaneda





Prólogo

Entre la múltiples actividades que lleva a cabo el Instituto de Estudios Médicos Científicos (INESME) se encuentra la de realizar debates sobre temas de actualidad que interesen a médicos, pacientes, Administraciones Públicas, medios de comunicación, etc.

El objeto de estos debates es el poder tener una visión de los problemas que no se circunscriba a un sólo punto de vista, sino que sean apreciados desde perspectivas diferentes y que ello permita tener una idea global de la situación.

También pretendemos que tanto las intervenciones como la discusión que se realice en estos debates no queden limitados a una difusión escasa, como puede ser la de únicamente las personas que asisten de manera presencial a ellos. En este sentido es en el que se confecciona una publicación que pueda llegar a todos los sectores interesados en el tema que se discuta.

La utilización de todos los fármacos se mueve en la valoración de dos parámetros fundamentales que son el beneficio que aportan y el inevitable riesgo, más o menos importante, que tiene que correr cualquier paciente que recibe un medicamento eficaz.

La aparición en los últimos años de nuevos antipsicóticos ha venido a modificar un tipo de tratamientos que llevaba mucho tiempo algo estancado y con ello, también, se ha podido mejorar la situación de un gran número de pacientes.

Sin embargo, han comenzado a aparecer recientemente diversas publicaciones, sobre la seguridad de estos nuevos fármacos, en las que se refieren datos un tanto controvertidos. Las dudas que pueden surgir ante estos datos han llevado a diferentes administraciones públicas a tomar determinaciones un tanto discutibles sobre los márgenes de su utilización.

A veces puede surgir una duda, muy razonable, sobre la posibilidad de qué es lo que pretenden las Administraciones Públicas, en el sentido de saber si lo que pretenden es proteger al ciudadano, loable intención, o si realmente lo que sucede es que aprovechan este tipo de datos para tomar medidas que tienen un claro trasfondo económico al ser estos nuevos fármacos más caros que los antiguos. Si, como se sospecha por parte de muchos sectores, las medidas económicas son lo prioritario, habría que pedir a los que toman este tipo de decisiones que hicieran una buena valoración fármaco-económica de lo que significa la utilización de fármacos cuyo precio de adquisición es más elevado pero su eficacia es mucho mayor. Los buenos estudios coste-beneficio suelen aportar datos sorprendentes.

Dada esta situación nos ha parecido oportuno celebrar este debate y dar difusión a los diferentes puntos de vista que en él se han expuesto.

Es una lástima que el representante de la Administración, que participó en el debate, no haya querido que se publique su intervención, ya que nuestra intención es totalmente abierta y nos gustaría que se difundieran todas las opiniones.

*Jesús Honorato
Presidente del INESME y profesor de Farmacología de la Universidad de Navarra*

Índice

Introducción	pág. 9
Alfonso J. Cruz Jentoft <i>Geriatra de la Unidad de Geriatría del Hospital Ramón y Cajal (Madrid) y Presidente Electo de la European Union Geriatric Medicine Society (UEGMS)</i>	
El paciente con demencia: su impacto en el entorno familiar y social	pág. 11
María Sagrario Barquero Jiménez <i>Neurólogo, responsable de la Unidad de Demencias del Servicio de Neurología del Hospital Clínico San Carlos (Madrid) y Coordinadora del Grupo de Estudio de Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología (SEN)</i>	
¿Cómo tratar los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia?: De la teoría a la realidad	pág. 17
Pedro Gil Gregorio <i>Geriatra, responsable de la Unidad de Memoria e Investigación Neurofisiológica del Servicio de Geriatría del Hospital Clínico San Carlos (Madrid) y Coordinador del Grupo de Demencias de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG)</i>	
Farmacología de los antipsicóticos: típicos vs. atípicos	pág. 25
Manuel José Barbanoj <i>Farmacólogo del Centro de Investigación de Medicamentos del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Santa Cruz y San Pablo (Barcelona)</i>	
Uso de los antipsicóticos en los pacientes con demencia: nuevos datos de seguridad	pág. 33
Luis Agüera Ortiz <i>Profesor Asociado de Psiquiatría de la Universidad Complutense de Madrid, Coordinador del Programa de Psicogeriatría del Hospital 12 de Octubre (Madrid) y miembro destacado de la Sociedad Española de Gerontopsiquiatría y Psicogeriatría (SEPG)</i>	
Los familiares de los enfermos de Alzheimer: En busca del apoyo necesario	pág. 49
Blanca Clavijo Juaneda <i>Presidente de la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer de Madrid</i>	
Debate	pág. 55

Alfonso J. Cruz Jentoft



Introducción

Recientemente ha surgido una gran controversia internacional sobre los riesgos de utilizar determinados neurolépticos en los pacientes mayores con demencia. Esta controversia ha sido aún mayor en España como consecuencia de la imposición de un visado para su utilización en mayores de 75 años.

La situación parece haberse complicado porque, en ocasiones, los datos científicos difundidos han sido interpretados de forma incorrecta o sesgada. Además, están surgiendo rápidamente nuevos datos sobre la eficacia y seguridad de todos los antipsicóticos. Por tanto, es muy pertinente abrir esta controversia a los distintos interlocutores y expertos, de manera que cada uno pueda formarse una opinión personal de la situación del debate en este momento (final de Junio de 2005). Para ello, hemos elaborado un programa científico muy atractivo, cuya justificación se resume a continuación.

Los síntomas de conducta y psicológicos asociados a la demencia (SCPD) son muy frecuentes en los pacientes que padecen enfermedades demenciantes: su prevalencia es superior al 80% en la mayoría de los estudios. Estos síntomas producen una gran sobrecarga en el paciente, su cuidador y el propio sistema sanitario y social de atención. De hecho, son un factor determinante en la institucionalización precoz de los pacientes, se asocian con una evolución más rápida de la enfermedad, con el empeoramiento de las deficiencias funcionales y cognitivas y con una sobrecarga de los cuidadores. Por tanto, el tratamiento de los SCPD se ha convertido en un elemento fundamental del manejo global del paciente con demencia. Para hablar sobre el impacto del paciente en su entorno familiar y social invitamos a **M^a Sagrario Barquero**, neurólogo, responsable de la Unidad de Demencias del Servicio de Neurología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, que ha sido recientemente coordinadora del Grupo de Estudio de Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología.

Hasta hoy, ninguno de los tratamientos investigados está lo suficientemente bien probado como para ser indiscutible. Sin embargo, existen suficientes datos como para que el tratamiento de los SCPD se realice sobre bases científicas y no especulativas. Disponemos ya de diversas guías de práctica clínica y recomendaciones de grupos de trabajo que, partiendo del análisis de artículos aleatorizados y controlados, nos orientan sobre los mejores tratamientos de cada uno de estos síntomas. **Pedro Gil**, geriatra, responsable de la Unidad de Memoria e Investigación Neurofisiológica del Servicio de Geriátrica del Hospital Clínico San Carlos, de Madrid, hasta hace poco coordinador del Grupo de Demencias de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, explica cómo tratar los SCPD en función de dichos datos.

Los antipsicóticos típicos y atípicos difieren en muchas de sus características farmacológicas, incluso dentro de un mismo grupo. La comprensión de los diferentes efectos sobre distintos grupos de receptores, aún en desarrollo, permite explicar en parte los efectos diferenciales encontrados en la práctica clínica en los efectos terapéuticos y secundarios de cada uno de los fármacos antipsicóticos disponibles. Esto es especialmente cierto en los pacientes mayores con una enfermedad orgánica cerebral. **Manuel José**

Barbanoj, farmacólogo del Centro de Investigación de Medicamentos, Servicio de Farmacología Clínica del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo de Barcelona, se ha prestado a analizar de forma comprensible las características de los distintos medicamentos de este grupo terapéutico.

La aparición de efectos secundarios inesperados e infrecuentes, como sucede con el discreto aumento del riesgo de sucesos cerebrovasculares encontrado con algunos antipsicóticos, plantea un serio problema a las autoridades reguladoras, que deben velar por la seguridad y por el buen uso de todos los medicamentos autorizados. ¿Cómo analizar la información? ¿Cómo garantizar a la vez la seguridad y el derecho a recibir un tratamiento ante síntomas de salud graves? ¿Cómo manejar los datos nuevos que pueden ir surgiendo a raíz del debate científico? **Fernando de Andrés-Trelles**, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, representante español en el Committee for Medicinal Products for Human Use de la EMEA (European Medicines Agency), tuvo la amabilidad de desplazarse desde Londres para ofrecernos información sobre todo ello. Si bien, a la hora de elaborar esta monografía no tuvo a bien participar en la misma decidiendo no incluir en ella el texto de su intervención.

Para formarse una opinión es preciso conocer de primera mano los datos de los estudios científicos que motivaron el debate. Es conveniente, además, analizar estos datos a la luz de los estudios surgidos con posterioridad, que ofrecen algunas respuestas y plantean nuevos interrogantes sobre el tratamiento de un problema tan complejo como los SCPD. Este análisis es presentado por **Luis Agüera**, Profesor Asociado de Psiquiatría de la Universidad Complutense, Coordinador del Programa de Psicogeriatría del Hospital 12 de Octubre de Madrid y miembro destacado de la Sociedad Española de Gerontopsiquiatría y Psicogeriatría.

Todo lo anterior resultaría incompleto si olvidamos traer al centro al principal afectado: el paciente que sufre una demencia y su entorno familiar. **Blanca Clavijo**, Presidente de la Asociación de Familiares de Enfermos de Alzheimer de Madrid, ha tenido la amabilidad de mostrarnos las cargas, demandas, sufrimientos y dudas que asolan al enfermo y su cuidador cuando reciben el impacto de una medida reguladora, como el visado, que están lejos de entender.

En esta publicación se recogen las presentaciones de este brillante plantel de ponentes, enriquecidas por un denso y apasionado debate que se produjo a continuación, con aportaciones muy valiosas de muchos asistentes. Sólo queda terminar con un breve lamento: para enriquecer el programa, se invitó a participar a un representante de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Comunidad de Madrid, que analizara el papel de las autoridades sanitarias en la relación entre accesibilidad a los tratamientos adecuados y calidad de la prescripción. Esta intervención, que hubiera enriquecido especialmente el debate sobre el uso del visado (la medida de mayor impacto en los pacientes, cuidadores y profesionales), no se produjo finalmente. No obstante, los participantes permitieron conocer y debatir la situación en muchas Comunidades Autónomas. Espero sinceramente que todos ellos salieran de tan excelente acto científico con el sentimiento de haber aprovechado bien el tiempo. ♦

María Sagrario Barquero Jiménez



El paciente con demencia: Su impacto en el entorno familiar y social

El impacto de la «enfermedad demencia» en el entorno social y familiar debe contemplarse desde una perspectiva general, aunque no existe un modelo de impacto social exclusivo ya que en la actualidad en nuestro entorno existen diferentes modelos de sociedades: la cada vez menos frecuente estructura social en la que un hijo (habitualmente hija) convive con el paciente, no trabaja fuera de casa y ejerce el papel de cuidador, la cada vez más frecuente familia en que los dos cónyuges ancianos viven solos ejerciendo el cuidado del cónyuge o incluso el anciano que vive solo sin un cuidador habitual. A esto hay que añadir la importancia de los recursos económicos con los que cuenta el propio paciente y su entorno familiar y la importancia de los hábitos culturales o de las propias creencias religiosas.

Por otra parte la familia supone un entorno de cuidado que no es comparable con el papel ejercido por cuidadores externos, ya que mantiene una estructura de reconocimiento de remembranza y de roles que no puede ser igualado en otras circunstancias, aunque esto conlleve un gasto personal, emocional e incluso físico a los cuidadores.

Por otra parte, si el cuidador es un esposo/esposa anciano es frecuente que tenga que asumir papeles sociales o financieros (habitualmente en el caso de las esposas) o domésticos (en el caso de los esposos) a los que no están habituados, lo que supone una sensación de distress y aumento de su carga.

Sin embargo en un estudio de Croog y cols., la edad elevada sólo es factor de riesgo para sobrecarga del cuidador cuando el cuidador es mujer, cuando el cuidador es varón la sobrecarga es mayor si su edad es de 64 años o menos ya que a la carga del cuidado se asocian otras responsabilidades sociales y laborales. De las subdimensiones que consideran en el estudio (ansiedad, depresión, sentimientos de bienestar, vitalidad y salud general), el factor que más se altera en el cuidador es la ansiedad.

La gran mayoría de los pacientes con demencia se mantienen en su entorno familiar durante todo el tiempo de la evolución de la enfermedad, o al menos por periodos de tiempo muy prolongados. Con respecto a la estructura familiar, como ya se comentó anteriormente, el cuidador principal suele ser una mujer (esposa, hija o nuera), en parte porque las esposas suelen ser más jóvenes que los maridos y en parte porque la incorporación de las mujeres al campo laboral sigue siendo menor que la de los varones.

Inicialmente la tarea de cuidado puede limitarse a la supervisión y la suplencia de actividades complejas (control de las actividades bancarias, compras, etc.) pero según progresa la enfermedad el paciente requiere una supervisión cada vez mayor de los elementos de riesgo que finalmente culmina en la necesidad de suplir todas sus actividades básicas de supervivencia (aseo, vestido, alimentación...), por lo que en los casos en los que la estructura familiar se compone de un cuidador único supone una merma progresiva de sus capacidades de relación social, ocio e incluso del propio autocuidado. De hecho, in-

cluso cuando el paciente requiere una institucionalización los cuidadores principales suelen mantener una actividad de supervisión y de visitas frecuentes a los centros.

Realmente la progresión de la pérdida de funciones cognitivas es importante pero sólo en tanto en cuanto dificulten la posibilidad de comunicación con el paciente y por tanto sean causa de alteraciones en la convivencia con el mismo. Una vez superada la fase de aceptación del diagnóstico, si la progresión de la sintomatología no altera la convivencia, dicha pérdida es un problema menor entre los muchos que la enfermedad produce en la carga de vida del propio enfermo ya que este no suele tener una conciencia clara del mismo, o de la familia excepto en lo que supone como necesidad de supervisión creciente en las tareas de riesgo en las actividades de vida diaria. En este sentido citaremos un artículo de Caro y cols, en el que nos parece importante reseñar que pequeños o incluso aparentemente muy pequeños cambios en la situación cognitiva de un paciente, de sólo 4 puntos en el ADAS-cog, se asocian con un aumento del 17% de la supervisión que requiere el paciente y con un 33% del aumento de la dependencia.

Cuando aparecen trastornos comportamentales, que alteran profundamente el esquema familiar (delirios de celos, de robo, acusaciones de infidelidad, negación del parentesco), es realmente solo el lazo afectivo entre cuidado-cuidador lo que puede hacer soportable la carga de la situación.

Si bien, el síntoma conductual que más altera la convivencia con el paciente, el factor predictivo en las alteraciones comportamentales del enfermo para cualquier componente de sobrecarga de cuidador, es la labilidad emocional.

Hay que tener en cuenta también que los factores de riesgo de institucionalización son fundamentalmente: el sexo femenino del enfermo, el tiempo de evolución de la enfermedad, el vivir en un lugar de difícil acceso a los recursos sociales, y el grado de afectación de la enfermedad o bien por la severidad del defecto cognitivo o bien por la alteración del defecto comportamental.

Ante esta situación, la pregunta a plantear es qué es lo que las familias esperan de los profesionales que ejercemos la labor de asistencia sanitaria. Básicamente lo que las familias solicitan es:

Atención experta por un especialista

El gran avance de los conocimientos médicos impide hoy a cualquier profesional (incluso en el ámbito de una especialidad) abarcar todo el campo del conocimiento.

Esto sucede igual en el campo de las enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central. Si utilizamos Internet para realizar una búsqueda bibliográfica y tecleamos en un buscador médico (concretamente en el popular Pub.Md) la palabra demencia, obtendremos un total de 1495 referencias desde el día 1 de Enero del año 2005 hasta el 31 de Mayo y si restringimos la búsqueda a la palabra Alzheimer tendremos 715 referencias. Si tecleamos Esclerosis Múltiple las referencias son 755 ó 475 si tecleamos la palabra Parkinson. Es obvio que ningún profesional, aunque trabaje sólo en el campo de la Neurología, puede abarcar una información tan extensa. Este hecho ha dado lugar

La gran mayoría de los pacientes con demencia se mantienen en su entorno familiar durante toda la evolución de la enfermedad

a la aparición de las consultas especializadas en áreas restringidas de las especialidades troncales, y es este tipo de atención lo que solicita la población.

El objetivo es que un profesional con experiencia en este campo, y por tanto con un conocimiento práctico y cotidiano de la evolución de la enfermedad, les pueda acompañar a lo largo de toda la progresión de la enfermedad, tal y como quedó reflejado en el "Documento Madrid", elaborado en Madrid en Febrero del año 2002 por la Sociedad Española de Neurología y la Organizaciones representantes de las personas afectadas con enfermedades neurológicas y sus familiares.

Precisión Diagnóstica

Todos conocemos la gran dificultad de diagnosticar una enfermedad en la que el único dato de certeza es el anatomopatológico, sin embargo un clínico con experiencia y que aplique adecuadamente los criterios diagnósticos bien establecidos hoy en día y que son accesibles en cualquiera de las guías elaboradas al respecto, puede ofrecer un grado razonable de certeza diagnóstica, o al menos la certeza de excluir en su diagnóstico las demencias tratables.

Es obvio que para realizar esta tarea los pacientes con demencia tienen que tener acceso a todas las técnicas de exploración médica, de funciones cognitivas y de pruebas complementarias que se consideren necesarias por el experto que les diagnostica y trata, independientemente de cual sea su edad, lugar de residencia o situación social, tal y como exigen los principios de *Igualdad Social, Universalidad, Equidad y Equilibrio Territorial* en los que se basa nuestro Sistema Sanitario Público.

Naturalmente sería deseable que los familiares pudieran acceder a una segunda opinión en el caso de que lo solicitaran.

Información

Por un lado, las familias necesitan una información detallada, realista y precisa de las características de una enfermedad cuyo nombre es muy conocido por la población, pero de la que la gran mayoría desconoce cómo va a evolucionar, pensando siempre directamente en las fases terminales de la misma.

Igualmente necesitan una información detallada, realista y precisa de las opciones terapéuticas existentes, de su eficacia real y participar, en muchas ocasiones, en la decisión de la elección del tratamiento en relación con la eficacia, perfil de efectos adversos y formas de administración de los fármacos actualmente disponibles.

Para afrontar la tarea del cuidado, los familiares necesitan conocer cual va a ser el tiempo y la evolución previsible de la enfermedad y, por tanto, cómo pueden afrontar los problemas que van a surgir de forma progresiva.

