

# Uso de los antipsicóticos en adultos mayores

Use of antipsychotics in older adults

EMILIO POL YANGUAS

*Unidad de Farmacia del Centro Dr. Esquerdo para Enfermos Mentales, Alicante, España.*

*Correspondencia: Emilio Pol Yanguas (epol@diputacionalicante.es)*

Recibido: 01/02/2018; aceptado: 20/03/2018

**Resumen:** Los síntomas psicóticos son frecuentes en las personas de edad avanzada. Al considerar el uso de antipsicóticos para el manejo de estos síntomas en dicha población, debe distinguirse entre el envejecimiento de personas con trastornos mentales preexistentes y las personas con síntomas psicóticos de nueva aparición. Estos últimos aumentan con la edad; mientras que los síntomas de enfermedades de aparición en edades más tempranas suelen atenuarse con la edad. Aunque los antipsicóticos se emplean en personas de edad avanzada, no existen pruebas de su eficacia; por el contrario, se sabe que pueden ser la causa de múltiples problemas, como una mayor sensibilidad a efectos adversos y un mayor riesgo de interacciones farmacológicas. Ante esta situación, considerando los datos de eficacia y seguridad, se impone el empleo de medidas no farmacológicas de tipo psicosocial en el tratamiento de los problemas psicóticos y conductuales de los ancianos. En caso de eficacia insuficiente de estas, puede estar justificado un uso prudente de fármacos antipsicóticos, limitado en dosis y duración, y controlando la relación beneficio/efectos adversos generados. La vigilancia cuidadosa de los efectos adversos, incluyendo los subjetivos, debe constituir una parte integral del plan terapéutico. La reevaluación periódica de la necesidad de su empleo debe hacerse siempre, con pautas de retirada lenta.

**Palabras clave:** antipsicóticos, ancianos, demencias, problemas de conducta, psicosis.

**Abstract:** Psychotic symptoms are frequent in the elderly. When using antipsychotics for the management of psychotic syndromes in this population, a distinction must be made between the aging of people with pre-existing mental disorders and those people with newly-onset psychotic symptoms. The latter increase with age, while the symptoms of early-onset diseases usually attenuate with age. Although antipsychotics are used in people of advanced age, there is no evidence of their efficacy. On the contrary, they can cause multiple problems, such as greater sensitivity to adverse effects and risk of drug interactions. Given the efficacy and safety data, the use of non-pharmacological interventions of a psychosocial type in the treatment of psychotic and behavioural problems in the elderly is mandatory. If they are not effective, the use of antipsychotic drugs can be justified, limited in dose and duration, and controlling the benefit/adverse effects ratio. Careful monitoring of adverse effects, including the subjective ones, should be an integral part of the therapeutic plan. The periodic re-evaluation of the need for their employment must always be made, and the withdrawal must be slow.

**Key words:** antipsychotic drugs, elderly, dementia, behavioral problems, psychosis.

“Acaba de llegar al servicio una de las auxiliares. Llega con los ojos congestionados, la lágrima a flor de piel. Su madre tiene Alzhéimer y ha tenido una noche difícil. En ese momento recuerdo lo que he escrito en este artículo. No puedo más que sentir un profundo respeto por los cuidadores directos de las personas ancianas con problemas de psicosis”.

San Juan de Alicante, 8h del 11 de enero de 2018

LAS VENTAS DE ANTIPSICÓTICOS HAN AUMENTADO notablemente en las últimas décadas. Antes se consideraban medicamentos de uso limitado y estable; hoy en día, son la clase de productos farmacéuticos más vendida en Estados Unidos, superando a las estatinas hipolipemiantes (1). La industria farmacéutica está reciclando productos antiguos para ampliar y expandir su empleo, con una promoción de los mismos que ha sido acusada de agresiva y fraudulenta, dirigida, en gran medida, para indicaciones no aprobadas por las agencias estatales del medicamento (1). En el caso de los antipsicóticos atípicos para la población anciana, este uso es la agitación en demencia.

