Antipsicóticos atípicos: ¿héroes o villanos? Una perspectiva clínica

B. ÁLVAREZ-FERNÁNDEZ

*Unidad de Geriatria. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Carlos Haya.
Málaga*

ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC DRUGS: HEROES OR VILLAINS? A
CLINICAL PERSPECTIVA

Álvarez-Fernández B. Antipsicóticos atípicos: ¿héroes o villanos? Una perspectiva clínica. *An Med Interna (Madrid)* 2007; 24: 453-455.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto la necesidad de reevaluar el papel de los neurolépticos atípicos en el tratamiento de los trastornos conductuales en los pacientes con demencia (1-5). A lo largo de este artículo, hacemos algunas reflexiones sobre el cambio de papel de este grupo farmacológico desde un prisma eminentemente clínico.

¿Son los neurolépticos atípicos los héroes en el tratamiento de los síntomas conductuales en las demencias?

Hasta hace muy poco, la recomendación de los grupos de expertos era el empleo de estos fármacos en los estados de agitación y agresividad (6). El esquema terapéutico en el que se adjudica a la agitación el tratamiento farmacológico con neurolépticos es muy discutible, ya que otorgar a un síntoma conductual un determinado tratamiento es dar la consideración de entidad clínica a dicho síntoma, algo poco justificado tanto desde un punto de vista empírico (no existen suficientes evidencias para esta afirmación) como fisiopatológico. En efecto, un episodio de agitación o agresividad puede estar ocasionado por un deliro de robo por ejemplo; pero también por una fobia secundaria a un cuadro de ansiedad, donde el paciente puede negarse al aseo o a los cuidados en general, lo que puede ocasionar un cuadro de agitación y agresividad importante que puede persistir durante todo el día y no sólo cuando intentamos realizar estos cuidados. En ambos casos, el trastorno conductual es el mismo, la agitación con agresividad o sin ella; aunque en el primero, el uso de neurolépticos puede ser el fármaco conceptualmente más indicado para controlar el cuadro, y en el segundo, serán los ansiolíticos los que jueguen su papel. En este sentido, sorprende que en un número sustancial de los ensayos clínicos (teniendo en cuenta su esca-

so número) la mayoría de los pacientes que se incluyen tienen trastornos conductuales pero no psicóticos, lo que genera mayor incertidumbre a la hora de adjudicar a estos pacientes un tratamiento neuroléptico (7,8).

Aunque no es frecuente a la hora de presentar los resultados distinguir entre los efectos sobre la agitación y sobre la psicosis, en el trabajo de Katz y cols. (9) se observa que la dosis de 2 mg es significativamente más efectiva que la dosis de 1mg a la hora de reducir la puntuación global en la escala BEHAVE-AD; sin embargo, cuando analizan el efecto sobre la psicosis, es la dosis de 1mg la que resulta ser significativa frente al grupo placebo. Del mismo modo, al analizar los datos excluyendo los pacientes que han sufrido somnolencia o síntomas extrapiramidales (EPS), la efectividad es más significativa a esta dosis. ¿Cómo podemos interpretar este dato? Probablemente se deba a que, si incluimos a pacientes con y sin síntomas psicóticos en el mismo análisis, necesitaremos más dosis de neuroléptico para que resulte significativo. El grupo de pacientes agitados sin una causa psicótica necesitará más neuroléptico para su control, ya que éste se produce más por efecto secundario que por efecto terapéutico. En el ensayo clínico de Street y cols. (10), cuando analizan el efecto sobre el score general de la escala NPI-NH los efectos entre las dosis se aproximan; y cuando lo que se analiza es el efecto sobre la psicosis, las dosis pequeñas reflejan una sustancial ventaja en eficacia y menos efectos adversos. El hecho de que en algunas ocasiones (11,12) los resultados sobre los síntomas psicóticos han sido menores que sobre los síntomas conductuales, no resulta un argumento en contra de lo antes expuesto si tenemos en cuenta: a) en la mayoría de los trabajos el criterio de inclusión son los trastornos conductuales y no los psicóticos, con lo que en los resultados la significación sobre la efectividad ante éstos últi-

mos es un análisis secundario con un número sustancialmente menor de pacientes; y b) al valorar el control sobre los trastornos conductuales estamos sobredimensionando el efecto, ya que el descenso sobre síntomas positivos conductuales puede deberse tanto al efecto terapéutico como a los efectos adversos.

Es verdad que no es nada fácil, incluso para los especialistas de mayor experiencia, determinar en estos pacientes si el síntoma o síntomas desencadenantes de la agitación o agresividad es de la esfera psicótica, anímica, o de ambas, entre otras cosas porque el fenotipo conductual en las enfermedades neurodegenerativas es muy complejo por presentar síntomas: múltiples, fluctantes, relacionados y coincidentes (13).

¿Son los neurolépticos atípicos los villanos en el tratamiento de los síntomas conductuales en las demencias?