Evidentemente necesitan también una información detallada, realista y precisa de los recursos sociosanitarios existentes en cada Comunidad y de la normativa legal destinada a proteger los derechos del paciente.

Tratamientos activos y adecuados

Las familias de pacientes con demencia necesitan que a sus familiares se les apliquen los tratamientos más adecuados en cada fase de su enfermedad, tanto los destinados a mejorar la sintomatología cognitiva como a mejorar los síntomas conductuales, que con gran frecuencia son los que causan mayor alteración del entorno familiar, independientemente de que sean síntomas positivos o negativos.

En muchas ocasiones es acuciante para las familias que los tratamientos más adecuados, con mejor tolerancia y con menos efectos secundarios dependiendo de la patología que cause la demencia y las patologías concomitantes del paciente, puedan administrarse con prontitud. De modo que, en el caso de aparición de síntomas conductuales agudos, puede ser necesario establecer un sistema de atención preferente y que el acceso al mejor tratamiento no se vea limitado por trabas burocráticas capaces de retrasar días o semanas el inicio del tratamiento para un síntoma que puede poner en peligro incluso la supervivencia del propio paciente o en riesgo a los cuidadores, como es el caso de la agresividad y otros síntomas psicóticos graves.

Al igual que comentábamos con el acceso a las mejores técnicas diagnósticas, el acceso a los mejores tratamientos debe ser independiente de cual sea su edad, lugar de residencia o situación social, tal y como exigen los principios de *Igualdad Social, Universalidad, Equidad y Equilibrio Territorial* en los que se basa nuestro Sistema Sanitario Público.

Planes de formación específicos

Es bien conocido que algunos síntomas cognitivos y conductuales pueden presentar una mejor evolución con técnicas de intervención e incluso con terapias no farmacológicas.

Una adecuada formación del cuidador, no solo información, de aquellas de estas actividades que pueden realizarse en el entorno familiar, ayuda sin ninguna duda a un mejor manejo del paciente y a una disminución de la carga del cuidador.

Del mismo modo, el conocimiento del control del entorno y del manejo comportamental de los síntomas conductuales puede ser de gran ayuda para el cuidador.

Acceso a diferentes modalidades de ayuda en el cuidado

Aunque la opción más frecuente sigue siendo el mantener al paciente en su propio domicilio, con frecuencia se necesitan recursos de atención domiciliaria, asistencia a centros de día o "ingresos de respiro".

Evidentemente también son necesarios los centros para institucionalización por periodos más prolongados o definitivos.

Lo importante es que existan recursos diferenciados y que los cuidadores tengan acceso a elegir su mejor opción.

El problema de la necesidad de una mayor demanda de recursos sociosanitarios obviamente depende de cada país, pero mencionaremos un trabajo de Baillie y cols en el

**Las familias de
pacientes con
demencia esperan
del profesional
sanitario: un
diagnóstico preciso
y el tratamiento
adecuado en cada
caso, información
detallada sobre las
opciones
terapéuticas y
formación para el
mejor manejo del
paciente**

que se refiere que la sobrecarga del cuidador (distress y depresión) se modifica entre un 19 y un 22% en relación con el apoyo social que reciben.

Planes de apoyo al cuidador

La carga de los cuidadores requiere con frecuencia no sólo recursos de ayuda al cuidado, si no también de planes de apoyo al cuidador para afrontar sus propias alteraciones del estado de ánimo, su situación de aislamiento social y una decidida actitud por parte de todo el entorno social y familiar de apoyo y reparto de la carga.

Esta labor, hoy en día, se ejerce en nuestro entorno mayoritariamente por las Asociaciones de Familiares sin que los sistemas sanitarios tengan previsto este tipo de recursos.

Atención por parte de Asistencia Primaria

El hecho de que el médico de Atención Primaria tenga mayor proximidad física a los pacientes, sea el que finalmente centraliza todos los tratamientos que recibe, sea el que está mejor capacitado para detectar y en un porcentaje elevado de los casos resolver, patologías concomitantes, hace que tenga un papel importante a la hora de controlar la carga de los cuidadores.

Su papel no se limita al importantísimo de detectar la demencia, si no también a colaborar en la tarea del tratamiento y de la información y formación de los cuidadores. No todos los problemas que surjan durante la evolución de un paciente con demencia serán atribuibles exclusivamente a esta enfermedad.

Por otra parte, es importante reseñar que en todo momento, las familias, los pacientes y los cuidadores están dispuestos a colaborar con nosotros en la investigación de nuevos fármacos para el tratamiento de las demencias y a asumir un cierto margen de riesgos a cambio de un posible beneficio, especialmente calidad de vida, sobre todo si calidad de vida se traduce como preservación en función cognitiva.

Cuando se les pregunta su opinión en un test multirespuesta con 6 variables entre «ninguna importancia» y «extremadamente importante» no es un objetivo importante aumentar la supervivencia de los pacientes. Si se les pide que decidan qué es más importante: el 69% opina que la calidad de vida, para el 21% es igual de importante calidad de vida y supervivencia, y sólo para un 10% es más importante la supervivencia.

Lo que las familias necesitan es que la demencia no exista, pero en el caso de existir que la calidad de vida del paciente sea la mejor posible, que el paciente duerma, esté tranquilo, no grite, no se agite... independientemente del mantenimiento de una función cognitiva mejor, ya que es más fácil asumir la pérdida de una capacidad que la ruptura de la personalidad de un ser querido, que deja de ser el padre, esposo o amigo que fue para ser otra persona, con su mismo aspecto pero con un comportamiento diferente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andrieu S, Balardy L, Gillette-Guyonnet S, Bocquet H, Cantet C, Albaredo JL, Vellas B, Grand A. Burden experienced by informal caregivers assisting Alzheimer's patients in the REAL.FR study. *Rev Med Interne*. 2003 Oct;24 Suppl 3:351s-359s.
2. Baillie V, Norbeck JS, Barnes LE. Stress, social support, and psychological distress of family caregivers of the elderly. *Nurs Res*. 1988 Jul-Aug;37(4):217-22.
3. Caro J, Ward A, IshaK K, Migliaccio-Walle K, Getsios D, Papadopoulos G, Torfs K. To what degree does cognitive impairment in Alzheimer's disease predict dependence of patients on caregivers?. *BMC Neurology* 2002,2 :6
4. Croog SH, Sudilovsky A, Burleson JA, Baume RM. Vulnerability of husband and wife caregivers of Alzheimer disease patients to caregiving stressors. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2001 Oct-Dec;15(4):201-10.
5. Doody R. S; J.C. Stevens J.C, Beck, C; Dubinsky RN; Kaye JA, Gwyther L, Mohs RC, Thal LJ; Whitehouse PJ; DeKosky ST, Cummings JL. Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1154-1166
6. Farran CJ, Loukissa D, Perraud S, Paun O. Alzheimer's disease caregiving information and skills. Part II: family caregiver issues and concerns. *Res Nurs Health*. 2004 Feb;27(1):40-51.
7. Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Nourhashemi F, Balardy L, Micas M, Ousset PJ, Vellas B. The French network multicenter study. Predictive factors of hospitalization and management of Alzheimer's disease patients (REAL.FR). *Rev Med Interne*. 2003 Oct;24 Suppl 3:278s-282s.
8. Haley WE, LaMonde LA, Han B, Burton AM, Schonwetter R. Predictors of depression and life satisfaction among spousal caregivers in hospice: application of a stress process model. *J Palliat Med*. 2003 Apr;6(2):215-24.
9. Karlawish, J.L. Klocinski, MA; J. Merz, JD; C.M. Clark; D.A. Asch. Caregivers' preferences for the treatment of patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 2000;55:1008-1014
10. Markowitz JS, Gutterman EM, Sadik K, Papadopoulos G. Health-related quality of life for caregivers of patients with Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2003 Oct-Dec;17(4):209-14.
11. Martin-Cook K, Remakel-Davis B, Svetlik D, Hynan LS, Weiner MF. Caregiver attribution and resentment in dementia care. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2003 Nov-Dec;18(6):366-74.
12. Montoro-Rodriguez J, Kosloski K, Montgomery RJ. Evaluating a practice-oriented service model to increase the use of respite services among minorities and rural caregivers. *Gerontologist*. 2003 Dec;43(6):916-24.
13. Olazarán J, MD, PhD; Muñiz R, BSc; Reisberg B, MD; Peña-Casanova J, MD, PhD; del Ser T, MD, PhD; Cruz-Jentoft AJ, MD. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *J. et al. Neurology* 2004;63:2348-2353.
14. Robinson KM, Kiesler KF, Looney SW. Effect of respite care training on the knowledge, attitude, and self-esteem of volunteer providers. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2003 Nov-Dec;18(6):375-82.
15. Rodriguez G, De Leo C, Girtler N, Vitali P, Grossi E, Nobili F. Psychological and social aspects in management of Alzheimer's patients: an inquiry among caregivers. *Neurol Sci*. 2003 Dec;24(5):329-35.
16. Smith GE, O'Brien PC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangalos EG. Prospective analysis of risk factors for nursing home placement of dementia patients. *Neurology* 2001;57:1467-1473
17. Vellone E, Piras G, Sansoni J. *Ann Ig*. Stress, anxiety, and depression among caregivers of patients with Alzheimer's disease. 2002 May-Jun;14(3):223-32.

Pedro Gil Gregorio



Cómo tratar los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia. De la teoría a la realidad

Los trastornos de conducta de la demencia constituyen la más dolorosa realidad palpable a la que se enfrentan pacientes, familiares y profesionales sanitarios. Dada la larga evolución de esta enfermedad y el relativamente rápido deterioro que produce, el manejo de los síntomas conductuales cobra tanta importancia o más, en el momento actual, que confiar en el beneficio potencial del tratamiento de los síntomas cognitivos.

En el momento de utilizar fármacos para el tratamiento y control de los síntomas conductuales se deben plantear las siguientes preguntas:

- ¿Justifica el síntoma el tratamiento farmacológico? ¿Riesgos?
- ¿Es un síntoma que responde al tratamiento farmacológico?
- ¿Qué grupo de fármacos es el más adecuado para el tratamiento de ese síntoma?
- ¿Cuáles son los efectos adversos potenciales y predecibles?
- ¿Cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento?

Entre los distintos grupos farmacológicos utilizados para el tratamiento de la sintomatología psicológica y conductual se encuentran los antipsicóticos, los ansiolíticos, los anti-depresivos y los antiepilépticos. Los ancianos en general, y los afectados de demencia en particular, presentan una peor tolerancia y son más vulnerables a los efectos secundarios.

Antipsicóticos típicos

Los neurolepticos son fármacos que fueron diseñados originariamente para el tratamiento de los síntomas psicóticos positivos de los pacientes con esquizofrenia. Posteriormente se comprobaron las capacidades sedantes y ansiolíticas de alguno de ellos, lo que ha permitido ampliar sus indicaciones.

Los antipsicóticos: son los únicos que han demostrado eficacia en el control de los síntomas psicóticos. También han demostrado utilidad, aunque en menor medida, en el control de la agitación y de otros síntomas conductuales. El uso de antipsicóticos típicos o convencionales está disminuyendo en la práctica clínica debido a una mayor tendencia a inducir efectos secundarios

Los principales efectos secundarios de los antipsicóticos típicos son:

- 1.- **Efectos secundarios extrapiramidales.** Esta acción es atribuida a su acción bloqueadora sobre los receptores dopaminérgicos D2 en las vías nigroestriales. La incidencia acumulada de discinesia tardía en ancianos tratados con antipsicóticos puede llegar a ser del 5% anual.
- 2.- **Hiperprolactinemia.** Este efecto secundario es debido al bloqueo D2 sobre la vía tuberoinfundibular.

3.- **Acción anticolinérgica originada por su acción sobre los receptores muscarínicos.** Las manifestaciones anticolinérgicas pueden ser de tipo central: agitación, confusión y, sobre todo en población con demencia, deterioro de la función cognitiva; y entre los de origen periférico se encuentran la sequedad de boca, el estreñimiento, la retención orina y el glaucoma.

4.- **Efectos antiadrenérgicos** ocasionados por el bloqueo de receptores adrenérgicos alfa-1 que inducen hipotensión postural como principal manifestación secundaria.

La utilización de neurolépticos clásicos, como haloperidol y tioridazina, está en líneas generales desaconsejada en pacientes ancianos con demencia como consecuencia de su alto potencial tóxico en forma de síntomas extrapiramidales que pueden llegar a afectar a más del 30% de los pacientes.

Antipsicóticos atípicos

La utilización de los neurolépticos atípicos ha supuesto un enorme avance en el manejo y, sobre todo, en el control de los efectos adversos. Este grupo de fármacos han mejorado claramente el perfil de seguridad y tolerabilidad respecto a los convencionales y son, en este momento, los fármacos de elección en el anciano. Los neurolépticos atípicos constituyen los fármacos de primera elección en el tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales de los pacientes ancianos con demencia. A una eficacia similar se le añaden un mejor perfil de efectos adversos y una menor repercusión sobre la capacidad cognitiva, como en la funcionalidad global de los pacientes con demencia avanzada. Las recientes informaciones que apuntan la posibilidad de que los neurolépticos aumenten el riesgo de accidente cerebrovascular deben de situarse en su justo contexto.

En las siguientes líneas revisaremos los principales antipsicóticos atípicos o de segunda generación:

1. - Clozapina

La clozapina es el arquetipo de antipsicótico atípico que ha demostrado gran eficacia en el control de síntomas psicóticos pero que presenta importantes efectos secundarios que pueden afectar en un mayor porcentaje a la población anciana. Entre estos efectos se encuentran la presencia de neutropenia, agranulocitosis y acciones anticolinérgicas. La dosis máxima en población anciana no debe superar los 200 mg/día.

2.- Risperidona

La risperidona, a diferencia de los neurolépticos clásicos, ejerce su acción como antagonista de receptores dopaminérgicos D2 y, gracias a su componente ritanserina, posee también acción como antagonista de receptores 5-HT2. No tiene prácticamente efectos anticolinérgicos, por lo que no repercute de forma negativa en la función cognitiva del paciente con demencia.

El bloqueo de la dopamina es mucho más gradual que el realizado por los clásicos, lo que le permite ser eficaz tanto en la sintomatología psicótica como en la conductual, con un perfil de efectos secundarios de tipo extrapiramidal considerablemente

Los antipsicóticos son los únicos fármacos que han demostrado eficacia en el control de los síntomas psicóticos. El uso de típicos o convencionales está disminuyendo en la práctica clínica por su mayor tendencia a inducir efectos secundarios

inferior. Al antagonizar risperidona también los receptores serotoninérgicos, se ha observado una eficacia en el manejo de los síntomas afectivos y en la calidad del sueño. Un estudio que evaluó la eficacia y seguridad de risperidona en dosis de 0,5-2 mg/día detecta una reducción de los síntomas, sin empeoramiento cognitivo en comparación con placebo. En dosis altas se pueden presentar como efectos secundarios: hipotensión postural y desarrollo de sintomatología extrapiramidal. Risperidona es el estándar actual en el tratamiento neuroléptico de pacientes con enfermedad de Alzheimer.

3.- **Olanzapina**

Es un bloqueador de los diferentes receptores dopaminérgicos D2 y de los serotoninérgicos 5HT2.

La olanzapina, en la práctica clínica, tiene varias ventajas, como su bajo riesgo de efectos extrapiramidales o de alargamiento del espacio ST. Además, las dosis recomendadas en pacientes con demencia son bajas. Curiosamente, dosis por encima de 10 mgr son menos eficaces y no se han distinguido significativamente del placebo.

4.- **Quetiapina**

Tiene una baja afinidad por los receptores D1, D2 y 5HT2, y moderada por los receptores alfa-1 y alfa-2 adrenérgicos. Presenta una acción bastante específica por el sistema mesolímbico, no aumentando los niveles de prolactina sérica ni induciendo efectos adversos extrapiramidales en dosis bajas.

5.- **Ziprasidona**

Es el último neuroléptico aprobado en España. Presenta un bajo perfil de efectos secundarios, una actividad anticolinérgica prácticamente nula y una muy escasa incidencia de efectos extrapiramidales. Su perfil sobre receptores le confiere cierta actividad anti-depresiva. Su farmacocinética no varía en función del sexo o de la edad. El rango de dosis adecuado es de 40-120 mgr/día. La información disponible en el momento actual sobre su eficacia y seguridad en población anciana es escasa, así como sobre su uso en pacientes con demencia.

La ziprasidona posee una alta afinidad por los receptores 5-HT2 frente a los D2. También es un agonista potente 5-HT1a y antagonista 5-HT2c y 5-HT1d. Presenta una moderada actividad alfa-1 adrenérgica, inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina y no presenta actividad muscarinina. En contra de estos fármacos está su gran disposición a desarrollar alargamiento del segmento ST.

6.- **Amisulpride**

Tiene una selectividad dependiente de la dosis por los receptores presinápticos D4 y postsinápticos D2. En dosis inferiores a 300 mg/día tiene gran afinidad por los receptores autoinhibitorios D4 produciéndose una liberación de dopamina al espacio sináptico. En dosis más altas bloquea los receptores postsinápticos D2 con cierta selectividad por las zonas límbicas en lugar de las estriatales, lo que se traduce en una menor presencia de efectos extrapiramidales. El principal efecto secundario es la elevación de prolactina.

Ansiolíticos

El uso de ansiolíticos puede ser útil en pacientes con demencia y síntomas de ansiedad. Otros síntomas que pueden mejorar son el insomnio, determinadas situaciones de inquietud y agitación y algunas alteraciones conductuales de menor gravedad. Las benzodiazepinas de vida media corta, tipo lorazepam u oxacepam, son las más eficaces y de primera elección. Se deben recomendar durante un periodo de 4 a 6 semanas y se aconseja una suspensión gradual. Aunque estos fármacos son útiles, se han vinculado a un empeoramiento del rendimiento cognitivo, algo a evitar en la demencia siempre que sea posible.

Antidepresivos

La indicación fundamental de los antidepresivos en la demencia es el tratamiento de los trastornos depresivos que pueden aparecer en cualquier momento evolutivo de la enfermedad. Los efectos favorables de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) sobre la impulsividad y la conducta compulsiva observados en otras circunstancias clínicas, pueden ser utilizados con relativo éxito para tratar estados de agitación y agresividad, así como para determinadas conductas reiterativas.

Los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), por su eficacia clínica y por su perfil de seguridad, se consideran los fármacos de elección en el tratamiento de la depresión en pacientes con demencia. Especial atención merece trazodona, este fármaco presenta acciones sedantes por lo que debe ser considerado en el tratamiento de la agitación y en los trastornos del sueño.