El objetivo de este artículo es revisar la base del uso de antipsicóticos en ancianos y muy ancianos, población normalmente excluida de los ensayos clínicos. Los resultados de los ensayos en muestras de adultos jóvenes no son directamente ex-

trapolables a este grupo debido a diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas, además de las existentes en la naturaleza nosológica y etiopatológica de los síntomas psicóticos.

Los síntomas psicóticos aumentan con la edad debido a una creciente vulnerabilidad consecuencia de enfermedades físicas, aislamiento social, déficit sensorial, cambios cognitivos, polifarmacia y, en ocasiones, abuso de sustancias (2). Las principales categorías de psicosis diagnosticadas en personas ancianas son: demencia con síntomas psicóticos, esquizofrenia de inicio tardío, trastorno delirante, envejecimiento de personas con psicosis de inicio temprano, trastornos del humor de edad tardía, trastornos psicóticos inducidos por enfermedades médicas o medicamentos y *delirium* (3).

El uso de antipsicóticos en adultos mayores ha sido cuestionado por los resultados de un ensayo clínico aleatorizado que trata de aprovechar también las ventajas del diseño pragmático. Comparó 4 antipsicóticos (aripirazol, olanzapina, quetiapina y risperidona) en 332 pacientes mayores de 40 años con síntomas psicóticos. El diseño permitía que, para un sujeto dado, el médico excluyera dos de los fármacos basándose en la experiencia previa, comorbilidad u otras consideraciones. Después, el paciente era asignado aleatoriamente a uno de los otros dos fármacos. Al año del inicio, hubo una elevada incidencia acumulada de efectos adversos (36%), muchos de ellos graves (>1/5). Además, no hubo mejoría significativa en los síntomas medidos con la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS). El estudio concluye que los antipsicóticos no son ni eficaces ni seguros para el tratamiento a largo plazo de adultos de edad mediana o ancianos (4).

Veremos a continuación separadamente los distintos diagnósticos tributarios de uso de antipsicóticos en adultos mayores. Solo algunos antipsicóticos han sido autorizados para indicaciones de los trastornos propios de la tercera edad (5).

## DEMENCIAS

El mayor consumo de antipsicóticos en ancianos se debe a las demencias. Estas tienen una prevalencia de entre el 2 y el 5% en mayores de 60 años, que alcanza valores del 15 al 40% en mayores de 85 años; mientras que la prevalencia de la esquizofrenia continúa siendo inferior a 1% (6). Casi la mitad de las personas con demencia padecen episodios de agitación al menos cada mes (7). Una cuarta parte presentan síntomas significativos que persisten a los 6 meses y un 20% de los que estaban libres de síntomas los desarrollan a los 2 años (8). Los síntomas psicológico-conductuales de las demencias pueden estar originados por experiencias psicóticas, pero también por dolor o enfermedades físicas, o pueden tener una función comunicativa de necesidades básicas como sed o hambre, estar mojado o necesitar contacto humano. En cualquier caso, causan una considerable carga para los cuidadores.

En el medio ambulatorio el consumo de antipsicóticos afecta al 10% de los sujetos con demencia, de los cuales 2/3 toman fármacos llamados atípicos y 1/3, antipsicóticos clásicos (9). En un estudio realizado en Reino Unido, se encontró que el 19% de 10.199 pacientes con diagnóstico de demencia atendidos por equipos de psicogeriatría recibían fármacos antipsicóticos, cifra que bajó al 16% cuando se eliminaron los pacientes con comorbilidad psicótica, quedando 1.620 sujetos. De estos últimos, un tercio tomaba quetiapina; una cuarta parte, risperidona y el resto, se repartía casi equitativamente entre haloperidol, olanzapina y amisulprida. Las dosis empleadas se encontraban en la mitad inferior del rango autorizado en la ficha técnica, pero la duración del tratamiento fue superior a 1 año en el 42% (10). En un estudio realizado en consultas externas de hospitales, la frecuencia de uso de antipsicóticos en los pacientes mayores de 64 años con demencia fue del 45,2%. Se consideró que un paciente tomaba antipsicóticos cuando lo había estado recibiendo al menos 15 días consecutivos en el último año y tuviese el fármaco disponible a demanda en caso de alteraciones conductuales (11). En instituciones de cuidados a largo plazo, hasta el 60% de las personas con demencia tomaban antipsicóticos durante una duración mediana superior a 1 año (12). En Reino Unido, se encontró que los ancianos con demencia en instituciones tienen 3,5 más probabilidades de ser medicados con antipsicóticos que los que continúan viviendo en su domicilio particular ( $p < 0,0001$ ) (13).