En los últimos años se han observado en algunos ensayos clínicos (2,7) efectos secundarios severos (accidentes cerebrovasculares y muertes) en el grupo tratado con respecto al grupo placebo. Ello ha llevado a algunos autores a dudar de la eficacia de los neurolépticos atípicos, e incluso, a no recomendar su uso en estos pacientes (1,3,12,14). En efecto, en los ancianos en general y en los pacientes con demencia en particular, este grupo farmacológico puede tener unas consecuencias adversas muy importantes: caídas, trastornos en la marcha, deterioro del estado cognitivo, alteraciones cardíacas, delirium etc.; de aquí que no nos deba causar sorpresa que los neurolépticos presenten mayor morbilidad que placebo en los ensayos clínicos realizados (2,13). Además, al tener los neurolépticos típicos mayores y más graves efectos adversos, no pueden ser presentados como una alternativa a los atípicos (4). Pero dicho esto, también debemos tener presente que hay algunos aspectos que han podido influir en los resultados de estas investigaciones: el nivel de severidad de los síntomas en los individuos reclutados, las dosis empleadas en algunos estudios, el tiempo de tratamiento, y los fármacos asociados.

Como pone de manifiesto Ballard y Waite (11), el grado de severidad de los síntomas es muy bajo en algunos estudios (3,4). Por razones obvias, al ser ensayos clínicos con grupo placebo, reclutar a pacientes con gravedad en los síntomas conductuales tiene serias dificultades, por lo que en algunos casos son pacientes en los que, tal vez, en la práctica clínica normal no habrían sido objeto de tratamiento farmacológico. Para tratar de evitar este problema, la mayoría de los ensayos han reclutado pacientes institucionalizados en residencias donde, al ser profesionales los encargados del cuidado, permite incluir a pacientes con un nivel algo más elevado en cuanto a la intensidad de los síntomas. Pero como dice Cummings (13) esto presenta algunos problemas: en cada turno cambian las personas encargadas de observar al paciente, tienen que atender a otros individuos, y puede existir diferencias culturales relevantes entre los cuidadores y los pacientes; lo que puede contribuir a disminuir el escaso efecto terapéutico con respecto a placebo que presentan estos ensayos.

Llama la atención las dosis empleadas en algunos ensayos de hasta 4 mg de risperidona, dosis que en la práctica clínica difícilmente se emplean en pacientes de estas características, en los que dosis superiores a 1,5-2 mg presentan efectos secundarios relevantes.

En la mayoría de los ensayos, el tiempo de prescripción ha sido de tres meses, aunque se observa que de 4-8 semanas ya se ha logrado el máximo efecto sobre las escalas de trastornos conductuales y psicológicos (7,10). Debemos plantearnos si la

continuidad del tratamiento en los pacientes en que se ha logrado el efecto máximo es una buena idea, o si con pautas de tratamientos cortos logramos el mismo efecto con menos morbilidad; aun a riesgo de que los síntomas puedan recaer y sea necesario prescribir de nuevo el fármaco. Los síntomas extrapiramidales que aparecen en el ensayo de Brodaty y cols. (7) lo hacen a los 78 días de media. Si en las muertes y en los accidentes cerebrovasculares ocurre lo mismo, el tiempo de tratamiento es importante. En el estudio de Street y cols. (10) de sólo 6 semanas de tratamiento, no aparecen en los efectos adversos muertes ni ACVs. En el estudio de De Deyn y cols. (15), donde el periodo de tratamiento es de 10 semanas, tampoco existen diferencias en este terreno.

Por último, los fármacos asociados en los ensayos clínicos también pueden desvirtuar los resultados. En algunos ensayos clínicos se han empleado anticolinérgicos para el control de los síntomas extrapiramidales que hayan podido aparecer durante el ensayo, o incluso, se han mantenido los antidepresivos tricíclicos y anticolinérgicos con los que se estaban tratando la incontinencia urinaria a los pacientes reclutados (7). ¿Alguien descartó que los trastornos conductuales que presentaba el paciente no fueran, precisamente, un efecto adverso de esos tratamientos? Administrar anticolinérgicos a un paciente con demencia y que además presenta trastornos conductuales y psicóticos es ciertamente muy arriesgado, aunque probablemente han sido objeto de una argumentación contundente cuando los revisores de estos ensayos lo han aceptado. En otros casos, como en el ensayo de Schneider y cols. (1), se han empleado en el grupo placebo tratamientos coadyuvantes como antidepresivos y neurolépticos clásicos como el haloperidol, lo que indudablemente puede ocasionar falta de significación en cuanto el efecto entre ambos grupos.