Entre las moléculas de más reciente introducción, la mirtazapina muestra un perfil favorable por sus capacidades sedativas y favorecedoras del sueño. La ganancia ponderal observada puede constituir un efecto favorable. La venlafaxina es un antidepresivo que ha mostrado su eficacia en población anciana y, además, tiene la ventaja de carecer prácticamente de efectos anticolinérgicos, por lo que protege las capacidades cognitivas del paciente.

Inhibidores de acetil-colinesterasa

La hipótesis colinérgica de los síntomas psicológicos y conductuales es la base para la utilización de inhibidores de acetil-colinesterasa (IACE) tipo donepezilo, rivastigmina y galantamina. En el contexto de la enfermedad de Alzheimer tratada con IACEs, la presencia de síntomas conductuales podría disminuir en intensidad y frecuencia lo que permitiría disminuir la prescripción de psicofármacos. La posible acción de los IACE parece ser independiente de la efectividad sobre los síntomas cognitivos y puede darse incluso en ausencia de mejoría de estos, aún en estados avanzados.

Los datos de ensayos clínicos con memantina, antagonista de NMDA, apuntan a un empeoramiento de los síntomas conductuales y a una reducción de la aparición de agitación en los pacientes tratados con este fármaco.

Antiepilépticos

Cada vez son más los datos aportados con relación a la eficacia de los fármacos antiepilépticos en el tratamiento de los trastornos de conducta, tipo agitación, en pacientes

La utilización de antipsicóticos atípicos ha supuesto un enorme avance en el manejo y control de los efectos secundarios. Este grupo de fármacos ha mejorado el perfil de seguridad y tolerabilidad que presentaban los típicos o convencionales

con demencia. Ácido valproico, carbamazepina y gabapentina son antiepilépticos con posible indicación en el control de algunos síntomas conductuales.

En un estudio comparativo entre carbamazepina y valproato, este último mostró escasos efectos secundarios e interacciones. En un grupo de consenso se estableció que las indicaciones de ácido valproico eran las siguientes: agitación en pacientes con comorbilidad comicial, tratamiento a largo plazo de agitación moderada-severa con miedo y agresión, inadecuada respuesta a neurolépticos y/o benzodiazepinas.

ANTIPSICÓTICOS

	Dosis máxima	Dosis ancianos	NNT	NNTD
Risperidona	16	3	7-14	13-25
Olanzapina	20	10	3-5	7-33
Amisulprida	1200	400		
Clozapina	900	200		
Quetiapina	750	300		
Ziprasidona	160	80		
Aripripazol	30	¿?		
Zotepina	450	200		
Haloperidol	30	10	4-6	9
Tiaprida	600	300	5	17

NNT: Número de pacientes que es necesario tratar para conseguir resultado clínico

NNTD: Número de pacientes que es necesario tratar para que se presente un efecto adverso

ANTIDEPRESIVOS, ANSIOLÍTICOS y ANTIEPILÉPTICOS

	Dosis Inicio mgr/día	Mantenimiento mgr/día
ANTIDEPRESIVOS		
Sertralina	25	50-200
Paroxetina	10	10-40
Fluvoxamina	25	50-200
Citalopram	10	10-40
Escitalopram	10	10-40
Venlafaxina	37,5	75-150
Trazodona	50	50-100
ESTIMULANTES		
Metilfenidato	2,5	2,5-60
d-anfetamina	2,5	2,5-60
BENZODIAZEPINAS		
Lorazepan	0,5	0,5-4
Oxazepan	10	10-90
Alprazolam	0,25	0,25-2
ANTIEPILÉPTICOS		
Valproico	200	600-1200

EFICACIA del TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Síntoma	Tratamiento	Eficacia
Delirio	Neuroléptico	Alta
Alucinaciones	Neuroléptico	Alta
Depresión	Antidepresivos	Alta
Apatía	Anfetaminas	Media
Ansiedad	Benzodiazepinas	Alta
	Neurolépticos	Alta
Vagabundeo	Neurolépticos	Dudosa
Alt.sueño	Neurolépticos	Media
	Benzodiazepinas	Media
	Antidepresivos	Media
Inquietud	Neurolépticos	Alta
	Benzodiazepinas	Alta
Agresividad	Neurolépticos	Alta
	Benzodiazepinas	Alta

Intervención no farmacológica

Además del acercamiento farmacológico, existen instrumentos de actuación no farmacológica que deben ser utilizados conjuntamente. Las estrategias de intervención no farmacológica se basan en gran medida en cambiar el modo de actuar del cuidador o en reestructurar el entorno en varios aspectos a fin de reducir los comportamientos problemáticos.

Un acercamiento útil para ayudar a los cuidadores a reducir los problemas asociados a la conducta es enseñarles "las cuatro R" del cuidado de la demencia:

- 1.- **Reafirmación:** útil en la eliminación de la confrontación, así como a la hora de ayudar al paciente a darse cuenta de que le rodea un entorno de apoyo y afecto.
- 2.- **Reorientación:** permite al paciente saber dónde se encuentra y que está haciendo.
- 3.- **Repetición:** recuerda al paciente lo que sucederá en un futuro inmediato y lo que deberá hacer en cada circunstancia.
- 4.- **Redirección:** disminuye los comportamientos problemáticos distrayendo la atención del paciente de una circunstancia enfurecedora y frustrante a otra de contenido emocional más benigno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aguera L. Tratamiento farmacológico de los trastornos psicologicos y conductuales. *Med Clin (Barc)* 2004; 5: 77-81
2. Andrew C., Schneider L., Farlow M. Optimal management of behavioural disorders associated with dementia. *Drugs& Aging* 1997; 10: 95-106
3. Ballard C.G., Thomas A., Fosey J. A 3 mont, randomized placebo-controlled, neuroleptic discontinuation study in 100 people with dementia: the neuropsychiatric inventory median cutoff is a predictor of clinical outcome. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 114-119
4. Brodaty H., Ames D., Snowden J. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 134-143
5. Cohen-Manfield J. Nonpharmacological interventions for innapropriate behaviors in dementia: a review, summary and critique *Am J Geriatr Psychaitry* 2001; 9: 361-381
6. Connell C.M., Javenic M.R., Gallant M.P. Costs of caring: impact of dementia on family caregivers *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2001; 23: 179-187
7. Cummings J.L. Cholinesterase Inhibitors. A new class of psychotropic compounds. *Am J Psychiatr* 2000; 157: 4-15
8. Cummings J.L. La neuropsiquiatria de la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas. Martin Dunitz. London 2003
9. De Deyn P., Katz I.R. Control of aggression and agitation in patients with dementia: efficacy and safety of risperidone. *Int J Geriatr Psychiat* 2000; 15: 14-23
10. Dubovsky S.L., Buzan R. Psychopharmacology. En Coffey C.E., Cummings J.L. (eds) *Textbook of Geriatric Neuropsychiatry*, American Psychiatric Press. Washington 2000:779-829
11. Grossman F. A review of anticonvulsants in treating agitated demented elderly patients. *Pharmacotherapy* 1999; 18: 600-606
12. Herrmann N., Mamdani N., Lanctot K.L. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1113-1115
13. Reichman W., Coleman J., Aupperle P., Hyer L., Sohnle S. Mirtazapine for the treatment od dementia associated behavioral problems. *Am J Psyhciatry* 2002; 10: 89-90
14. Reisberg B., Doody R.S., Stoffler A., Schmitt F., Ferris S.H. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-1341
15. Stoppe G., Brandt C.A., Staedt J.H. Behavioural problems associated with dementia. The role of newer antipsychotics *Drugs&Aging* 1999; 14: 41-54

Manuel José Barbanoj



Farmacología de los antipsicóticos: típicos vs atípicos

En la historia de los fármacos antipsicóticos existen dos grandes hitos que van a marcar significativos avances en el tratamiento de la esquizofrenia: la introducción clínica de la clorpromazina y el descubrimiento de las características atípicas de la clozapina, que permitieron el desarrollo de nuevos agentes antipsicóticos, más eficaces y seguros.

Los primeros tratamientos específicos de los trastornos psicóticos datan de principios del siglo XX con la utilización de terapias biológicas. Los tratamientos farmacológicos fueron inespecíficos y poco resolutivos, empleándose el opio, la morfina, la cocaína, el hashish, la codeína, la tintura de digital, el hidrato de cloral y, fundamentalmente, los bromuros. El advenimiento de la clorpromazina supuso una auténtica revolución farmacológica y no solamente introdujo un abordaje selectivo y eficaz para los pacientes esquizofrénicos, sino que abrió las puertas a la síntesis de numerosos fármacos destinados al tratamiento de los trastornos mentales y, por ende, al inicio de la era psicofarmacológica.

El descubrimiento de la primera familia de agentes antipsicóticos hay que enmarcarla en el auge de la investigación sobre sustancias antihistamínicas que tuvo lugar en Francia después de la II Guerra Mundial y, más concretamente, en los estudios realizados con las fenotizinas. Su aplicación a pacientes con enfermedades mentales nunca fue directamente buscada. En 1950 se sintetizó la clorpromazina y el 19 de enero de 1952 fue administrada por primera vez, asociada a otros fármacos, en un paciente mental muy agitado en el Servicio de Neuropsiquiatría del Hospital Val-de-Grâce de París. Ese paciente rápidamente comenzó a calmarse, prolongándose esa situación durante varias horas. La síntesis de clozapina tuvo lugar en 1958, enmarcándose dentro de una campaña de investigación desarrollada por la firma Sandoz-Wander (Berna, Suiza). De esta forma, clozapina fue una de las aproximadamente 1.900 moléculas sintetizadas gracias a su semejanza con la recientemente introducida imipramina. Sin embargo, los resultados en las pruebas de experimentación animal hicieron pensar a los investigadores que su perfil farmacológico podría estar más próximo al de la clorpromazina que al de la imipramina, por lo que se decidió ensayarla en pacientes psicóticos. A pesar de su retirada o utilización restringida en muchos países ante los severos efectos adversos observados (agranulocitosis), la importancia histórica de la clozapina es incuestionable. Sus diferencias de acción neuroquímica y clínica en relación a los antipsicóticos típicos propició la incorporación del término atípico (circunstancia que tuvo lugar a mediados de la década de los 80), suponiendo un punto de partida imprescindible en el conocimiento de la etiopatogenia de la esquizofrenia.

Las aplicaciones terapéuticas de este grupo de fármacos son fundamentalmente en las psicosis idiopáticas de naturaleza esquizofrénica, en algunas psicosis orgánicas y tóxicas, el síndrome post-alcohol y en las demencias y estados de agitación. Otras aplicaciones psiquiátricas se centran en los estados de manía y en algunas formas de depresión. También son utilizados en aplicaciones no psiquiátricas, como numerosos síndromes extrapiramidales (ciertas discinesias, coreas), en la neurolepto-anestesia y ante el frac-

so de los tratamientos convencionales en determinadas situaciones: náuseas y vómitos, dolores crónicos e hipo pertinaz.

Nomenclatura

El gran auge de la clorpromazina en la terapéutica psiquiátrica dio lugar a un confuso fenómeno terminológico, que aún perdura en la actualidad y que ha ocasionado notables malentendidos conceptuales. Así distintos grupos de investigadores y clínicos propusieron nomenclaturas variadas para designar a estos fármacos, entre las que se incluyen "neurolítico", "neuropléjico", "psicoléptico", "tranquilizante mayor", "neuroléptico" o "antipsicótico". En la actualidad parece que sólo perduran las dos últimas como sinónimos. Sin embargo, conceptualmente ambos términos no suponen definiciones idénticas. Además, hoy en día, existe una tendencia a sustituir el término "neuroléptico" por la terminología de "agentes antipsicóticos".

El término neuroléptico proviene del complejo síndrome farmacológico que los fármacos pertenecientes a este grupo producen en los animales y en el hombre. Cuando los fármacos se administran a personas no psicóticas producen el denominado síndrome neuroléptico: quietud emocional, indiferencia afectiva y retraso psicomotor (no hay sueño pero lo aparenta). Existe una desaferentización sensorial: la persona se muestra tranquila, indiferente al mundo que le rodea, sin iniciativa, etc., si bien es capaz de responder ante un estímulo suficientemente fuerte. Cuando las dosis son elevadas produce un cuadro motor de inmovilización completa denominado catalepsia. No hay parálisis, pero tampoco movimiento, y tanto el tronco como las extremidades adoptan aquellas posturas que se les imponga, por extrañas que sean. La eficacia inicial de estos fármacos en los enfermos agresivos y agitados se debe a la acción neuroléptica.

Cuando estos fármacos se administran a personas con síndrome esquizofrénico mejoran o suprimen fundamentalmente la sintomatología denominada "positiva": alteraciones perceptivas (alucinaciones), cognitivas (autorreferencialidad, suspicacia, fenómenos de lectura del pensamiento) y conductuales (agitación psicomotriz, desorganización). En menor medida responde la sintomatología "negativa": pobreza de expresión lingüística, embotamiento afectivo, aislamiento social y apatía. Estos efectos se obtienen con independencia de las propiedades meramente sedantes o tranquilizantes que puedan tener. La acción antipsicótica, sin embargo, no es inmediata sino que tarda varios días y semanas en aparecer y consolidarse.

Mecanismo de acción de los antipsicóticos típicos

El mecanismo de acción que se considera fundamental en la actividad de los antipsicóticos es el antagonismo de los receptores dopaminérgicos. Este antagonismo es consecuencia del bloqueo, aunque de intensidad variable, de los receptores dopaminérgicos. Todos ellos se tratan de receptores acoplados a proteínas G con una estructura de siete segmentos transmembrana. La división más aceptada entre los receptores dopaminérgicos se basa en los diferentes patrones farmacológicos de afinidad de los denominados receptores dopaminérgicos D₁ y D₂. Posteriormente y mediante patrones moleculares se han descrito los receptores D₃ cuyo perfil farmacológico es similar al del receptor D₁ y los receptores D₃ y D₄ con perfiles farmacológicos próximos al del receptor D₂. Los receptores D₁ están asociados a la activación de la adenilil ciclasa, de manera que la ex-

El mecanismo de acción que se considera fundamental en la actividad de los antipsicóticos es el antagonismo de los receptores dopaminérgicos

citación del receptor por dopamina produce un aumento de AMPc. La significación fisiológica y farmacológica de este receptor es menos conocida que la del receptor D₂. Los receptores D₂ están asociados a la inhibición de la adenilil ciclasa o a la apertura de canales de K que provoca hiperpolarización. Existen dos isoformas del receptor D₂ dopaminérgico denominadas D_{2S} y D_{2L} codificadas por el mismo gen. Se ha sugerido que el receptor de la dopamina D_{2L} actuaría como receptor mayoritariamente postsináptico mientras que el D_{2S} se correspondería al receptor presináptico.

A pesar de que los antipsicóticos bloquean todos los subtipos de receptores dopaminérgicos, su máxima afinidad se expresa en general, por el grupo formado por los subtipos D₂/D₃/D₄ y especialmente por el D₂. De hecho, existe una óptima correlación entre la afinidad de los neurolépticos por este subtipo y las concentraciones clínicamente eficaces en el enfermo esquizofrénico. Los estudios con tomografía de emisión de positrones (PET) han demostrado que para conseguir los efectos antipsicóticos se necesita una ocupación de receptores D₂ estriales del 65 al 70%, y que si esta se eleva por encima del 80%, aumenta notablemente el riesgo de que aparezcan efectos indeseables motores.

El bloqueo de los receptores postsinápticos se manifiesta en las áreas y núcleos cerebrales a los que llegan las terminaciones nerviosas de los sistemas dopaminérgicos de larga y corta proyección, estando en la base de algunas de las consecuencias clínicas que caracterizan su perfil de actividad. Bloqueo del sistema mesolímbico (de origen principalmente en el área tegmental ventral y distribuyéndose por todo el sistema límbico con excepción del hipocampo) comportando el alivio de la psicosis. Bloqueo del sistema mesocortical (proyectando hasta las cortezas motoras, premotoras y suplementarias y a las cortezas parietal, temporal y cingular posterior, es decir, hasta las principales áreas sensoromotoras y de asociación) comportando un aumento de los síntomas negativos. Bloqueo del sistema nigrostriado (de origen localizado mayormente en la zona compacta de la sustancia negra y proyectando amplisimamente al caudado y al putamen) comportando los síntomas extrapiramidales. Bloqueo de la vía corta tuberohipofisaria (de origen en el hipotálamo ventral tuberobasal e inervando la eminencia media y el lóbulo intermedio de la hipófisis), comportando las alteraciones endocrinas: hiperprolactinemia.

Clorpromazina como prototipo de antipsicótico típico

Los antipsicóticos típicos, y por tanto la clorpromazina como prototipo de los mismos, además de bloquear los receptores D₂ en los cuatro sistemas dopaminérgicos, tienen en mayor o menor medida, dependiendo de cada compuesto en particular, otras propiedades farmacológicas importantes.

Una acción particularmente importante consiste en su capacidad de bloquear los receptores colinérgicos muscarínicos. Esta actividad puede causar efectos indeseables, como boca seca, visión borrosa, estreñimiento, dificultad para la micción y somnolencia. Diferentes grados de actividad anticolinérgica pueden también explicar porqué algunos antipsicóticos típicos tienen mayor propensión que otros a producir efectos secundarios extrapiramidales. Esto es, aquellos antipsicóticos típicos que causan más efectos secundarios extrapiramidales son compuestos con pocas propiedades anticolinérgicas, mientras que aquellos antipsicóticos típicos que causan menos efectos secundarios extrapi-

ramidales tienen propiedades anticolinérgicas importantes. La razón de esta relación parece encontrarse en la relación recíproca que existe entre la dopamina y la acetilcolina en la vía nigroestriada. En condiciones normales la dopamina inhibe la liberación de acetilcolina en las neuronas colinérgicas postsinápticas nigroestriales, suprimiendo por tanto la actividad colinérgica a ese nivel. Si la dopamina no puede suprimir la liberación de acetilcolina por el bloqueo dopaminérgico ocasionado por los antipsicóticos típicos, entonces la acetilcolina estará sobreactivada. Una forma de compensar esta sobreactividad colinérgica es bloquearla con un compuesto anticolinérgico. Así, fármacos con actividad anticolinérgica disminuirán el exceso de actividad colinérgica causada por la disminución de la inhibición dopaminérgica cuando los receptores dopaminérgicos están bloqueados. Si un mismo compuesto presenta propiedades anticolinérgicas y antidopaminérgicas tenderá a mitigar los efectos del bloqueo D_2 en la vía nigroestriada.

Hay, además, otras propiedades farmacológicas asociadas con los antipsicóticos típicos: pueden bloquear los receptores α -adrenérgicos e histaminérgicos. Así podrán ocasionar efectos como consecuencia de la disminución de la actividad adrenérgica α_1 , como hipotensión ortostática y mareo, y efectos como consecuencia de sus propiedades anti-histamínicas H_1 , como aumento de peso y somnolencia.