A principios de los años 90, se consideraba que los antipsicóticos clásicos de alta potencia, principalmente haloperidol, a dosis bajas eran razonablemente seguros y eficaces en los pacientes ancianos, aunque hasta el 50% de los sujetos respondían también a placebo (14). La eficacia de estos fármacos, aunque estadísticamente significativa, solo era modestamente superior a placebo, y no se encontraron diferencias de eficacia entre los antipsicóticos típicos (15).

Un metaanálisis mostró que el haloperidol, la risperidona y la olanzapina parecen más eficaces que el placebo en el tratamiento de la agitación y los síntomas psicóticos en la demencia. La comparación directa entre antipsicóticos típicos y atípicos no reveló diferencias estadísticamente significativas. Los efectos secundarios más importantes fueron los extrapiramidales y la somnolencia. Estas reacciones fueron menos frecuentes con dosis bajas de risperidona que con haloperidol u olanzapina, pero la risperidona y la olanzapina se asociaron más frecuentemente con eventos cerebrovasculares (16).

Una revisión sistemática identificó numerosos estudios que habían utilizado antipsicóticos atípicos en sujetos con demencia: para evaluar la eficacia, identificaron ensayos clínicos controlados, y para evaluar la seguridad, seleccionaron estudios observacionales con más de 1.000 pacientes. Se recopilaron 38 ensayos clínicos para valorar la eficacia en los que se identificaron 3 tipos de resultados: mejoría global,

mejoría de la psicosis y mejoría de la agitación. Respecto a placebo, el resultado agrupado para puntuación de la mejoría global fue estadísticamente significativo pero pequeño, con tamaños del efecto (TE) entre 0,12 y 0,20 para el aripiprazol, la olanzapina y la risperidona. Para la quetiapina, el TE fue 0,11, similar a los anteriores, pero no significativamente diferente de cero. El cambio medio en el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI), una medida global, respecto al nivel basal fue del 35%, con una diferencia respecto a placebo de 3,41 puntos. Ambos valores son ligeramente superior e inferior, respectivamente, a los umbrales del 30% y de 4 puntos que se consideran clínicamente observables. En cuanto al resultado “mejoría de la psicosis”, el TE fue estadísticamente significativo para risperidona con un valor de 0,20, pero no fue significativo para aripiprazol, olanzapina ni quetiapina. Para el resultado “mejoría de la agitación”, el resultado agrupado varió entre 0,19 y 0,31, siendo estadísticamente significativo para aripiprazol, olanzapina y risperidona, pero no para quetiapina. La fuerza de evidencia de estos hallazgos se consideró elevada en función del número y tamaño de los estudios, su calidad y otros resultados. Aunque hubo cierta heterogeneidad, no se evidenciaron sesgos. La relación dosis-respuesta para eficacia fue inconsistente entre estudios (17).