CONSIDERACIONES FINALES

Con los argumentos anteriormente expuestos podemos concluir, que si bien los neurolépticos atípicos no son los héroes que pensábamos, tampoco son los villanos que parece ser ahora. Actualmente no existen alternativas claras a este grupo de fármacos para el tratamiento de los trastornos psicóticos en los pacientes con demencia y no es desdeñable el número de pacientes que se benefician de ellos. En definitiva no cambia, o no debería cambiar sustancialmente la forma de abordaje de estos pacientes, cuyo algoritmo sigue siendo:

1. Valorar en todo paciente con demencia la utilidad del tratamiento con anticolinesterásicos y/o antagonistas de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) dependiendo de las características y fase de la enfermedad.

2. Cuando aparece la agitación con o sin agresividad, valorar la situación clínica global para descartar que el cuadro pueda estar ocasionado por un problema clínico añadido, valorar situaciones desencadenantes, y valorar si se aprecia alteración de la esfera anímica, psicótica o de ambas. En este sentido, si se aprecian síntomas anímicos se puede iniciar tratamiento *ad hoc*.

3. Las medidas no farmacológicas para control de este tipo de síntomas son obligadas en todos los pacientes.

4. Tratamiento con neurolépticos sólo en casos en que se ponga en peligro la integridad del paciente, de otras personas, o produzcan una disrupción grave en el paciente o sus cuidadores. Los neurolépticos clásicos no son alternativa a los atípicos, de los que probablemente la risperidona tenga un perfil

más adecuado para este tipo de pacientes (16). Las dosis empleadas deben oscilar entre 0,5-2 mg/día. Si pasamos de 1,5 mg y no hay control adecuado de síntomas, debemos plantearnos que pueda existir alteración de otra esfera distinta a la psicótica, pudiendo añadir ansiolítico.

5. El tiempo de tratamiento con neuroléptico no debemos prolongarlo más allá de 4-6 semanas, si en este tiempo no se han controlado los síntomas probablemente no se beneficie de dicho tratamiento y, si se han controlado, es mejor retirar el tratamiento de forma progresiva y vigilar por si fuera necesario instaurarlo de nuevo.

Debemos tener presente que el papel de la familia y de los cuidadores en general es fundamental en el control de los sínto-

mas a tratar. Es absolutamente necesario cuidar a los cuidadores y supervisar de cerca su salud y los signos prodrómicos de sobrecarga y claudicación. En muchas ocasiones en las que no logramos con el paciente un control adecuado, el realizar una valoración clínica y psicosocial del cuidador mejora la situación sustancialmente, de forma que el tratamiento de cuidador y paciente se comportan como vasos comunicantes, donde se observa que, a más cuidado y tratamiento al cuidador, menor número y dosis de fármacos necesita el paciente para su control.

Urge ahondar en la investigación en el campo de los trastornos conductuales y psicológicos de las demencias, síntomas que, en definitiva, condiciona la calidad de vida del paciente y de sus cuidadores.

Bibliografía

1. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail S, et al., for the CATIE-AD Study Group. Effectiveness of Atypical Antipsychotic Drugs in Patients with Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 1525-38.
2. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia. Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005; 294: 1934-43.
3. FDA Public Health Advisory. Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances [online], <<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm>> (2006).
4. Wang PS, Scheneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. Risk of Death in Elderly Users of Conventional vs Atypical Antipsychotic Medications. *N Engl J Med* 2005; 353: 2335-41.
5. Carson S, McDonagh, Peterson K. A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioural symptoms of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 354-61.
6. Doody RS, Stevens JC, Beck C, Dibinsky RM, Kaye JA, Gwyther L, et al. Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Reprint of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1154-66.
7. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward, Kirwan J, Clarnette R, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 134-43.
8. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg P, Eriksson S, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioural symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53: 946-55.
9. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M, Risperidone Study Group. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: A randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 107-115.
10. Street JS, Clark S, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, et al, for the HGEU Study Group. Olanzapine treatment of psychotic and behavioural symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 968-76.
11. Ballard C, Waite J. Efectividad de los fármacos antipsicóticos atípicos para el tratamiento de la agresividad y la psicosis en la enfermedad de Alzheimer (Revisión Cochrane traducida). En : La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
12. Mintzer J, Greenspan A, Caers I, Van Hove I, Kushner S, Weiner M, et al. Risperidone in the Treatment of Psychosis of Alzheimer Disease: Results From a Prospective Clinical Trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 280-291.
13. Cummings JL, Zhong K. Treatments for behavioural disorders in neurodegenerative diseases: drug development strategies *Nature Reviews Drug Discovery* 2006; 5: 64-74.
14. Debert W, Dysken MW, Rappaport SA, Feldman PD, Young CA, Hay DP, et al. Comparison of olanzapine and risperidone in the treatment of psychosis and associated behavioural disturbances in patients with dementia. *A J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 722-30.
15. De Deyn PP, Martín Carrasco M, Deberdt W, Jeandel W, Hay DP, Feldman PD, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 115-26.
16. Ballard C, Howard R. Neuroleptic drugs in dementia: benefits and harm. *Nature Reviews Neuroscience* 2006; 7: 492-500.