Antipsicóticos típicos

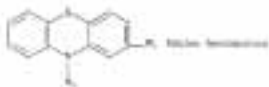
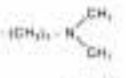
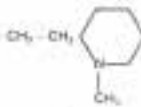
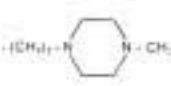
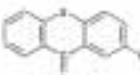

Existe un gran número de antipsicóticos típicos introducidos en clínica, sin embargo, su eficacia antipsicótica nunca superó a la de la clorpromazina. Los distintos compuestos disponibles difieren en su capacidad de bloqueo de los distintos tipos de receptores previamente enumerados, por lo que sus diferencias se centrarán preferentemente en el perfil de efectos indeseables y no en el perfil terapéutico. Así, algunos antipsicóticos típicos son más sedantes que otros o tienen más capacidad de provocar efectos extrapiramidales o cardiovasculares.

Ante esta situación, y si bien se han propuesto distintas clasificaciones de los fármacos antipsicóticos típicos ("neurolépticos de amplio espectro" vs. "neurolépticos a largo plazo" o "sedativos, medios, polivalentes y desinhibidores"), la clasificación habitual de estos compuestos es la basada en su estructura química. Así, se identifican principalmente las fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas (Tabla I).

Las fenotiazinas constituyen el grupo mayor y más ampliamente usado de fármacos antipsicóticos. Basándose en la naturaleza de su estructura molecular se dividen en tres subgrupos: (i) derivados alifáticos (por ejemplo, clorpromazina), (ii) derivados piperídínicos (por ejemplo, tioridazina), (iii) derivados piperacínicos (por ejemplo, flufenazina). Estos subgrupos difieren en ciertos aspectos. Los derivados piperacínicos son los compuestos más potentes (dosis terapéuticas del orden de 1 a 2 mg) y presentan la mayor incidencia de efectos secundarios extrapiramidales, habiendo recibido la denominación de neurolépticos incisivos. Los derivados alifáticos y piperídínicos son menos potentes (dosis terapéuticas del orden de 50 mg) y tienen menor incidencia de reacciones extrapiramidales, sin embargo, producen mayor sedación e hipotensión, habiendo recibido la denominación de neurolépticos sedantes. Los derivados alifáticos exhiben la mayor actividad anticolinérgica, mientras que en el extremo opuesto se encuentran los derivados piperacínicos.

Existe gran número de antipsicóticos típicos introducidos en la práctica clínica, que difieren en su capacidad sedante o de provocar efectos extrapiramidales o cardiovasculares. Se identifican principalmente las fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas

Tabla I: Antipsicóticos típicos: clasificación según estructura química

Fenotiazinas		
Alifáticas: R ₂		* <i>Clorpromacina</i> <i>Levonpromacina</i>
Piperidínicas: R ₂		* <i>Tioridacina</i> <i>Pertacacina, Piporacina</i>
Piperacínicas: R ₂		* <i>Flofenacina</i> <i>Pacfenacina, Propromacina</i> <i>Trifluoperacina</i>
Tioxantenos		* <i>Tiotixeno</i> <i>Zacpantol</i>
Butirofenonas		* <i>Haloperidol</i> <i>Trifluoperidol</i>

Los tioxantenos son química y farmacológicamente similares a las fenotiazinas, de tal manera que ambos grupos pueden usarse indistintamente. La evidencia clínica de cierta acción antidepressiva sugiere que este grupo podría ser más beneficioso que las fenotiazinas en ciertos tipos de trastornos psicóticos en los que predomina el retardo y la apatía. Pertenecen a este grupo el tiotixeno.

Como butirofenonas destacan el haloperidol, en la clínica psiquiátrica, y el droperidol, en anestesia. El haloperidol es en la actualidad el neuroleptico más empleado. Posee una elevada potencia antipsicótica y antiemética y una escasa capacidad de producir sedación y signos de bloqueo α -adrenérgico. Causa, sin embargo, abundantes reacciones extrapiramidales, siendo su actividad anticolinérgica algo inferior a la de las fenotiazinas. En términos generales, sus características farmacológicas son similares a las de las fenotiazinas piperacínicas siendo, juntamente con ellas, los fármacos antipsicóticos más potentes utilizados actualmente en clínica.

Clozapina como prototipo de antipsicótico atípico

La aparición de clozapina inaugura un nuevo tipo de antipsicóticos llamados atípicos en contraposición a los típicos o clásicos. Lo relevante de clozapina es que es un fármaco más eficaz que los antipsicóticos típicos en su acción antipsicótica, no produce síntomas extrapiramidales y, por otra parte, su mecanismo de acción es completamente distinto. Es el único que ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia resistente a otros neurolepticos y el que mejor respuesta ha tenido en el tratamiento de los síntomas negativos o deficitarios de la esquizofrenia. La clozapina no antagoniza principalmente los receptores D₂ como los antipsicóticos típicos, sino que interactúa con más de 9 receptores distintos. Actúa sobre todos los receptores dopaminérgicos D₁, D₂, D₃, D₄, D₅ (especialmente D₄), serotoninérgicos 5HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ (especialmente 5-HT₂), noradrenérgicos α_1 y α_2 , antihistamínicos y colinérgicos.

Concepto de antipsicótico atípico

El concepto de antipsicótico atípico es controvertido, ya que está formado por un heterogéneo grupo de antipsicóticos con mecanismos de acción distintos. Estos nuevos antipsicóticos han buscado obtener la eficacia de la clozapina en el tratamiento de las psicosis, de la esquizofrenia resistente y de los síntomas negativos, pero sin provocar la agranulocitosis (alrededor del 1% de los pacientes) que sitúa a clozapina, necesariamente, no como fármaco de elección terapéutica.

En general para que un fármaco pueda considerarse atípico debe reunir una serie de características neuroquímicas y clínicas. Las características neuroquímicas incluyen: (i) el antagonismo de varios sistemas de neurotransmisión, particularmente el serotoninérgico y (ii) la menor afinidad por los receptores dopaminérgicos del estriado que mesolímbicos. Las características clínicas incluyen: (i) la eficacia en pacientes refractarios a la acción antagonista dopaminérgica, (ii) la eficacia clínica, tanto en síntomas positivos como negativos, (iii) la menor incidencia de síntomas extrapiramidales y (iv) el menor incremento de los niveles de prolactina.

Una cuestión todavía sin respuesta clara es aquella que se plantea si los antipsicóticos atípicos son diversos fármacos únicos o son realmente un grupo con diversos fármacos. Aparte de consistir en un grupo heterogéneo de fármacos con mecanismos de acción distintos, no hay dos compuestos que posean exactamente las mismas propiedades. La simultaneidad en el antagonismo serotoninérgico (5-HT₂) y dopaminérgico (D₂) como concepto clave para explicar algunas de sus acciones clínicas, no es suficiente para explicar todas las propiedades de este grupo de fármacos. Algunos compuestos con actividad antagonista serotoninérgico-dopaminérgica no tienen propiedades clínicas de antipsicótico atípico, como por ejemplo loxapina, considerado como un antipsicótico típico, especialmente a dosis altas. También, algunos compuestos con escasa capacidad de producir síntomas extrapiramidales, como las benzamidas sustituidas, no presentan necesariamente actividad combinada antiserotoninérgica y antidopaminérgica. A esta familia de agentes antipsicóticos, que podría considerarse que se encuentra -merced a sus propiedades bioquímicas y clínicas- a mitad de camino entre los antipsicóticos típicos y los atípicos, algunos autores han propuesto denominarla "antipsicóticos selectivos" debido a su selectividad por el bloqueo de ciertos receptores dopaminérgicos. El prototipo de esta familia es sulpirida. Otros compuestos posteriormente sintetizados y comercializados que se incluirían en este grupo serían tiaprida, amisulprida, remoxiprida y racloprida.

Además, pacientes individuales pueden presentar respuestas muy distintas de la respuesta media obtenida en los ensayos clínicos, así como respuestas muy distintas a uno de esos compuestos en comparación con otro. Si bien, no está claro porque los diversos antipsicóticos atípicos difieren entre ellos en su respuesta clínica. Una posible explicación radicaría en las propiedades adicionales, distintas al antagonismo serotoninérgico 2A- dopaminérgico 2, que no presentan en común. De todas las actividades sobre distintos sistemas de neurotransmisión, algunas, sin duda, median efectos indeseables, pero otras podrían mediar efectos terapéuticos particulares. Ante ello es planteable si un antipsicótico atípico con múltiples mecanismos de acción es mejor que otro con mecanismos de acción más específicos. La idea de una posible sinergia entre múltiples mecanismos de acción, de hecho, está en la base de combinar fármacos con diferen-

Los antipsicóticos atípicos se caracterizan por tener una menor tendencia a causar síntomas extrapiramidales que los típicos, si bien también presentan efectos secundarios

tes mecanismos de acción en pacientes que no responden a compuestos con mecanismos farmacológicos únicos.

Antipsicóticos atípicos

En España se han comercializado clozapina (Leponex®), olanzapina (Ziprexa®), risperidona (Risperdal®) y más recientemente quetiapina (Seroquel®) y ziprasidona (Zeldox®). Fuera de España está comercializado zotepina, molécula de origen japonés.

La heterogeneidad en la estructura química y en el mecanismo de acción de los compuestos que se clasifican como antipsicóticos atípicos puede deducirse de lo expuesto en la tabla II.

Tabla II: Antipsicóticos atípicos: mecanismo de acción

	Receptor	Clozapina	Olanzapina	Quetiapina	Zotepina	Risperidona	Ziprasidona
Antagonismo dopaminérgico	D ₂	X	X	X	X	X	X
	D ₄	X	X		X		
	D ₃	X	X		X		X
Antagonismo serotoninérgico	D ₁	X	X		X		
	2A	X	X	X	X	X	X
	2C	X	X		X		X
	1A	X					X
	1D						X
	3	X	X				
	6	X	X	X	X		
Antagonismo colinérgico	7	X		X	X	X	X
	M ₁	X	X				
Antagonismo histaminérgico	H ₁						
Antagonismo noradrenérgico	α ₁	X	X	X	X	X	X
	α ₂	X		X		X	
Inhibición recaptación	Serotonina						X
	Noradrenalina						X

Estos antipsicóticos, si bien se caracterizan por tener una menor tendencia a causar síntomas extrapiramidales que los antipsicóticos típicos, presentan efectos secundarios y, de hecho, ya ha habido compuestos que han sido retirados del mercado, como por ejemplo sertindol, ante la inducción de cardiotoxicidad reflejada en el ECG por alargamientos del QTc. El abanico de efectos secundarios de los antipsicóticos atípicos se solapa con muchos de los que producen los antipsicóticos clásicos, como sedación, disforia, disfunción sexual, ganancia de peso y efectos endocrinos, cardiovasculares, autonómicos y anticolinérgicos, además de los síntomas extrapiramidales. Sin embargo, la incidencia y la intensidad de los mismos varía de un fármaco a otro por lo que es imprescindible evaluarlos individualmente. Además, no hay que olvidar que todavía la experiencia clínica, sobre todo de algunos de ellos, es muy restringida, lo que sin duda limita la disponibilidad de un perfil de efectos adversos consistente.

Algo de economía

Uno de los problemas principales de los nuevos antipsicóticos es su elevado precio, que en algunos casos puede ser de hasta cien veces superior a los fármacos clásicos.

Aunque este tema es objeto de un importante debate y las compañías fabricantes insisten en la teórica reducción de los costes totales –tanto directos como indirectos– que se produciría con estos nuevos fármacos a pesar de su precio, no existe todavía evidencia farmacoeconómica adecuada que lo demuestre. La hipótesis de la posible ventaja en el coste-efectividad de los nuevos antipsicóticos se basa en que al producir menos síntomas extrapiramidales serían mejor tolerados por los pacientes, habría mayor adherencia al tratamiento y se producirían menos recaídas y hospitalizaciones.

La diferencia en el coste directo del tratamiento con antipsicóticos a dosis estándar entre fármacos típicos y atípicos es considerable. Si evaluamos dosis situadas, por ejemplo, en el extremo inferior del rango terapéutico se puede constatar que el coste mensual con clorpromazina (300mg/día) es de 5,88 euros o con haloperidol (5mg/día) es de 1,73 euros, en contraposición al coste mensual con risperidona (3mg/día) que es de 70,18 o con olanzapina (10mg/día) que es de 126,03 euros.

Principales retos en la investigación sobre antipsicóticos

La introducción del primer antipsicótico, la clorpromazina, revolucionó el tratamiento de la esquizofrenia. Desde entonces, los principales retos en la investigación sobre antipsicóticos han sido definir su mecanismo de acción, aumentar su eficacia en los pacientes con esquizofrenia resistente (alrededor de un tercio de los pacientes no responden a los antipsicóticos típicos) y en los llamados síntomas negativos de la enfermedad, así como incrementar el índice terapéutico respecto a los síntomas extrapiramidales.

La introducción en terapéutica de los antipsicóticos atípicos ha creado grandes expectativas, especialmente intentando alcanzar la eficacia clínica de la clozapina sin el efecto adverso de la agranulocitosis. Sin embargo, hasta la actualidad lo que parece evidenciado es la obtención de una eficacia comparable a la del haloperidol (no a la clozapina) y una menor aparición de síntomas extrapiramidales, con un perfil de efectos indeseables diferente. Se constata la necesidad de resolver numerosas dificultades metodológicas en la investigación clínica de los nuevos compuestos y todavía no hay evidencia adecuada de una mejor relación coste-efectividad.

Por otro lado, se ha publicado muy poco sobre el uso de los nuevos antipsicóticos en otras enfermedades que no sea la esquizofrenia, como el tratamiento de trastornos psicóticos y conductuales en cuadros demenciales, estados confusionales agudos de origen orgánico y otras psicosis del adulto e infantiles, lo que limita la extrapolación de resultados en esas entidades.

Texto elaborado por M. J. Barbanoj y E. M. Grasa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Essential Psychopharmacology (2º edition). Stahl SM (editor). Cambridge University Press. Cambridge 2000. I.S.B.N.: 0-521-64154-3. pp: 601.
2. Farmacología Humana (4º edición). Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A (directores). Masson S.A. Barcelona 2003. I.S.B.N.: 84-458-1290-4. pp 1400.
3. Historia de la Neuropsicofarmacología. López Muñoz F y Álamo González C (editores). Ediciones Eurobook S.L. Madrid 1998. I.S.B.N.: 84-89115-09-5. pp: 544.

Luis Fernando Agüera Ortiz



Uso de los antipsicóticos en los pacientes con demencia. Nuevos datos de seguridad

La presentación de sintomatología psíquica en el curso de las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, como pueden ser las demencias, es un hecho frecuente, pero hasta fechas recientes han recibido una atención escasa, a pesar del enorme impacto que sobre el paciente y el entorno ejercen cuando aparecen. De hecho, el catálogo de síntomas *básicos* de orden mental que produce un cerebro enfermo es relativamente limitado. Los más importantes son: delirios, alucinaciones, depresión, manía, apatía, ansiedad, cambios en la personalidad, alteraciones del lenguaje, cambios en la psicomotricidad y de funciones básicas como el apetito o el sueño. El contenido y la expresión patoplástica de estos fenómenos pueden ser sumamente variados dependiendo de la enfermedad y el enfermo. Los caminos por los que se puede llegar a un determinado síntoma también lo son. Así, una persona puede delirar debido a padecer una esquizofrenia o una Enfermedad de Alzheimer. Puede tener alucinaciones debido a padecer una Enfermedad de Parkinson o a una intoxicación por sustancias y así se podría continuar con el resto de los síntomas mentales.

Por otra parte, lo que se ha ido comprobando en terapéutica psiquiátrica con el paso de los años y de la investigación es que los síntomas mentales de cualquier enfermedad se tratan y tienden a responder a similares tipos de fármacos, con independencia de su etiología concreta. Así un delirio se tratará con neurolépticos con independencia de que aparezca en el contexto de una esquizofrenia o de una Enfermedad de Alzheimer, ya que los neurolépticos son *antipsicóticos* y no *antiesquizofrénicos* o *antidemencia*. La aplicación práctica de este hecho habrá de ser matizada por el tipo de enfermedad concreta que se esté abordando, pero ello no resta valor a esta premisa general.

El número de ensayos clínicos que se han realizado con ancianos con fenómenos psicóticos primarios o derivados de una demencia, en especial los diseñados para el registro de indicaciones, es hasta el presente muy insuficiente. Ello contrasta con el número de pacientes de esta edad que presentan estos síntomas, que es muy elevado. De otro lado, los requerimientos actuales para conseguir una nueva indicación son muy diferentes y mucho más estrictos para los fármacos de nueva generación de lo que lo fueron para sus predecesores. Ello quiere decir que muchos de los nuevos antipsicóticos no han seguido aún los complejos y costosos procesos para conseguir la indicación en todas las posibles enfermedades psicóticas –y mucho menos en ancianos– y que, por lo tanto, estas no aparecen en su ficha técnica; requerimientos que no tuvieron los convencionales.

Por lo tanto, hemos de afirmar con rotundidad, que los fenómenos psicóticos –dentro o fuera de las demencias– son patologías sumamente graves, que requieren tratamiento o alivio sintomático siempre, utilizando con sensatez todos los medios terapéuticos disponibles. Ello incluye el empleo de fármacos antipsicóticos usando las indicaciones de la ficha técnica sólo a título orientativo, dada la escasez de ensayos clínicos disponibles, la arbitrariedad de su requerimiento y la pobre previsión de su disponibilidad en

un futuro cercano, lo que contrasta con la gravedad de la enfermedad que se está abordando y las serias repercusiones que tiene la ausencia del tratamiento tanto en el paciente como en el entorno.

Dicho esto, hay que añadir que la elección de un neuroléptico concreto para un anciano necesitado de este tipo de tratamiento es una cuestión que reviste importancia ya que, aunque la mayoría de ellos han demostrado eficacia en las series de pacientes o en los ensayos clínicos controlados publicados, existe una gran variabilidad individual, tanto a nivel de la eficacia como de la tolerabilidad a cada molécula concreta, variabilidad que es mayor que la encontrada con otro tipo de fármacos como los antidepresivos o los ansiolíticos.

¿Neurolépticos convencionales o atípicos?

Pasados ya más de diez años del advenimiento de los neurolépticos atípicos, estos se han incorporado al tratamiento habitual de los pacientes con psicosis y enfermedades relacionadas de cualquier etiología.

La evidencia publicada acerca de la efectividad de los antipsicóticos atípicos en las distintas enfermedades psicóticas de los ancianos es clara, tanto en series de casos como en estudios controlados con placebo, frente a neurolépticos convencionales o incluso en comparaciones de dos atípicos entre sí; así como también las ventajas del cambio de un neuroléptico convencional a un atípico en término de efectos adversos, alivio sintomático y calidad de vida ^{(1) (2-5) (6)}.