La eficacia global de un fármaco, considerando beneficios y efectos adversos, puede calcularse midiendo el tiempo hasta la interrupción del tratamiento. Esto trató de hacer el estudio CATIE para el uso de antipsicóticos en la demencia, financiado con fondos gubernamentales de Estados Unidos. El estudio comparó, a doble ciego, quetiapina, olanzapina, risperidona y placebo. El tiempo hasta la discontinuación por cualquier causa no mostró diferencias entre los grupos, variando entre 5,3 y 8,1 semanas para la quetiapina y la olanzapina ( $p=0,52$ ). Cuando se midió el tiempo hasta abandono por falta de eficacia, la olanzapina y la risperidona se comportaron de forma similar y significativamente mejor que la quetiapina y el placebo ( $p=0,002$ ). Pero al considerar el tiempo hasta el abandono por efectos adversos, el placebo se comportó mejor que los antipsicóticos ( $p=0,009$ ). Padecieron efectos extrapiramidales el 12% de los sujetos con olanzapina y con risperidona, frente al 2% con quetiapina y al 1% con placebo. Apareció sedación entre el 15 y el 20% de los sujetos que tomaban antipsicóticos y confusión entre el 11 y el 17%. Ambos efectos adversos aparecieron en el 5% de los sujetos con placebo. La olanzapina causó problemas cognitivos y síntomas psicóticos en el 5% y 7%, respectivamente, mientras que con los otros fármacos, o con placebo, fueron inferiores al 2% (18).

Por otra parte, los ensayos con duración más larga, superiores a 14 semanas, no encontraron beneficio alguno de los antipsicóticos en demencia respecto a placebo (12).

El riesgo del uso de antipsicóticos atípicos en la demencia se corroboró mediante una revisión sistemática. Los datos de los ensayos clínicos mostraron un

aumento estadísticamente significativo, respecto a placebo, del riesgo de padecer el combinado de síntomas cardiovasculares, edemas y vasodilatación con el uso de olanzapina y risperidona (Odds Ratio, OR: 2,3 y 2,10, respectivamente); un aumento de casos de apoplejía con risperidona (OR: 3,12; Número necesario para dañar, NNH: 53); aumento del apetito y el peso para risperidona y olanzapina (OR: 4,7; NNH: 24 y OR: 3,4; NNH: 25, respectivamente); de efectos anticolinérgicos periféricos y centrales con olanzapina (OR: 3,3; NNH: 6); de sedación y fatiga con aripiprazol, olanzapina, quetiapina y risperidona; de extrapiramidalismo con olanzapina y risperidona (NNH: 14 y 20, respectivamente); de síntomas del tracto urinario con olanzapina, quetiapina y risperidona (NNH: 16-36) (17).

En el 2005, después del análisis de 17 ensayos clínicos controlados con placebo, la Food and Drug Administration (FDA) alertó sobre el aumento de la mortalidad asociada al uso de antipsicóticos atípicos (olanzapina, aripiprazol, risperidona o quetiapina) empleados para los problemas conductuales de la demencia. En los grupos con antipsicóticos atípicos, se produjo la muerte en el 3,5% de los sujetos, frente al 2,5% en los que recibieron placebo (NNH=87), riesgo relativo de 1,54. El exceso de mortalidad se debió principalmente a causas cardíacas (fracaso cardíaco y muerte súbita) e infecciosas (neumonía). No se encontraron diferencias en el riesgo de muerte entre los diferentes antipsicóticos atípicos comparados (19).

También se identificaron varios estudios de cohortes de buena calidad que comunicaron aumento del riesgo de mortalidad en usuarios de antipsicóticos atípicos. Se evaluó la mortalidad a corto plazo de una cohorte de ancianos (con demencia o sin ella) que recibían antipsicóticos, y que no tuvieran diagnóstico de cáncer, entre enero de 1996 y diciembre del 2004. Se comparó la mortalidad por cualquier causa a los 180 días en usuarios de antipsicóticos típicos con la mortalidad de antipsicóticos atípicos. Tras un ajuste multivariante, el riesgo de mortalidad fue de 1,32 (IC95%: 1,23-1,42). Comparado con risperidona, el riesgo fue mayor para el haloperidol (2,14; IC95%: 1,86-2,45). El mayor incremento de mortalidad se produjo en las personas que tomaban dosis de antipsicóticos convencionales mayores que la mediana (riesgo de muerte 1,67; IC95%:1,50-1,86) y durante los primeros 40 días (riesgo 1,60; IC95%: 1,42-1,80) (20).