Los nuevos neurolépticos no parecen haber mejorado el perfil de eficacia sobre los síntomas positivos respecto a los convencionales en los adultos y tampoco en las personas mayores. En los ancianos sí existen pruebas a favor de su eficacia en varios aspectos especialmente relevantes en esta población.

Síntomas negativos. Los síntomas negativos son más prevalentes en los pacientes esquizofrénicos según avanza su edad, y tampoco son infrecuentes en las formas tardías de esquizofrenia. Los antipsicóticos atípicos mejoran estos síntomas de manera superior a los convencionales.

Síntomas cognitivos. Los pacientes psicóticos ancianos, con independencia de cuál sea su edad actual o la del inicio de su enfermedad, muestran déficits neuropsicológicos, generalmente en relación con las capacidades amnésicas y de ejecución. Una mejora de esas capacidades, o al menos una preservación de las existentes, cobra especial relevancia en la edad avanzada, tanto si de lo que se trata es de pacientes con psicosis primarias, como la esquizofrenia o el trastorno bipolar, como si lo es de enfermos con fenómenos psicóticos en el contexto de una demencia. Este es el caso de los antipsicóticos atípicos en contraposición a los convencionales que causan siempre dificultades cognitivas, tanto aquellos con intensa actividad anticolinérgica –como las fenotiacinas–, como los que la tienen en grado mucho menor –como el haloperidol–.

Síntomas afectivos. Diversos síntomas afectivos acompañan las psicosis de los ancianos, además del trastorno bipolar propiamente dicho. Los antipsicóticos atípicos, y no los con-

La evidencia publicada acerca de la efectividad de los antipsicóticos atípicos en las distintas enfermedades psicóticas de los ancianos es clara, tanto en series de casos como en estudios controlados con placebo

vencionales, reducen estos síntomas de manera bastante consistente y son de utilidad en varias situaciones, en especial las ligadas al trastorno bipolar y a la depresión resistente.

Efectos extrapiramidales. Los ancianos son especialmente susceptibles a experimentar todo el rango de síntomas extrapiramidales y trastornos del movimiento y su aparición conlleva un nivel de riesgo e incapacidad mucho mayor que en el adulto. Es indudable la menor o nula producción de efectos extrapiramidales de todos los antipsicóticos atípicos a las dosis habituales y este es claramente uno de sus puntos fuertes.

Uso en la demencia. Los síntomas psicológicos y comportamentales de la demencia (SCPD) merecen un comentario aparte ya que recientemente se ha renovado el interés por esta enfermedad. Se trata de una de las pocas ocasiones en que se han puesto en marcha un cierto número de estudios y revisiones con metodología moderna en pacientes ancianos.

Respecto a los neurolépticos convencionales, el haloperidol ha sido clásicamente el tratamiento estándar, pero su efectividad no está clara. De acuerdo a la revisión Cochrane de 2004 ⁽⁷⁾, los datos disponibles sobre haloperidol no demostraron una mejoría significativa en la agitación de estos enfermos comparados con los controles. Produce un descenso en la agresividad sin mejoría en otros aspectos de los SCPD. No hay evidencias de reducción en la sobrecarga de los cuidadores y se asocia a un incremento de los efectos adversos extrapiramidales, cognitivos y cardiovasculares. Textualmente se dice: “Las pruebas indican que el haloperidol fue útil para reducir la agresión, pero estuvo asociado a efectos adversos; no hubo pruebas para apoyar el uso regular de este fármaco en el control de otras manifestaciones de la agitación en la demencia (...) La presente revisión confirma que el haloperidol no debe ser utilizado rutinariamente en los pacientes con demencia agitada”. El otro fármaco ampliamente usado, a pesar de carecer de apoyo en ensayos clínicos controlados, es la tioridazina, cuya comercialización ha sido suspendida debido a su pobre seguridad cardiovascular.

Los antipsicóticos atípicos han sido estudiados para esta indicación, existiendo datos favorables para todos ellos aunque con diferente grado de certeza ^(8;9).

De todos ellos, Risperidona es el único que ha cumplimentado los ensayos de registro y es en la fecha de publicación de este libro, el único antipsicótico con la indicación para el tratamiento de los SCPD, constituyendo el tratamiento estándar para los mismos.

En términos de efectos adversos, como queda reseñado más adelante, la balanza se inclina claramente a favor de los antipsicóticos atípicos. A pesar de que estos fármacos no estén del todo desprovistos de problemas, e incluso en algunos casos los efectos adversos pueden ser más intensos que los de los convencionales –como es el caso de algunas acciones metabólicas– su perfil general de seguridad y de tolerabilidad excede con mucho al de los medicamentos de la anterior generación.

Por todas estas razones, los antipsicóticos atípicos o de segunda generación han de considerarse actualmente de primera elección en el anciano. Es más, la ineficacia o intolerancia hacia uno de ellos ha de llevar al uso de otro y sucesivamente, antes de pa-

sar a un neuroléptico convencional. Esta norma es de aplicación tanto para las psicosis primarias como para las que acompañan a la demencia.

Los neurolépticos convencionales conservan, pese a todo, algunas indicaciones en los ancianos. En los casos agudos de trastorno comportamental o agitación, como los que ocurren fundamentalmente en trastornos como el delirium, los fármacos convencionales pueden actuar más rápidamente, con la ventaja adicional de la posibilidad del uso intramuscular, aunque actualmente olanzapina y ziprasidona también están disponibles por esta vía.

Otra situación en que pueden ser útiles es en pacientes tratados con neurolépticos atípicos que sufren una descompensación o reagudización de síntomas, porque el aumento progresivo de dosis no siempre es una pauta efectiva o suficientemente rápida. Si un primer aumento no ha dado resultado, una vez transcurrido un tiempo razonable, de una a dos semanas, una medida que suele resultar más eficaz es añadir temporalmente un neuroléptico convencional a dosis medias, por ejemplo haloperidol o zuclopentixol, al atípico que tomaba. Una vez controlada la reagudización se procede a suspender progresivamente el neuroléptico convencional.

Efectos adversos

Neurolépticos Convencionales

Clásicamente solía dividirse a los neurolépticos convencionales en dos grupos, con diferente perfil de acción y de efectos secundarios, en función de su potencia. Así los de alta potencia, como el haloperidol, poseerían mayores capacidades incisivas acompañadas de una producción menor de sedación, menos efectos anticolinérgicos y mejor perfil de seguridad cardiológico y lo contrario cabría afirmar de los de baja potencia como la levopromacina. Este perfil se mantiene solo parcialmente en el caso del anciano, donde por ejemplo el haloperidol puede producir efectos sedativos y la levopromacina producir efectos extrapiramidales con mayor frecuencia que en el adulto.

Clínicamente, los efectos adversos más frecuentes en personas mayores incluyen sedación excesiva, síncope y caídas secundarios a la hipotensión ortostática, reacciones anticolinérgicas, síntomas extrapiramidales, discinesia tardía, síndrome deficitario, síndrome neuroléptico maligno, hepato y neurotoxicidad y diversos problemas vasculares, endocrinos y metabólicos.

La hipotensión ortostática es un efecto que merece una cuidadosa consideración en la población anciana por el riesgo de caídas y fracturas de cadera. Se atribuye al bloqueo de los receptores alfa-1 y es más común con los antipsicóticos de baja potencia, como levopromacina.

El bloqueo de los receptores muscarínicos periféricos da lugar a los bien conocidos efectos anticolinérgicos de boca seca, estreñimiento, visión borrosa, taquicardia y retención urinaria. Cambios fisiológicos asociados al normal envejecimiento producen algunos de estos mismos síntomas y como resultado estos efectos adversos de los antipsicóticos tienden a intensificarse en los ancianos y pueden confundirse con los cambios comunes asociados a la edad. Determinadas situaciones patológicas como la hipertrofia prostática

benigna, el glaucoma, la insuficiencia cardiaca congestiva y la gastroparesis diabética pueden afectarse negativamente por el uso concomitante de medicaciones anticolinérgicas.

El bloqueo muscarínico central da lugar a sedación, confusión, deterioro de la memoria y de otras funciones cognitivas y en ocasiones delirium. El paciente de edad avanzada parece tener un mayor riesgo de estos efectos en el SNC que el más joven. Aunque es más probable que los fármacos menos potentes produzcan efectos anticolinérgicos, la combinación de un fármaco de alta potencia con un antiparkinsoniano anticolinérgico da lugar a una mayor probabilidad de efectos adversos anticolinérgicos que una dosis relativamente baja de antipsicóticos de baja potencia.

Las medicaciones antiparkinsonianas con propiedades anticolinérgicas se usan con frecuencia en el adulto para mitigar la sintomatología extrapiramidal de los neurolépticos convencionales. Aunque estos fármacos anticolinérgicos no parecen alterar las concentraciones plasmáticas de antipsicóticos, su uso combinado potencia los efectos periféricos, como el estreñimiento y la retención urinaria, y los efectos en el SNC, como el delirium anticolinérgico, especialmente en el paciente de edad más avanzada. Adicionalmente, el uso de estos correctores se ha asociado con deterioro cognitivo en los pacientes de cualquier edad y más en los mayores, lo que podría confundirse con un cambio normal relacionado con la edad. Por este motivo, el uso profiláctico con anticolinérgicos no se recomienda en los pacientes de edad avanzada.

Los síntomas extrapiramidales relacionados con el uso de antipsicóticos parecen mostrar diferencias relacionadas con la edad. Los adultos jóvenes tienen más reacciones distónicas y discinéticas que los ancianos, mientras que estos tienen más tendencia a desarrollar parkinsonismo (temblor y rigidez). Una disminución asociada a la edad del número de receptores D-2 en el estriado y en el córtex frontal parece ser la responsable de estas diferencias. Ningún neuroléptico está desprovisto totalmente de efectos extrapiramidales, aunque las diferencias entre unos y otros pueden ser notables. En cualquier caso, los fármacos convencionales los presentan de forma mucho más frecuente e intensa que los atípicos, especialmente en los ancianos.

La acatisia es otro efecto adverso de los neurolépticos que es conveniente tener en cuenta. No debe confundirse con la tendencia a caminar y vagabundear que sufren muchos pacientes con demencia. Tampoco ha de confundirse con un estado de inquietud psicomotriz espontánea. En ambos casos, si la reacción terapéutica es el incremento de la dosis del neuroléptico sólo se conseguirá incrementar el problema.

La discinesia tardía es un efecto adverso persistente y complicado de tratar que puede tener consecuencias más importantes de lo que se piensa, ya que puede producir dificultad para la deglución y la respiración, úlceras orales y deterioro progresivo de las piezas dentales o prótesis odontológicas, afectando a la alimentación. El riesgo de discinesia tardía aumenta de forma importante con la edad. Si por debajo de los 40 años, alrededor del 5% de los pacientes tratados con neurolépticos desarrollan discinesia tardía; por encima de los 60, la prevalencia es del 35% ⁽¹⁰⁾. El tiempo necesario para que aparezca esta discinesia es mucho más corto en el paciente anciano que comienza a tomar neurolépticos convencionales que en el joven ⁽¹¹⁾. Tras un año de tratamiento sólo

el 5% de los jóvenes la desarrolla frente al 30% de los ancianos. A los tres años de tratamiento esta cifra sólo asciende al 10% de los jóvenes, una cifra ya alta de por sí, pero puede ser del 60% de los ancianos ⁽¹²⁾. Además ha de tenerse en cuenta el 1-5% de discinesia tardía espontánea que tiene lugar en la población anciana que nunca estuvo expuesta al tratamiento neuroléptico ⁽¹³⁾.

Mientras que la discinesia se resuelve tras el cese de la medicación en el 80% de los adultos jóvenes, la remisión sólo ocurre de un tercio a la mitad de los pacientes geriátricos. La mejor estrategia para manejar la discinesia tardía es reducir el riesgo de que ocurra. Para alcanzar este objetivo sería útil emplear la menor dosis posible de fármaco y evitar vacaciones de medicación, fármacos antiparkinsonianos y aumentos rápidos de la dosis. De todos modos, la situación más frecuente es encontrar a un anciano con una patología psicótica crónica con muchos años de tratamiento neuroléptico a sus espaldas. Esta eventualidad clínica no se puede cambiar, pero sí puede prevenirse la aparición de nuevos casos no utilizando fármacos convencionales durante periodos prolongados de tiempo, es decir, no más de varias semanas.

Los neurolépticos atípicos han disminuido de forma notabilísima la incidencia de discinesia tardía e incluso pueden ayudar a tratarla. La experiencia clínica favorece aquí a risperidona ⁽¹⁴⁾ lo que justificaría un ensayo de sustitución del neuroléptico convencional por este fármaco en pacientes afectados de esta penosa situación clínica.

El síndrome deficitario inducido por estos fármacos se caracteriza por adormecimiento, incapacidad para concentrarse, y falta de motivación que da lugar a un deterioro de la función cognitiva, social y afectiva. A menudo los síntomas de este síndrome deficitario inducido por neurolépticos son indistinguibles de los síntomas negativos de la esquizofrenia y pueden interpretarse incorrectamente como un empeoramiento de la enfermedad. En el paciente mayor, estos síntomas se atribuyen frecuentemente por error a los cambios normales relacionados con la edad y no son considerados como una posible consecuencia de la medicación.

El síndrome neuroléptico maligno si bien se ha asociado más frecuentemente con los neurolépticos convencionales de alta potencia, también se ha descrito con los de baja potencia. Los pacientes de edad avanzada parecen ser menos vulnerables a este síndrome, pero el riesgo está aumentado en la población anciana con daño cerebral, otras formas de enfermedad neurológica y debilidad física ⁽¹⁵⁾. Los síntomas iniciales en los adultos mayores pueden diferir de los habituales en los más jóvenes. Por ejemplo, se ha señalado la ausencia de fiebre en los ancianos. Para disminuir el riesgo de otro episodio es aconsejable esperar más de 2 semanas antes de la readministración de neurolépticos después del episodio de síndrome neuroléptico maligno, usar dosis menores de neurolépticos de baja potencia de una clase diferente, y una cuidadosa monitorización de los signos vitales, el estado mental y los efectos colaterales extrapiramidales ⁽¹⁶⁾. Los nuevos neurolépticos también han reducido de forma importante el riesgo de aparición de esta grave complicación.

Parece existir un riesgo aumentado de toxicidad hepática en el anciano, en especial por encima de los 70 años. Este riesgo ocurre sobre todo al inicio del tratamiento,

La seguridad cardiovascular es causa de preocupación en el adulto y especialmente en la persona mayor. Los neurolépticos convencionales pueden ser mucho más problemáticos en este sentido de lo que se pensaba

generalmente de la 2ª a la 4ª semana y se considera que es una reacción de hipersensibilidad.

De relevancia también es la probable neurotoxicidad del haloperidol, que produce la destrucción de vías colinérgicas en el estriado en modelos animales y lesiones apoptóticas caspasa-dependientes, lo que puede tener una significación clínica en el anciano, sobre todo con demencia ^(17;18).

La seguridad cardiovascular es causa de preocupación en el adulto y especialmente en la persona mayor. Los neurolépticos convencionales pueden ser mucho más problemáticos en este sentido de lo que se pensaba. Liperoti et al ⁽¹⁹⁾ han publicado un estudio caso-control en ancianos ingresados en residencias de EEUU valorando el riesgo de arritmias ventriculares y paro cardíaco asociado al uso de antipsicóticos. Se observó que el uso de antipsicóticos convencionales aumentaba dos veces el riesgo de ingreso hospitalario por arritmias ventriculares y paro cardíaco. En el amplio estudio de Jancin ⁽²⁰⁾ el riesgo relativo de producir parada cardíaca de las fenotiacinas es de 2,8 mientras que el del haloperidol es de 0,8. Las fenotiacinas están asociadas claramente al riesgo de elevación del intervalo QT, lo que ha provocado la retirada de la tioridazina, un fármaco clásicamente muy utilizado en ancianos en el pasado.

La seguridad cerebrovascular de los neurolépticos convencionales no ha sido estudiada de manera sistemática, y no hay ensayos clínicos controlados realizados en población geriátrica diseñados para su estudio que ofrezcan información al respecto. En los estudios epidemiológicos, principalmente de registros de consumo en amplias zonas de población, parecen tener un riesgo similar o mayor (incluso doble) que los neurolépticos atípicos ^(21,22).

Respecto a los problemas metabólicos, el uso de fenotiacinas –pero no de otros agentes como el haloperidol- puede incrementar el riesgo de diabetes ⁽²³⁾. Similar efecto parece ocurrir sobre las dislipemias, en las que la capacidad de aumentar los lípidos es alta para las fenotiacinas y baja o nula para las butirofenonas ⁽²⁴⁾. También es conocido de antiguo la capacidad de todos los neurolépticos convencionales -y especialmente las fenotiacinas- de producir obesidad, la cual es un factor de riesgo de morbilidad en el anciano. El efecto de los antipsicóticos convencionales sobre el eje hipotálamico-hipofisario-gonadal a través del antagonismo dopaminérgico en el tracto tuberoinfundibular está bien establecido. Las repercusiones se dejan sentir tanto en pacientes varones como en mujeres, a corto y a largo plazo. Estas repercusiones incluyen problemas mamarios, prostáticos, testiculares, ováricos, disfunción sexual y osteoporosis ⁽²⁵⁾, todos los cuales pueden ser de especial relevancia en los ancianos. Sin embargo, existe una gran susceptibilidad individual a estos efectos y no se da siempre una correlación lineal entre los niveles de prolactina y dichos problemas.

Antipsicóticos atípicos

El perfil de seguridad del tratamiento antipsicótico en el anciano ha mejorado notablemente con la introducción de los fármacos atípicos con una drástica reducción de los efectos adversos, aunque no están totalmente desprovistos de ellos. La atipicidad supone claras diferencias con los neurolépticos convencionales, en especial en lo referido a

efectos adversos ligados a la transmisión dopaminérgica y colinérgica, pero cada molécula tiene un perfil de acción sobre receptores muy distinto, por lo que no pueden ser considerados de forma unitaria a efectos de las posibles reacciones adversas. Estas serán comentadas al hablar de cada molécula en particular.

Como grupo, y en referencia con los efectos secundarios más comúnmente encontrados con los fármacos de la anterior generación y de mayor impacto clínico en los ancianos, es imprescindible destacar la notable reducción de todos los efectos extrapiramidales. Aún así, entre ellos existen diferencias. Pueden ordenarse de mayor a menor posibilidad de aparición a dosis equivalentes: risperidona, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol y quetiapina.

También la acción anticolinérgica está notablemente reducida. Risperidona y quetiapina están prácticamente desprovistos de acción anticolinérgica. Olanzapina sí la posee. Sin embargo, el claro bloqueo del receptor muscarínico que se observa *in vitro* no parece corresponderse con una actividad similar en el ser humano, apareciendo con poca frecuencia efectos periféricos o disfunción cognitiva.

El síndrome neuroléptico maligno, la hepato y neurotoxicidad también son menores en los fármacos de segunda generación.

La seguridad cardiaca de los nuevos neurolépticos es también muy alta. Por ejemplo, un estudio de metaanálisis que incluye 2.704 pacientes de todas las edades ⁽²⁶⁾ confirmó la seguridad cardiovascular de risperidona en general y en concreto la ausencia de prolongación del intervalo QTc. El estudio de Leperoti citado anteriormente ⁽¹⁹⁾ incluyó 649 casos y 2.962 controles. Entre los neurolépticos convencionales, el haloperidol constituía casi el 50% de las prescripciones. Más del 70% de las indicaciones de atípicos fueron de risperidona. Se observó que el uso de antipsicóticos convencionales aumentaba dos veces el riesgo de ingreso hospitalario por arritmias ventriculares y paro cardiaco (OR ajustada 1.86; IC 95%, 1.27-2.74). Sin embargo, el uso de atípicos no se asociaba con cardiotoxicidad (OR ajustada 0.87; IC 95%, 0.58-1.32).

Aunque como hemos citado los neurolépticos convencionales pueden producir efectos adversos de tipo metabólico o endocrinológico, los antipsicóticos atípicos tampoco están desprovistos de ellos. En algunos casos los producen incluso en mayor medida lo que supone un motivo de preocupación y precaución en su uso, ya que estos aspectos son de enorme relevancia en el paciente de edad.

Todos los antipsicóticos atípicos pueden producir ganancia de peso y conducir a obesidad, una circunstancia con mayor impacto en la calidad de vida del anciano que en el adulto. Los derivados dibenzodiazepínicos, como la clozapina y la olanzapina, son los que la producen con mayor frecuencia, pero ninguno del resto está exento de ellos. Ziprasidona sería el fármaco con menor riesgo en este sentido. La proporción en que pueden producir un aumento de peso de más del 7%, tal y como viene reflejada en las fichas técnicas es: olanzapina 29%, quetiapina 23%, risperidona 18% y ziprasidona 10% ⁽²⁷⁾.

Los antipsicóticos dibenzo- dia y tacepínicos (clozapina, olanzapina, quetiapina) son los que tienen un efecto mayor en la producción de dislipemias, fundamentalmente en la elevación de triglicéridos. Risperidona y ziprasidona parecen estar libres de estos efectos, siendo ziprasidona el más seguro en este sentido de todos los antipsicóticos atípicos ⁽²⁸⁾.

La intolerancia a la glucosa y la diabetes son un motivo de preocupación en los pacientes mayores, ya que la propia edad es un factor de riesgo para la diabetes mellitus tipo II. Adicionalmente, la esquizofrenia constituye un factor de riesgo independiente para la diabetes, hecho que ha sido constatado en pacientes antes de la era neuroléptica. De nuevo clozapina y olanzapina parecen mostrar el mayor riesgo, siendo el de risperidona, quetiapina y aripiprazol mucho menor. Ziprasidona es la molécula con el riesgo más bajo ⁽²⁹⁾.

Respecto al aumento de prolactina, las consecuencias clínicas en el paciente mayor revisten importancia no solo por su potencial consecuencia en la función gonadal, sino también por la aparición de osteoporosis, que puede facilitar compresiones medulares y fracturas óseas especialmente en mujeres de edad. Las diferencias en la capacidad de elevar la prolactina entre los distintos antipsicóticos atípicos se han puesto en relación principalmente con su diferente capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica, ya que la hipófisis está fuera de dicha barrera y la baña sangre periférica, al contrario del resto del cerebro, recibiendo cantidades más altas de los neurolépticos que cruzan dicha barrera con mayor dificultad y, por tanto, que precisan una dosificación mayor para alcanzar tasas adecuadas en el sistema nervioso central. El fármaco que produce ascensos de prolactina con mayor frecuencia es risperidona. Olanzapina produce aumentos mucho menores y transitorios. Clozapina, quetiapina, aripiprazol y ziprasidona no se asocian con aumentos de prolactina ⁽³⁰⁾.

Seguridad cerebrovascular

Mencionamos separadamente la seguridad cerebrovascular de los neurolépticos ya que está siendo objeto de controversia en la comunidad científica y por parte de las autoridades sanitarias.

En determinados ensayos clínicos –pero no en otros- sobre tratamiento de síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia (SPCD), apareció un incremento en la incidencia de accidentes cerebrovasculares en pacientes tratados con risperidona y olanzapina, lo que ha supuesto una alerta de las autoridades sanitarias. La información disponible hasta la fecha es la siguiente:

Se encontró una pequeña diferencia, pero estadísticamente significativa, en la incidencia de acontecimientos cerebrovasculares en algunos de los ensayos clínicos de risperidona controlados con placebo en pacientes con demencia. La incidencia de ACVs fue de 3.3% para el grupo tratado comparado con 1.1% para el grupo placebo. La edad media en estos estudios fue de 85 años, con un intervalo de 73 a 97 años. No hubo diferencias significativas en mortalidad global ni por ACV entre ambos grupos (3.9% vs. 3.1%). (31-35). Haciendo un subanálisis de los casos con ACVs, se encontró que la tasa de aquellos que fueron considerados graves fue similar entre grupo tratado (15 de 1009 pacientes, 1.5%) y placebo (4 de 712 pacientes, 0.6%) [p=0.27] y que sólo

existían diferencias significativas en aquellos casos considerados “no graves” (2.2% vs. 0.9%) [$p=0.026$].

En el análisis global de los ensayos clínicos controlados con placebo de olanzapina en ancianos con demencia se encontró que el 1.3% (15/1.178) de los pacientes tratados presentó un acontecimiento cerebrovascular comparado con el 0.4% (2/478) del grupo placebo [$p=0.016$]. Además, la incidencia de mortalidad global fue mayor en el brazo de olanzapina (3.5%) respecto a los enfermos que recibieron placebo (1.5%) [$p=0.015$] ^(36; 37).

En los tres ensayos clínicos controlados con placebo de aripiprazol en ancianos con demencia también se encontraron acontecimientos cerebrovasculares en el 1.3% de los pacientes tratados comparado con el 0.6% del grupo placebo, si bien esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

La información disponible sobre el riesgo de acontecimientos cerebrovasculares del resto de los agentes atípicos (quetiapina, ziprasidona) es aún escasa, pero no se ha informado de un aumento de dicho riesgo.

La Agencia Española del Medicamento envió una serie de notificaciones advirtiendo de dichos riesgos, recordando que Risperidona es actualmente el único fármaco aprobado para el tratamiento de los SCPD y modificando la ficha técnica de éste para dar cuenta de dicho riesgo potencial. Poco después, el Ministerio de Sanidad y Consumo español estableció un visado de inspección a la dispensación de todos los antipsicóticos atípicos (incluidos aquellos para los que no hay evidencias de ningún riesgo) para los pacientes mayores de 75 años.

Durante y después de este proceso de notificación oficial de riesgos y establecimiento del visado, se han publicado reanálisis y nuevos datos que ayudan a conocer mejor la realidad y verdadera trascendencia del problema.

En una revisión de los trabajos publicados Hermann y Lanctôt ⁽³⁸⁾ critican la falta de rigor metodológico en el análisis de los datos de los ensayos clínicos controlados de risperidona. En primer lugar, señalan que no puede establecerse una relación causa-efecto porque los estudios no estaban diseñados a priori para evaluar esa hipótesis. Además, los datos no son concluyentes ya que el uso de diferentes métodos de análisis estadísticos da lugar a conclusiones opuestas. Por ejemplo, usando el método meta-analítico la razón de riesgo es significativa, mientras que del análisis combinado de los datos (“pooled analysis”) los resultados no son estadísticamente significativos. Otro aspecto crítico a considerar es que en el análisis de estos ensayos se asume que la población estudiada era homogénea y comparable. Sin embargo, en la realidad se incluyeron enfermos con múltiples y mal controlados factores de riesgo vascular (por ej. fibrilación auricular sin tratamiento anticoagulante o antiagregante preventivo, hipertensión arterial mal controlada), así como un gran número de enfermos con demencia vascular o mixta que habían sufrido episodios previos de ictus. Otro importante problema metodológico que señalan los autores es la posible inclusión errónea como ACVs de diversos episodios clínicos inespecíficos como hipotensión arterial y períodos

Estudios epidemiológicos que incluyen un número elevado de pacientes no han encontrado asociación de riesgo de ACVs con los antipsicóticos atípicos

breves de falta de conexión con el medio ya que los ACVs no se definieron de forma operativa con criterios diagnósticos uniformes.

Estudios epidemiológicos que incluyen un número elevado de pacientes no han encontrado asociación de riesgo de ACVs con los antipsicóticos atípicos.

Usando una amplia base de datos canadiense Hermann et al ⁽³⁹⁾ han estudiado a pacientes mayores de 66 años tratados con antipsicóticos convencionales (n=1.015), risperidona (n=6.964) y olanzapina (n=3.421) y no han encontrado un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares de risperidona u olanzapina respecto a los convencionales.

Kozma ⁽²²⁾ ha publicado un estudio de cohortes retrospectivo utilizando la base de datos Medicaid de EEUU durante el período 1999-2002, con el objetivo de evaluar el riesgo relativo de acontecimientos cerebrovasculares en pacientes mayores de 60 años con demencia en tratamiento con diferentes tipos de fármacos: risperidona (2.898 enfermos), olanzapina (4.093), haloperidol (1.259), quetiapina (688) y benzodiazepinas (9.334). No hubo diferencia en el riesgo de ACVs entre risperidona, olanzapina y quetiapina. Sin embargo, los pacientes en tratamiento con haloperidol y benzodiazepinas presentaron el doble de riesgo comparado con los tratados con antipsicóticos atípicos.

El *British Medical Journal* ha publicado ⁽²¹⁾ un estudio poblacional de cohortes retrospectivo analizando una variable dura como es la incidencia de ingresos hospitalarios por ictus isquémico en ancianos con demencia en una población de 32.710 pacientes tratados con antipsicóticos de Ontario, Canadá (17.845 con atípicos, 75% de los mismos con risperidona, y 14.865 con convencionales). Después de ajustar los posibles factores de confusión, los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos no mostraron un aumento significativo del riesgo de ictus isquémico en comparación con los que recibían antipsicóticos clásicos (razón de riesgo ajustada- OR de 1.01 IC 95% de 0.81 a 1.26). Por tal motivo, los autores concluyen que la elección de un antipsicótico para el tratamiento de los SCPD no debe hacerse en base al riesgo de ictus.

En España, una revisión de 320 pacientes con demencia no demostró ninguna elevación del riesgo de sufrir accidentes vasculares en los pacientes que tomaban antipsicóticos atípicos ⁽⁴⁰⁾. En otro estudio realizado en nuestro país precisamente en pacientes con demencia con componente vascular en tratamiento con risperidona, tampoco apareció ningún paciente con nuevos accidentes vasculares durante este tratamiento ⁽⁴¹⁾.

A pesar de la prudencia que es preciso anteponer ante todo dato de efectos adversos, podemos concluir que el número total de pacientes en que estos efectos han aparecido es escaso y su aparición no ha sido sistemática, tratándose además de pacientes muy ancianos y previamente con factores de riesgo o franca demencia vascular en muchos casos. Asociación estadística no es directamente sinónimo de causalidad y de hecho, la propia asociación estadística es débil. La advertencia de la Agencia Española de Medicamentos se refieren sólo a dos moléculas: olanzapina y risperidona -a los que después se añadió aripiprazol, pese a la ausencia de significación estadística con placebo- aluden a un solo grupo de edad: los ancianos y a una sola enfermedad: la demencia. Nada se ha dicho por tanto en contra de la seguridad en edades adultas o juveni-

les, en enfermedades distintas a la demencia en ancianos o en otras moléculas como ziprasidona, amisulpiride o quetiapina.

Los antipsicóticos convencionales carecen de estudios modernos y fiables referentes al riesgo cerebrovascular y, en todo caso, los que hay les confieren el mismo riesgo o mayor que los atípicos, así que no se puede decir que constituyan una alternativa más segura. A un hipotético riesgo cerebrovascular de los atípicos, aún en discusión, hay que contraponer el riesgo cierto de aparición de efectos secundarios como los extrapiramidales, anticolinérgicos e hipotensores de los convencionales, especialmente penosos para los ancianos.

Está claro que son necesarios más estudios al respecto. Entretanto, se impone la prudencia y el uso juicioso de una medicación que ha demostrado suficientemente su eficacia y su impacto en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes ⁽⁴²⁾. Pero esta prudencia y sensatez ha de ser entendida en ambas direcciones: tanto a la hora de tratar a los pacientes con antipsicóticos, como en lo contrario: Es imprescindible valorar también en su justa medida las consecuencias de no tratar síntomas tan graves o de hacerlo con moléculas inadecuadas. Por tanto los riesgos, cualesquiera que sean lo que finalmente se sustancien, han de ser valorados en el contexto de la gravedad de la enfermedad y de las posibles alternativas, para tomar la decisión de si son asumibles según cada caso individual, correspondiendo al especialista en Psiquiatría el papel fundamental en esta valoración.

Pese a que el problema está todavía actualmente en discusión en la comunidad científica, las autoridades sanitarias han impuesto un visado que bajo el amparo de la seguridad parece esconder medidas economicistas, ya que sólo se extiende a las prescripciones financiadas por la Seguridad Social. Esta medida no nos parece adecuada habida cuenta de que existen muchos tipos de enfermedades psicóticas y no todas, como decíamos, están reflejadas en las fichas técnicas y afecta tanto a neurolépticos atípicos, sobre los que se dispone de datos de seguridad, como a otros sobre los que no ha habido alarma, quedando fuera todos los fármacos convencionales de los que tampoco se dispone de datos. De otro lado, los pacientes con demencia ya han de soportar un visado para los IACE y otro para los pañales de incontinencia, recursos terapéuticos que no se han visto afectados por ninguna alarma de seguridad, lo cual resulta cuanto menos paradójico, si no francamente injusto.

Conclusión

La elevada frecuencia de sintomatología psicótica y conductual grave en los ancianos con demencia, hace que el uso de fármacos neurolépticos sea habitual en esta indicación. Desafortunadamente, se trata justamente de un grupo etario en el que los pacientes son especialmente sensibles a los efectos secundarios. Sin embargo, ello no ha de resultar en el infratratamiento de estos casos. Los Síntomas Psicológicos y Conductuales en la Demencia producen un considerable sufrimiento en el propio paciente y una gran sobrecarga familiar. Por lo tanto, es preciso un tratamiento que sea a la vez cuidadoso y lo más enérgico posible. Los nuevos neurolépticos han demostrado similares tasas de eficacia en psicosis con menos efectos secundarios, por lo que deberían ser considerados como la primera opción de tratamiento en la práctica totalidad de los ca-

sos. En la demencia, Risperidona es el único con indicación en ficha técnica. Con todo, dada la escasez de ensayos clínicos en contraste con la gran cantidad de pacientes que potencialmente pueden necesitarlos y la complejidad sintomática que estos presentan, el clínico deberá caminar juiciosamente en la frontera de las indicaciones oficiales, buscando soluciones imaginativas y realizando siempre un balance entre riesgo y beneficio, que siempre tendrá una clara repercusión sobre la calidad de vida del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. McClure FS, Jeste DJ. Treatment of late onset schizophrenia and related disorders. In: Howard R, Rabins P, Castle DJ, editors. *Late Onset Schizophrenia*. London: Wrightson Medical Publishing, 1999: 217-233.
2. Bullock R, Saharan A. Atypical antipsychotics: experience and use in the elderly. *Int J Clin Pract* 2002; 56(7):515-525.
3. Jeste DV, Barak Y, Madhusoodanan S, et al. International multisite double-blind trial of the atypical antipsychotics risperidone and olanzapine in 175 elderly patients with chronic schizophrenia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11(6):638-647.
4. Ritchie C, Chiu E, Harrigan EP. The impact upon extrapyramidal side effects, clinical symptoms and quality of life of a switch from conventional to atypical antipsychotics (risperidone and olanzapine) in elderly patients with schizophrenia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18:432-440.
5. Ritchie C. The use of antipsychotic medication in schizophrenia. In: Hassett AM, Ames D, Chiu E, editors. *Psychosis in the elderly*. London: Taylor & Francis, 2005: 71-84.
6. Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 2:5-99.
7. Lonergan E, Luxenberg J, Coldford J. Haloperidol para la agitación en la demencia (Revisión Cochrane traducida). *Biblioteca Cochrane Plus Oxford* 2004; 4.
8. Tariot P, Profenno L, Ismail S. Efficacy of atypical antipsychotics in elderly patients with dementia. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(suppl 11):11-15.
9. Keys M, DeWald C. Clinical perspective on choice of atypical antipsychotics in elderly patients with dementia, part II. *Annals of long-term care* 2005; 13(3):30-38.
10. Kane JM, Woerner M, Borenstein M, Wegner JT, Lieberman JA. Integrating incidence and prevalence of tardive dyskinesia. *Psychopharmacol Bul* 1986; 22:254-248.
11. Woerner MG, Alvir JM, Saltz BL, Lieberman JA, Kane JM. Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly: rates and risk factors. *Am J Psychiatry* 1998; 155(11):1521-1528.
12. Jeste DV, Caligiuri MP, Paulsen JS, Heaton RK, Lacro JP, Harris MJ et al. Risk of tardive dyskinesia in older patients. A prospective longitudinal study of 266 outpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(9):756-765.
13. Yassa R, Nastase C, Cvejic J, et al. The Pisa syndrome (or pleurothotonus): prevalence in a psychogeriatric population. *Biol Psychiatry* 1991; 29:942-945.
14. Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:825-835.
15. Mueller PS. Neuroleptic malignant syndrome. *Psychosomatics* 1985; 26:654-662.
16. Rosebush P, Stewart T. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1989; 146:717-725.
17. Ukai, Ozawa H, Tateno M, Hashimoto E, Saito T. Neurotoxic potential of haloperidol in comparison with risperidone: implication of Akt-mediated signal changes by haloperidol. *J Neural Transm* 2004; 111:667-681.