Un estudio similar, realizado solo en ancianos con demencia, trató de evaluar la asociación entre uso de antipsicóticos y mortalidad global. Comparó la mortalidad en los nuevos usuarios de antipsicóticos atípicos frente a la de los no usuarios de antipsicóticos, encontrando que la mortalidad estaba aumentada ya a los 30 días desde el inicio del seguimiento tanto en la cohorte de residentes en la comunidad (riesgo 1,31; IC95%:1,02-1,70) como en la cohorte de sujetos institucionalizados (riesgo 1,55; IC95%: 1,15-2,07). El exceso de mortalidad persistió durante los 180 días de seguimiento. Durante todo este periodo de tiempo, se mantuvo un exceso

de mortalidad en nuevos usuarios de antipsicóticos típicos en comparación con los nuevos usuarios de antipsicóticos atípicos en ambas cohortes (21).

Otros estudios encontraron resultados similares. Un estudio de cohortes (22) trató de evaluar el riesgo de muerte asociado a diferentes antipsicóticos cuando se utilizaban en ancianos institucionalizados. Se hizo seguimiento a los mayores de 65 años que eran nuevos usuarios de antipsicóticos por demencia o problemas del comportamiento durante 180 días o hasta “censura” del caso. La censura del caso se produjo en el 70% de los 75.445 sujetos que lo iniciaron. Los motivos fueron la interrupción del tratamiento en el 57,2% de los casos, la admisión hospitalaria por 10 o más días en el 17,4%, por cambio de tratamiento o potenciación en el 13,1% y por muerte en el 12,3%. El 49% de las muertes fueron debidas a trastornos cardiocirculatorios, 15% a trastornos respiratorios, 11% a cáncer y 10% a accidentes cerebrovasculares. La olanzapina, la ziprasidona y el aripiprazol mostraron una mortalidad similar a la risperidona, que se tomó como referencia. Para el haloperidol, el riesgo fue mayor y menor para la quetiapina. Hay que señalar que los pacientes que tomaban haloperidol presentaron de inicio peor índice de comorbilidad. Se encontró una clara relación entre dosis y mortalidad para todos los antipsicóticos, excepto para la quetiapina, siendo esta relación más acusada para el haloperidol y la risperidona. Se consideraron dosis bajas las equivalentes a <50mg de clorpromazina, dosis medias las comprendidas entre 50 y 75mg y altas las >75mg (22).

En otro estudio se encontró que, respecto a no usuarios, el número necesario para dañar (NNH) para el efecto muerte de los antipsicóticos empleados en la demencia varió entre 26 y 50 para el haloperidol y la quetiapina, respectivamente. El riesgo de muerte en pacientes demenciados usuarios de antipsicóticos también fue mayor cuando se comparó con el de pacientes similares que empleaban antidepresivos pero no antipsicóticos, NNH: 8-31 (23). El mayor riesgo de muerte se produce durante los primeros días después de iniciar la terapia antipsicótica y está relacionado con la dosis empleada (24). Además, respecto a los no usuarios, permaneció elevada durante años (25).

Si se inicia un tratamiento antipsicótico, la reducción de dosis y su posible interrupción debe ser considerada periódicamente, ya que los síntomas que motivan su empleo en este grupo de edad suelen ser sensibles al ambiente y limitados en el tiempo (14). Sin embargo, hay poca disposición a la interrupción del tratamiento antipsicótico una vez se ha instaurado en un anciano, al menos en instituciones y, sobre todo, si ha habido intentos previos de retirada fallidos y en el contexto de conductas agresivas. Por el contrario, la edad elevada, la dependencia física o el aislamiento del paciente la facilitan (26).

A un conjunto de 165 sujetos con demencia a los que se había prescrito de forma continua antipsicóticos desde al menos 3 meses antes, se les aleatorizó a conti-

nuar durante 12 meses con el fármaco (83 sujetos) o a sustituirlo por un placebo de idéntico aspecto (82 sujetos). Las evaluaciones se realizaron con la Severe Impairment Battery (SIB) –Batería de Puntuación de la Gravedad– y con el Neuropsychiatric Inventory (NPI) –Inventario Neuropsiquiátrico–. Entraron en el ensayo 64 sujetos de cada grupo, de ellos salieron 13 y quedaron 51 sujetos de cada grupo. No se encontraron diferencias basales entre ambos grupos. Al final del estudio, la evaluación de la gravedad del deterioro favoreció al grupo placebo, aunque no de forma significativa; lo contrario ocurrió con la sintomatología neuropsiquiátrica, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística. No hubo diferencias tampoco entre los dos grupos en la evaluación del estado mental, actividades de la vida diaria, disfasias, parkinsonismo, evaluación funcional ni en impresión clínica global. Sí hubo, en cambio, diferencia en la evaluación de la fluencia verbal: hubo una ligera mejoría en el grupo placebo frente a un deterioro en el de continuación ( $p < 0,002$ ). Un subanálisis mostró que los pacientes con puntuación más alta ( $>15$ ) en el NPI pueden beneficiarse de la continuidad del tratamiento antipsicótico. Por el contrario, el grupo placebo contenía basalmente mayor proporción, aunque no significativamente, de sujetos que recibían dosis altas de antipsicóticos. Además, la transición de fármaco a placebo se hizo en un solo paso, lo que pudiera ocasionar efectos de rebote o de abstinencia. Por tanto, puede concluirse que, para la mayoría de los pacientes, la retirada de los antipsicóticos no produce un efecto perjudicial sobre su estado cognitivo o funcional (12).

Una revisión sistemática sobre los efectos de la retirada de antipsicóticos en sujetos con demencia localizó 9 ensayos aleatorizados controlados con placebo con 606 sujetos, principalmente en instituciones para cuidados a largo plazo. Incluyó diferentes tipos de antipsicóticos a diferentes dosis y empleó retiradas bruscas o graduales. El objetivo principal de la revisión fue valorar el éxito en la retirada (permanecer sin antipsicóticos y sin síntomas neuropsiquiátricos). 8 de 9 ensayos no mostraron diferencia entre grupos en el objetivo principal. El único resultado que pudo metaanalizarse fue la puntuación total del NPI en 2 estudios, y en él no hubo diferencias significativas entre las dos opciones a los 3 meses. En ambos estudios, hubo más deterioro conductual a la retirada en los sujetos con peor estado basal. Ningún estudio individual mostró diferencias entre grupos, excepto uno que mostró mejoría en fluencia verbal con la retirada. Los efectos secundarios no fueron sistemáticamente evaluados (27). Otro metaanálisis, llevado a cabo un año después, que incluyó 10 estudios con un total de 663 sujetos, llegó a conclusiones similares. El grupo con discontinuación de antipsicóticos no presentó diferencias estadísticamente significativas con el grupo de continuación en el cambio de la gravedad de los síntomas comportamentales y psicológicos de la demencia. Aunque en el grupo de discontinuación hubo estadísticamente más personas que empeoraron en estos síntomas y una tendencia no significativa a la salida temprana del estudio, también tendían a una menor mortalidad (28).



Las intervenciones complejas en instituciones que implicaban formación y entrenamiento del personal de enfermería o reuniones del equipo multidisciplinar como principales componentes mostraron consistentemente una reducción en la proporción de residentes que recibían antipsicóticos o una reducción de los días con antipsicóticos por residente, cuando se compararon con los cuidados al uso (29). La intervención farmacéutica con revisión de los tratamientos antipsicóticos iniciados por atención primaria condujo a su retirada o a la reducción de dosis en el 61,4% de los casos (13). Se aconseja una retirada gradual, con reducción del 25% de la dosis cada 2 semanas. Los síntomas de retirada (molestias gastrointestinales, cuadros pseudogripales, inquietud y/o insomnio) suelen aparecer en los primeros 4 días y desaparecer al cabo de 1 o 2 semanas. Si aparecen, se vuelve a la dosis previa y se reinicia una reducción más gradual, del 10% c/4 semanas (30).