18. Mahadik SP, Evans DL, Terry A, et al. Differential effects of risperidone and haloperidol on cognitive performance in rats and possible mechanisms of action. *Biol Psychiatry* 2001; 49:1335.
19. Liperoti R, Gambassi G, Lapane K, et al. Conventional and atypical antipsychotics and the risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest. *Arch Intern Med* 2005; 165:696-701.
20. Jancin B. *Clinical Psychiatry News* 2000 Apr.
21. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2005; 330(7489):445.
22. Kozma C, Engelhart L, Long S, Greenspan A, et al. No Evidence for Relative Stroke Risk in Elderly Dementia Patients Treated with Risperidone Versus Other Antipsychotics. Poster presentado en la American Psychiatric Association Annual Meeting 2004.
23. Haupt DW, Newcomer JW, et al. Hyperglycemia and antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl 27):15-26.
24. Sasaki J, Funakoshi M, Arakawa K. Lipids and apolipoproteins in patients treated with major tranquilizers. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37:684-687.
25. Perkins DO. Prolactin and endocrine-related disorders in Schizophrenia. In: Meyer J, Nasrallah HA, editors. *Medical illness and schizophrenia*. Washington: American Psychiatric Publishing, 2003: 215-232.
26. Lemmens P, Brecher M, Baelen BV. Tolerability and cardiovascular safety of Risperidone. 6th World Congress of Biological Psychiatry . 1997. Ref Type: Abstract
27. Wirshing D, Meyer J. Obesity in patients with schizophrenia. In: Meyer J, Nasrallah HA, editors. *Medical illness and schizophrenia*. Washington: American Psychiatric Publishing, 2003: 35-54.
28. Meyer J. Cardiovascular illness and hyperlipidemia in patients with schizophrenia. In: Meyer J, Nasrallah HA, editors. *Medical illness and schizophrenia*. Washington: American Psychiatric Publishing, 2003: 53-80.
29. Henderson DC, Powers Ettinger E. Glucose intolerance and diabetes in Schizophrenia. In: Meyer J, Nasrallah HA, editors. *Medical illness and schizophrenia*. Washington: American Psychiatric Publishing, 2003: 99-114.
30. Meaney AM, O'Keane V. Prolactin and schizophrenia: clinical consequences of hyperprolactinaemia. *Life Sci* 2002; 71:979-992.
31. Wooltorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2002; 167(11):1269-1270.
32. De Deyn P, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol in behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53:946-955.
33. De Deyn P, Katz IR. Control of aggression and agitation in patients with dementia: efficacy and safety of risperidone. *Int J Geriatr Psychiat* 2000; 15(S1):S14-S23.
34. Katz IR, Jeste DJ, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(2):107-115.
35. Brodaty H, Ames D, Snowden J. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(2)(Feb):134-143.
36. Wooltorton E. Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ* 2004; 170(9):1395.

37. Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN et al. 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.
38. Herrmann N, Lanctôt KL. Do atypical antipsychotics cause stroke? *CNS Drugs* 2005;19:91-103. *CNS Drugs* 2005; 19:91-1039.
39. Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry* 2004; 161(6):1113-1115.
40. Formiga F, Fort I, Perez-Castejon JM, Ruiz D, Duaso E, Riu S. Association between risperidone treatment and cerebrovascular adverse events in elderly patients with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(8):1446-1448.
41. Cruz-Jentoft A, Burón JA, Diago JL, et al. Risperidone in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia with vascular or mixed-type dementia. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2005; 9(1):45-51.
42. Shah A, Guk-Hee Suh. A case for judicious use of risperidone and olanzapine in behavioral and psychological symptoms of dementia. *Int Psychogeriatr* 2005; 17(1):12-21.

Blanca Clavijo



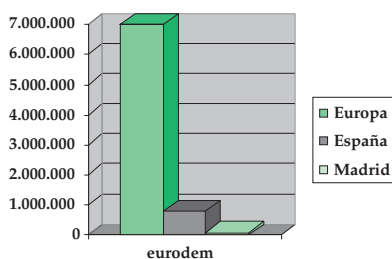
Los familiares de los enfermos de Alzheimer: en busca del apoyo necesario

En primer lugar queremos agradecer al INESME que haya invitado a AFAL a participar en este simposio, así como a todos los que han hecho posible la organización y realización del mismo, sobre una materia tan poco atractiva para los medios de comunicación (probablemente por su tecnicismo) pero tan necesitada de divulgación y transparencia para que la sociedad y los pacientes conozcan la realidad actual.

A nadie se le escapa que los cambios sociológicos actuales, fundamentalmente el envejecimiento de la población y la incorporación de la mujer al mundo laboral, influyen de manera directa en las preocupaciones y en los problemas que se originan en las familias con una persona con demencia. Si tenemos en cuenta que gran parte de las demencias están asociadas a la edad y que son y serán una de las dolencias más extendidas de nuestro entorno, se hace necesario que analicemos con detenimiento las brutales repercusiones que la imposición de un "visado" como el que hoy nos ocupa está ocasionando.

Además de analizar esta repercusión, que se enmarca en un menosprecio a las personas mayores "no productivas", vamos a tratar de apuntar algunas de las infracciones legales que esta disposición plantea.

La enfermedad de Alzheimer es una de las grandes epidemias de nuestra sociedad con la que habrá que luchar en el presente siglo XXI. Según el Instituto Nacional de Estadística (1997), la población total en España con edad por encima de 65 años es de 5.372.405 (13.82%). De los cuales, según el Instituto EURODEM en estudios realizados por el doctor Lobo y su equipo, la cifra de afectados por este mal se sitúa en España en torno a las 600.000 personas. En la Comunidad de Madrid, sobre una población de 5.022.289 habitantes, esta población se sitúa en 583.472 (11.79%), de los cuales cerca de 70.000 sufre la enfermedad de Alzheimer.



A esta situación, se suma la problemática de la familia del enfermo de Alzheimer y los costes de la Enfermedad, tanto directos como indirectos, que se estiman en torno a los 25.000 €/año, así como que los recursos sociales y comunitarios son escasos. Así, los Servicios Sociales específicos para ancianos en la Comunidad de Madrid se dividen en: 273 residencias para ancianos, con 20.146 plazas; 11 centros de Día, con 554 plazas; 108 Centros de la Tercera Edad, utilizados por 327.179 personas; y 4 albergues, en el que viven 79 personas. A partir de estos datos, se puede observar cómo existe una necesidad de apoyo para este colectivo, que procederá básicamente de las familias y los profesionales sanitarios.

El ser humano es el centro sobre el que gira cualquier rama del Derecho. El artículo 10.1 de la Constitución Española manifiesta que *“La dignidad de la persona, los derechos inviolables que le son inherentes, el libre desarrollo de la personalidad, el respeto a la Ley y a los derechos de los demás son fundamento del orden político y de la paz social”*. Este artículo junto con el 41, el 43 y el 50, conforman el marco mediante el cual los ciudadanos en situación de necesidad pueden exigir al Estado la oportuna cobertura de la misma.

Si bien hay que decir que la mayor parte de las veces los preceptos constitucionales no son aplicables directamente sino que precisan un desarrollo legislativo específico para hacerlos realidad. Hasta la fecha, parece obvio que los enfermos de Alzheimer no han encontrado totalmente esa especial protección que necesitan, quedando todavía pendientes de desarrollo normas protectoras. Por nuestra parte, esperamos con optimismo que la futura Ley de la Dependencia, que se llamará *“Ley de Autonomía Personal”*, aporte nuevos elementos de protección.

Como ya se ha dicho y todos sabemos, el pasado 1 de febrero se hacía realidad la imposición del Ministerio de Sanidad de un visado para las recetas de antipsicóticos atípicos sólo para los mayores de 75 años. Y esto a pesar del desacuerdo claramente manifestado por las sociedades médicas de neurología, geriatría y psiquiatría y por las organizaciones de pacientes y de mayores.

Antecedentes

Los antecedentes de la adopción de esta medida podemos resumirlos en tres puntos:

- a) Inicialmente la introducción del visado para los antipsicóticos atípicos se planteó para todos los pacientes (con independencia de la edad) justificándose en un estudio sobre risperidona del año 2001 no diseñado para valorar este riesgo. ¿Aunque éste último punto no pareció de gran interés divulgarlo claramente?
- b) Por otro lado, a raíz de un estudio sobre olanzapina que recogía un incremento de ACVs y un incremento de mortalidad, se decidió revisar la seguridad de los antipsicóticos atípicos. Medida que toda la comunidad científica y también los pacientes consideraron muy acertada en aquel momento.
- c) Ante el riesgo de la introducción de un visado generalizado, los colectivos de salud mental, especialmente FEAFES, presentan una queja y se reúnen con representantes

Los costes de la enfermedad de Alzheimer -tanto directos como indirectos-, que se estiman en torno a los 25.000 /año, así como los recursos sociales y comunitarios son escasos

de la Administración Pública. De esta forma, y argumentando la "barbaridad" que implica la medida, consiguen que se retire dicha medida para sus representados.

Finalmente, el Ministerio de Sanidad y todas las Consejerías de Sanidad optaron por la imposición y exigibilidad del visado sólo para los mayores de 75 años.

El argumento ("excusa") del Ministerio de Sanidad es la seguridad ante el riesgo de accidente cerebro-vascular. Mientras que el colectivo de pacientes, previamente asesorado por la comunidad científica, entiende que se trata de una medida economicista que tiene como único objetivo el ahorro en gasto farmacéutico.

Situación real con la exigibilidad del visado

Esta medida ocasiona un grave perjuicio a las personas con demencia mayores de 75 años. Así, desde la entrada en vigor de la exigibilidad del visado, lo que está sucediendo es lo siguiente:

A) Enfermos en residencias. Pueden darse varias situaciones pero la más común es que directamente se le pase del tratamiento con antipsicóticos atípicos a típicos o clásicos (tipo Haloperidol). Todos sabemos que estos últimos tienen muchos más efectos adversos para los enfermos con demencia o con Parkinson que los antipsicóticos atípicos (tipo Risperdal).

Además, lo común en estos casos es que ni siquiera se informe a la familia del cambio de medicación y, mucho menos, acerca de sus efectos o consecuencias. En los pocos casos en los que se les informa, se le plantea a la familia que si quiere continuar con el tratamiento de atípicos tiene que asumir su coste. Entonces, si el familiar del paciente tiene dinero, lo paga, si no se adentra en el llamado procedimiento de "solicitud de medicamento por uso compasivo" ante la Consejería de Sanidad que corresponda. Una rutina, que todos conocemos y sabemos, carece de eficacia en la práctica, por no mencionar el carácter peyorativo de la nominación.

En estos casos, cabe plantearse si se convierte así al familiar en prescriptor, ya que es el familiar -si le dan la opción-, el que opta por que el paciente continúe con un antipsicótico atípico (cuando lo puede pagar) o el que indica en la residencia que le pasen a un típico, si no puede pagarlo. Y la pregunta es: ¿Quién informa a ese familiar de los perjuicios del típico en las demencias?

B) Enfermos atendidos en su casa. En estos casos, la familia acude al especialista cuando el enfermo tiene alteraciones de conducta y se pueden estar dando varias situaciones desde el 1 de febrero:

- Puede que el especialista le mantenga el tratamiento pero que ahora requiera visado, sólo si es mayor de 75 años. Esto implica un exceso de burocracia para el familiar que cuida al enfermo de Alzheimer (generalmente otra persona mayor de 75 años que utiliza transporte público y debe dejar al enfermo sólo por lo menos dos mañanas para conseguir el visado) que provoca que le resulte "materialmente" imposible conseguir cumplimentar el trámite.

- En la mayor parte de los casos, sin embargo, el especialista cambia el tratamiento al paciente y le pasa a un antipsicótico típico. Cuando esto ocurre, normalmente el familiar no pregunta la razón, pero si lo hace, obtiene todo tipo de respuestas absurdas, desde que existe un estudio que dice que con el otro fármaco se puede morir hasta que el otro es muy caro y este es mejor y más barato....

- También hay especialistas que directamente preguntan a la familia si puede pagar el antipsicótico atípico, y de ser así continúan con el tratamiento con coste privado.

Esta realidad que les expongo procede de las experiencias de los más dos mil socios de AFAL y estoy segura de que muchos de ustedes también tienen conocimiento de la misma. La imposición del visado sólo para mayores de 75 años, causa un agravio comparativo y gerontofóbico a los pacientes con demencia o Parkinson con respecto al resto de enfermos mentales.

No olvidemos, además, que este colectivo tiene ya sobre sí otros tres visados: para los anticolinesterásicos, para los absorbentes o pañales y para los complementos proteínicos (protectores del riesgo de escaras). ¿Puede alguien imaginarse que una política que pretende paliar con campañas publicitarias y de formación el estrés del cuidador secundario de este tipo de actuaciones?

Nuevos datos

Actualmente tenemos información que el 1 de febrero no conocíamos gracias a que hay nuevos estudios que arrojan nuevos datos. De ellos se ha dado suficiente cuenta en este simposio, por lo que, muy brevemente, querría hacer referencia sólo a los estudios de Canadá (enero 05) y USA (marzo 05), ambos realizados con fondos públicos y publicados en revistas independientes. En los mismos se concluye:

- que los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos no mostraron aumento del riesgo de ictus isquémico en comparación con los tratados con típicos;
- que el haloperidol en ancianos se asocia a una mortalidad, parkinsonismo y disnesia tardía, superiores a la de los atípicos.

Y también ahora sabemos que el "maravilloso" estudio del Reino Unido que dio lugar a la medida de imposición del visado, que no fue diseñado para medir el riesgo cerebrovascular en ancianos usuarios de antipsicóticos atípicos, es fruto de una mala interpretación, de un metaanálisis defectuoso, en que se combinaron datos de varios ensayos clínicos sin contar con la aleatoriedad comparable, que es la propia de estos estudios.

Legislación que nos ayuda

Después de esta explicación, a continuación vamos a repasar muy brevemente los "escasos" apoyos que encontramos en la legislación:

1. Ley 39/1999 de Conciliación de vida familiar y laboral. Sólo establece estos derechos:

La imposición de un visado, sólo para mayores de 75 años, causa un agravio comparativo y gerontofóbico a los pacientes con demencia o Parkinson con respecto al resto de enfermos mentales

A) Reducción por guarda legal y cuidado de familiares:

- Se reconocen tanto a hombres como a mujeres.
- Se puede solicitar una reducción de entre un tercio de la jornada como mínimo y la mitad como máximo (conlleva reducción de sueldo y cotización a la seguridad).
- Los cónyuges se pueden organizar de forma alternativa o simultánea (excepto si trabajan en la misma empresa).
- Se puede solicitar para cuidar a familiares hasta el segundo grado de consanguinidad.

C) Excedencia para el cuidado de familiares:

- Se puede solicitar hasta 1 año.
- Durante este año se mantiene el puesto de trabajo y antigüedad.
- Si se amplía por negociación colectiva el resto de años hasta 3 se le reservará un puesto similar.
- Para cuidado de familiares hasta el segundo grado de consanguinidad.

Cualquiera se imagina que con estas "grandes" medidas de apoyo, el familiar cuidador, que lo es en casi un 90% de los casos, dispone de mucho tiempo libre para pasearse y cumplimentar requisitos formales, a fin de conseguir un fármaco que ya le ha prescrito un especialista; por lo que cabría preguntarse si ¿duda la administración de sus especialistas?

2. Ley de Autonomía del Paciente. Junto con la figura del representante en el ámbito sanitario, es un apoyo muy importante desde el punto de vista legal. Nuestras modernas leyes sanitarias reconocen la libertad del individuo para tomar las decisiones que le afecten en el ámbito de su salud y se exige para la realización de acciones sobre la salud la firma del consentimiento informado. Se admite el consentimiento por representación, siempre a favor del paciente, y únicamente caben dos excepciones a la firma del consentimiento informado:

- riesgo grave para la salud pública
- riesgo grave para la salud de la persona afectada

En el ámbito sanitario se entiende por representante el tutor, pero como la ley no especifica "representante legal" también lo serán en su caso los familiares o personas allegadas.

Este derecho del representante del enfermo es muy importante porque en el hipotético caso de que el argumento de "seguridad" esgrimido por el Ministerio de Sanidad fuera cierto, es decir si fuera verdad que 1 de cada 7 mayores de 75 años tuviera riesgo de sufrir un ACVs por el consumo de antipsicóticos atípicos, creo que la familia cuidadora tendría mucho que decir sobre si decide afrontar y asumir ese riesgo o si prefiere que el enfermo esté tranquilo, estable y en una actitud que le permita no sufrir y ser cuidado; y creo, además, que este derecho está amparado legalmente. Decimos esto, porque entendemos que sólo quien cuida a un enfermo con demencia y trastornos de conducta asociados puede decidir.

3. Ley de Protección de Datos. Esta ley, entre otras muchas cosas, establece que el tratamiento de los datos de carácter personal requerirá el consentimiento inequívoco del afectado, salvo que la ley disponga otra cosa. En el caso de los enfermos con demencia, es decir si la persona carece de capacidad de obrar, todos los derechos de la

Ley de Protección de Datos sólo podrán ejercerse y exigirse por el representante legal, es decir el tutor y en su caso curador o guardador de hecho.

Vemos cómo la exigibilidad del visado, obliga a hacer constar un dato tan personal como la edad de la persona y a exhibirlo a todas las personas que componen el ciclo, desde la emisión de la receta por el especialista hasta la llegada del fármaco al domicilio del usuario. A todas ellas, que no son pocas, se les da a conocer que la persona, además de tener una demencia (dato de salud), tiene 75 años (dato personal). ¿No vulnera esto los derechos inviolables del enfermo?

Conclusiones

En este punto, cabe preguntarse: ¿Qué razón hay ahora para mantener el visado?

Desde el colectivo de familias no presumimos mala fé por parte de la Administración, tampoco presumimos falta de conocimiento, entonces no nos queda más remedio que plantearnos que se trata de un erróneo criterio economicista, y decimos erróneo porque sin duda se ahorrará en antipsicóticos atípicos, pero se incrementará considerablemente el consumo de fármacos de todo tipo por parte de los familiares cuidadores.

Desde AFAL, y como el título de la ponencia manifiesta: en busca del apoyo necesario, se presentó un manifiesto el 1 de marzo del 2005 al que se adhirieron la mayor parte de asociaciones de pacientes, sociedades científicas y colectivos representantes de los mayores.

No podemos consentir que en el año 2005 un gobierno de un país demócrata apruebe una norma que discrimina por razón de la edad, a aquellos que ya lo han dado todo y, peor todavía, que están privados de su capacidad de obrar para representarse y exigir protección.

Desde este foro llamamos a la sensatez de nuestros representantes políticos y sobre todo pedimos a los profesionales sanitarios, que siendo conscientes de que estos pacientes están en sus manos, no se dejen “convencer” por argumentos absurdos.

Sabemos que se ha formado una comisión de expertos para replantear todos los argumentos que apoyan la exigibilidad del visado, comisión en la que no hay ningún representante de las asociaciones de pacientes y que no se reunirá hasta bien entrado el curso próximo. Cada día que pasa, con esta medida en vigor, es un día de irresponsabilidad frente a las familias cuidadoras y los enfermos mayores de 75 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischemic stroke: population based retrospective cohort study (Gill et al. BMJ 24 January 2005).
2. Conventional and atypical antipsychotic and the risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest. Liperoti et al. Arch Intern Med 2005.
3. Ley de Autonomía del Paciente 41/2002, de 14 de noviembre.
4. LOPD 15/99, de 13 de diciembre.
5. Ley 39/1999 de Conciliación y vida familiar.

DEBATE

Pregunta. Neurólogo de Asturias.

Buenas tardes, me han surgido muchas preguntas y dudas. En primer lugar, yo creía que le íbamos a poder preguntar a la Administración, porque la nota que envió la Dirección General de Farmacia en el mes de enero ya excluía a una serie de pacientes al exigir indicación aprobada y un visado de inspección. Sin embargo, luego ha resultado que, en casos como el de la normativa asturiana, se ha especificado que tales visados tienen que ser dados por un médico experto. En este caso, la especificidad la da directamente el que sea neurólogo para demencias y psiquiatra para el resto de las indicaciones. Mi primera pregunta es: ¿de qué extraña razón científica, médica, política, técnica o sanitaria se deduce que un médico de familia –que está a pie de paciente todos los días–, que un geriatra, un internista, o un asistente social –en aquellos centros en los que no hay neurólogos ni psiquiatras–, no están capacitados para tratar a sus pacientes cuando viven día a día su caso?

La segunda pregunta es también sobre el visado: ¿por qué tiene que ser expedido con una frecuencia de tres meses para risperidona y nueve para el resto de medicamentos? Desconozco de dónde salen estos intervalos, pero implican que cada tres meses tengamos que ver a los pacientes y expedirles su tratamiento, cuando en muchos casos el médico de familia sabe perfectamente si tiene que quitarlo a las dos semanas –y no a los tres meses– o si el paciente necesita más o menos dosis. Sin embargo, este médico no puede hacer ninguna modificación, lo que me parece una discriminación por título universitario absurda.

La tercera cuestión que me planteo es ¿De qué idea han partido algunas agencias u organismos para considerar que todos los profesionales vemos positivo que se nos informe de los efectos secundarios, de los avisos de los posibles resultados de los ensayos? Todo eso es información. Eso es muy válido para nuestro trabajo, pero ¿de dónde deducen que no lo leemos o que no lo entendemos? Es decir, ¿hace falta una presión administrativa? La medicina basada en la evidencia no es sólo la literatura científica, hay que tener en cuenta la experiencia clínica del médico.

Yo, al doctor Barbanoj le diría que solamente se puede decir desde la perspectiva del que no ve pacientes que los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos típicos frente a los atípicos es una hipótesis. En mi modesta experiencia, eso no es una hipótesis, es una realidad como un piano. Además y en relación con la literatura, que se supone que la conocemos. ¿Quién decide que no la hemos leído, que no apreciamos esos datos en su valor para tomar decisiones frente al paciente individual, y que hay que imponerlo administrativamente? A todo esto habría que añadir el papel del paciente ya que, cuando trabajamos, tenemos que tener en cuenta a quién tenemos delante, y en nuestro caso, la opinión de los familiares es fundamental. Es una de las cosas más sensatas que se han dicho.

Por último querría preguntar ¿por qué se ha establecido una discriminación con respecto a ciudadanos que están en la Seguridad Social y a los que no? Si se justifica el tema de visado por un problema de seguridad, estamos aludiendo a un problema de Salud

Pública, y las medidas que se adopten para paliarlo hay que aplicarlas a todos. ¿Por qué yo puedo utilizar unos fármacos en mi consulta privada y no en la consulta pública? Se trata de una discriminación en función de la renta.

Por último, quería reflexionar con ustedes sobre lo siguiente: no creo que ustedes piensen que no leemos las indicaciones, y ni siquiera pienso que se trate de un argumento economicista ya que 0,5 mg. de risperidona por anciano al día no va a solucionar la financiación del sistema sanitario español. Se trata, en mi opinión, de un intento de control de la independencia del médico, si bien aún no he descubierto cuáles son las razones.

Moderador

Muchas gracias por la intervención. Por alusiones cedemos primero la palabra al doctor Barbanoj.

Respuesta. Dr. Barbanoj

Quizá no me he explicado correctamente. No he dicho que los neurolépticos típicos no produzcan efectos extrapiramidales sino que, con respecto al impacto económico, si un neuroléptico atípico produce un menor impacto de efectos extrapiramidales, esto va a suponer una mayor adherencia al tratamiento, una disminución de hospitalizaciones y por lo tanto un ahorro económico. Cuando me he referido a la hipótesis, la he formulado en estos términos y mientras no haya evidencia experimental de que esto es así, continúa siendo una hipótesis, por más razonable que parezca. Es decir, la evidencia de que la utilización de antipsicóticos atípicos realmente suponga, en términos economicistas, una mejora o una disminución del gasto (considerado globalmente en la sociedad) no dejará de ser una hipótesis hasta que no haya estudios que así lo demuestren. Es la única afirmación que he efectuado.

En cuanto a las otras dos preguntas voy a contestar por consenso. Primero, la respuesta a alguna de sus preguntas tiene varios niveles. El primer nivel es el de la Agencia Española del Medicamento; con respecto a su comité de seguridad, que lo que hace es alertarnos de un problema. Eso es un primer nivel y la nota que elaboraron y enviaron es bastante razonable. Lo que dice es que tengan ustedes cuidado. El segundo nivel es, y ya entramos en problemas, el del visado. La decisión de poner visado, y esto es una opinión personal, va a estudiarse dentro de poco en las escuelas de bioética como un ejemplo de discriminación del mayor. Lo tercero, es la interpretación que han hecho las distintas Agencias, o más bien Direcciones Generales de Uso de Medicamento, sobre qué profesional es experto, sobre qué condiciones hay, etc. y esas interpretaciones, cuanto más se alejan de la ciencia, más difíciles son de comprender por los profesionales y más difícil contestar desde un punto de vista científico.

Una amiga mía dice que la única diferenciación entre los antipsicóticos típicos y los atípicos es el precio. Pues si es esa la única distinción, a lo mejor se entienden algunas de las políticas sanitarias. Yo me pregunto, cuando dispongamos del primer antipsicótico atípico genérico, que supongo no tardaremos mucho en tenerlo, estas cosas van a empezar a cambiar rápidamente y los argumentos también. Sin embargo, la relación beneficio-riesgo no habrá cambiado por eso. Ante todo lo expuesto mi mensaje era que el tema del visado es un tema muy difícil de evaluar.

Y si es muy difícil de evaluar, todavía es más difícil de implementar, pero el mensaje es que la señal viene de ensayos clínicos, controlados y randomizados. Hoy sospechamos mucho que los antipsicóticos, de los que tenemos evidencia (de los típicos tenemos muy poquita por lo que es muy difícil comparar), aumentan el riesgo. Que sea sólo en ancianos de 75 años es algo claramente arbitrario, pero en alguna edad había que poner la distinción. Y sólo en demencias, responde a que en ellos sospechamos que pueda haber un incremento del riesgo. Otro tema es el beneficio, que también cuenta, por lo que habría que valorar si ese incremento del riesgo compensa o no el beneficio.

Comentario de un asistente

Yo voy a contar cuál es el motivo por el cual la Administración, es decir el Director General de Farmacia, impone esta medida. El mecanismo es el siguiente: el Ministerio o la Dirección General de Farmacia observa que existe un gasto por una sobreutilización de fármacos antipsicóticos y piensa que se están utilizando para indicaciones no afectadas. A partir de ahí, piensan que deben de vigilar la Salud Pública de nuestros mayores o de nuestros enfermos, poniéndonos un sistema de restricción para utilizar estos fármacos antipsicóticos en la indicación para la que están aprobados. Eso es lo que el Director General de Farmacia nos dice a nosotros. Mi opinión es que este mecanismo cuestiona la calidad científica de los profesionales.

Por último, querría hacer una puntualización: si los antipsicóticos típicos que están en el mercado tuviesen que pasar ahora por este examen, no pasarían la mayoría. O sea que realmente me parece bien exigir visado a los típicos. Posiblemente lo que haya que hacer es un visado para los pacientes que estén tomando típicos, pero no al revés.

Comentario de un asistente

Si resulta que, según se arguye en las notas que nos envían, el motivo de esta medida es que estamos protegiendo a los enfermos, me pregunto ¿qué nivel de confianza pretenden que tengamos con una Administración que es incapaz de hacer la más mínima declaración sobre la tioridazina, tres años prohibida en Inglaterra y en EE.UU. con esta indicación y que ha tenido que ser retirada por la propia empresa fabricante el día 1 de junio de 2005, y en cambio está intentando proteger a los pacientes de los supuestos sobre los atípicos, y lo está haciendo a través de una traba administrativa que lo único que consigue realmente es perjudicar los horarios y la dedicación de los familiares, ¿qué confianza vamos a tener en una autoridad que funciona protegiendo así?

Por otra parte, la representante de los familiares, a la cual felicito muy cordialmente por su intervención, nos ha dicho que estamos en sus manos, ellos están en nuestras manos, de los profesionales. Yo estaría relativamente de acuerdo. Todos estamos en manos de la Administración y como no tengamos una actitud unida frente a ella, difícil lo tenemos. Por este lado, es por lo que realmente pienso que es una situación que revisite caracteres preocupantes para todos. Se trata de una cuestión de confianza. Nos están vendiendo unos argumentos, cuando en realidad hay otros. Y estos otros argumentos no sabemos cuáles son, creemos que son económicos, pero en realidad no los sabemos. Y si no hay una situación de confianza con la autoridad, no vamos bien.

Moderador

Gracias por la espléndida intervención.

Pregunta de un asistente

El debate sobre los efectos secundarios de los neurolepticos o antipsicoticos puede tener importancia cuando se administran a pacientes jóvenes que tienen esquizofrenia. Pero no acabo de ver claro que en el caso concreto que nos ocupa (personas demenciadas mayores de 75 años), hagamos tanto hincapié en los efectos secundarios de una medicación que se administra básicamente a título paliativo. Se trata de un caso similar al del enfermo oncológico irreversible al que se le suministran todo tipo de fármacos para paliar su sufrimiento con independencia de los efectos secundarios. Entonces, se habla incluso del suicidio asistido y de eutanasia activa, con lo que yo no estoy de acuerdo. Pero sí me parece absolutamente lícito el que a una persona que sufre unos dolores tremendos se le proporcione toda la morfina necesaria para aliviar ese sufrimiento, aunque de manera indirecta le ocasione la muerte. Porque lo que estás haciendo es aliviarle los sufrimientos.

Con respecto al tema del visado, que en mi opinión responde a un criterio económico exclusivamente, hay que tener en cuenta que muchas veces estos medicamentos se usan mal, ya que se utilizan como somníferos. Entonces, que haya un visado de entrada para que después esa medicación se pueda recibir automáticamente sin necesidad de renovarlo cada tres meses, que considero una pérdida de tiempo.

Moderador

Gracias por la intervención. Como plantea una controversia y un punto de vista un poco distinto, agradeceremos todo tipo de intervenciones.

Respuesta. Dr. Agüera

Quiero agradecerle su intervención, que entiendo viene enmarcada en el desconocimiento de la realidad de los pacientes con demencia. No obstante que agradezco que haya introducido otras patologías como el cáncer, igual que ocurre con el SIDA, enfermedades en las que el Sistema Sanitario no sigue ningún criterio económico; y en las que el paciente es tratado hasta el final a pesar de los importantes efectos secundarios de los fármacos que se utilizan en un intento por mejorar la calidad de vida del paciente. Por otra parte, en el caso del SIDA; se utilizan tres fármacos carísimos sin que nadie ponga trabas.

Sin embargo parece que cuando el sujeto pasivo receptor de mejores fármacos es un anciano no tiene este derecho, cuando se trata de una persona que ha estado trabajando y cotizando durante toda su vida, para que al final de sus días tenga la desgracia de padecer una de las enfermedades más terribles que puede afectar al ser humano y que además produce un deterioro de lo más esencial de su persona. Por eso tratamos a estas personas con fármacos que mejoran su calidad de vida y que les procuran un mínimo de efectos secundarios. Si hay quienes piensan que estas personas tienen menos derecho que las demás, a recibir tratamientos adecuados, se trata de una opinión alejada de lo que es la realidad clínica y de los que sí que estamos viendo a los pacientes todos los días y observamos la acción de los medicamentos.

Aclaración del asistente

Quizá no me expliqué bien. Por supuesto que tienen todo el derecho a que se les proporcione lo que necesiten, quería decir que hay que prescindir un poco de los efectos secundarios. También me parece un problema secundario, que se dé permiso una sola

vez para usar determinados fármacos bajo un certificado médico y luego después ya no tenerlo que renovar cada tres meses.

Comentario de otro asistente

Además de adherirme a lo expuesto por el doctor Agüera, quería añadir que no pasaría nada si fuese sólo eso. Pero es que, en el caso de estos pacientes, hay que tener en cuenta que esta medida hay que sumarla a otras circunstancias: coste del cuidado, de la dependencia, existencia de otros dos visados anteriores, etc. Por lo que puede que a uno le parezca que no pase nada si no es él el que tiene que ir a gestionar su visado, aún a costa de dejar a un enfermo solo. Por lo que habría que ponerse en la piel del otro. Si hubiese razones de peso, seríamos los primeros en defender del visado, pero en este caso, y respeto su opinión, me parece muy alegre afirmar que no pasaría nada porque de entrada hubiese un visadito más.

Pregunta. Médico de residencia

Además de atender a estos pacientes, convivo con ellos durante bastantes horas a la semana y me gustaría hacer dos comentarios.

El primero a la señora Clavijo que afirmaba que, en las residencias, pasábamos directamente de atípicos a típicos. Realmente no es así. De hecho, desde nuestra trinchera, también estamos luchando para intentar superar una normativa que nos tiene muy indignados. Quería agradecerle también que nos haya traído aquí a un paciente; quizá es lo que le hace falta a la Administración, ver realmente a estos pacientes, su realidad diaria, y saber de lo que está hablando. Viendo a este paciente se me ha ocurrido la perversa idea de que quizás esto se resolvería haciendo otra sesión, en la que donde estáis vosotros sentados estuvieran todos los representantes de la Administración y nuestros pacientes estuvieran sentados aquí para que les contarán a ellos porqué hacen este tipo de normativas. También me gustaría agradecer al doctor Agüera la claridad de su presentación y la valentía con la que la ha presentado.

En este sentido, me gustaría preguntar al señor De Andrés, ¿son ustedes conscientes del problema que nos han trasladado a los clínicos?, y digo nos han trasladado porque aunque usted sean agencia del medicamento incuestionablemente sientan las bases para que estas normativas al final afecten a nuestros pacientes. Nos han dejado un problema que nos saldrá caro: disponíamos de un medicamento eficaz y que nos evitaba muchos efectos secundarios que veíamos en nuestros pacientes, y, ahora, de repente vemos limitado el uso de estos recursos, amparados en unos estudios que no son nada claros y que, incluso en caso de confirmarse, probablemente, en el balance riesgo-beneficio, seguiría siendo interesante su uso.

¿Son conscientes de que además de limitarnos el uso de estos fármacos, muchas guías están prodigándose en recomendarnos que utilicemos los neurolépticos típicos, y nos están metiendo, por tanto, en la emboscada de tener que prescribir unos fármacos para una indicación que no consta en la ficha técnica? ¿La Agencia del Medicamento va a estar ahí para defender a los médicos que seamos demandados por nuestros pacientes a los que hayamos tratado con neurolépticos típicos una demencia con trastornos psicológicos y conductuales cuando no tiene la indicación en la ficha técnica?

Yo, como médico, no voy a permitir este tipo de actitudes. Esto no es una guerra, es la primera batalla de una guerra que pretende restar recursos a nuestros pacientes. Y, como médicos, aunque tengamos que mirar la peseta, y la miramos, nos vemos en la obligación de ser éticos en nuestro trabajo, por lo que no seguiremos permitiendo que nos limiten los recursos.

Respuesta. Dr. De Andrés

Tengo mucho gusto de contestar, naturalmente. No entiendo muy bien es por qué culpan a la Agencia del Medicamento. No creo que la Agencia del Medicamento en este caso haya sido particularmente iconoclasta. La FDA no ha aprobado esta indicación para ninguno de ellos, se utiliza siempre off-label, y lo que podría haber hecho la agencia del medicamento cuando examinó la indicación de la risperidona era quitar la indicación o contraindicarla. De hecho, en otros foros fuera de España, la opción de contraindicarlo ha estado sobre la mesa. Pero ciertamente esa no es la postura que está aquí. En esos países disponen de procedimientos burocráticos que limitan su uso. En España, lo que hizo la agencia del medicamento fue, a recomendación de su comité, poner advertencias pero no quitar la indicación.

Por otra parte, estamos hablando sobre la seguridad cardiovascular en los antipsicóticos atípicos o atípicos, y esa es una pregunta crucial que no podemos contestar. Sabemos que hay señales para los típicos, y pensamos que las debería haber para los atípicos también. La forma de resolver estas circunstancias sería con un ensayo clínico con tres brazos. Placebo, típico y atípico. O si no es ético utilizar placebo, a veces no lo es, entonces atípico versus típico. A lo mejor existe y la industria no nos lo ha enseñado. En todo caso y volviendo a la olanzapina, hay que utilizarla off-label porque la compañía no ha pedido la indicación. Y si la hubiese pedido, tenía pocas posibilidades porque los ensayos son negativos.

Réplica del asistente

Gracias por sus respuestas aunque no me haya contestado a nada. Eso sí, me gustaría pedirle que están sentado las bases para la situación en la que estamos.

Cierre. Dr. Cruz Jentoft

Bien, para terminar, me gustaría hacer una aclaración. En todos los países de Europa, salvo en Inglaterra, y en la mayoría de los países del mundo, salvo Estados Unidos, está aprobada la indicación para risperidona.

Terminando tengo que dar agradecer a INESME, representado por el profesor Honorato, que haya tenido la picardía y la habilidad de organizar este debate que sin duda hacía. Gracias a los participantes y muy especialmente al doctor De Andrés por haber estado aquí y haber defendido un debate científico, presentando posturas científicas. Lamento que haya faltado la Administración reguladora final, que hubiera sido el elemento que faltaba en este debate. Y quiero dar las gracias a todas las personas que se han desplazado desde muchos lugares de España, invirtiendo esfuerzos y tiempo por el bien de sus pacientes.

Muchas gracias a todos.



**INESME, Instituto de Estudios
Médico Científicos**

Paseo de la Castellana, 201 3º. 28046 Madrid
Telf. 91 787 03 00. Fax: 91 323 13 90