Una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados y aleatorizados mostró que las terapias no farmacológicas son útiles en el control de la agitación en la demencia, haciendo innecesario el uso de antipsicóticos. Se definió "agitación" como la actitud inapropiada verbal, vocal o motora que un observador externo no puede juzgar como respuesta a una necesidad, acompañada de agresión verbal o física. El cuidado centrado en la persona, el entrenamiento en habilidades de comunicación para cuidadores formales adaptado a la demencia y el mapa de cuidados disminuyen inmediatamente la sintomatología y la agitación en residencias de enfermería (TE: 0,3-1,8) y a los 6 meses (TE: 0,2-2,2). También mostraron beneficio para disminuir la agitación en general la realización de actividades y la musicoterapia protocolizada (TE: 0,5-0,6). Las actividades "sensoriales" hicieron disminuir inmediatamente la agitación de forma clínicamente significativa (31). El impacto monetario de estas terapias se ha mostrado positivo (32). Las terapias no-farmacológicas, consistentes en una intervención multicomponente ejecutada por el cuidador, también se han mostrado capaces de retrasar la institucionalización del anciano con demencia de leve a moderada. A los 6 meses se había institucionalizado al 10,6% de los pacientes en el grupo intervención frente al 14,9% del grupo control, riesgo relativo 0,67 (IC95%: 0,49-0,92). El efecto parece mantenerse durante los 11 años de la intervención (33).

## CONCLUSIÓN PARA EL USO DE ANTIPSICÓTICOS EN DEMENCIAS

Puede concluirse que los ancianos con demencia tratados con antipsicóticos por problemas de conducta presentan un incremento en la mortalidad de entre el 1 y el 2% respecto a los sujetos similares que no recibían estos fármacos. El aumento del riesgo se produce tanto para antipsicóticos típicos como atípicos y parece revertirse si se retiran. El balance riesgo-beneficio es negativo para el tratamiento de problemas conductuales como agitación y agresión en ancianos con demencia; por tanto, el empleo de antipsi-

cóticos debe evitarse, o cuando menos limitarse en dosis y duración. Entre otros efectos adversos, causan sedación, extrapiramidalismo, daño vascular, hipotensión, alteración de la termorregulación, convulsiones, prolongación QT y alteraciones del ritmo cardíaco, convulsiones y efectos atropínicos periféricos y centrales (34). Dado que existen alternativas no farmacológicas eficaces y seguras, el uso de antipsicóticos para el control conductual en la demencia debiera considerarse solo como último recurso.

La preocupación por la sobremedicación con antipsicóticos de los ancianos con demencia está dando sus frutos. En Reino Unido, en atención primaria, la proporción de pacientes con 65 años o más diagnosticados de demencia que recibieron prescripciones repetidas de antipsicóticos entre 2001 y 2014 descendió desde 15,8% al 8,2%. La principal reducción se produjo para antipsicóticos de 1ª generación, desde el 8,9 al 1,4%. La prescripción de agentes de 2ª generación aumentó ligeramente, del 6,6 al 6,9% (35).

#### LAS PERSONAS CON ESQUIZOFRENIA QUE ENVEJECEN

Un problema diferente es el tratamiento de las personas con esquizofrenia cuando se hacen ancianos. En general, su tratamiento se basa en la extrapolación de los estudios en poblaciones más jóvenes, pero se recomiendan dosis de antipsicóticos menores. Una revisión trató de conocer la efectividad de los antipsicóticos en esta población. No identificó ensayos clínicos aleatorizados que comparasen antipsicóticos con placebo en dicha población. Solo se encontraron 3 estudios relevantes, que incluyeron 252 sujetos ancianos: uno comparaba tioridazina con remoxiprida; otro comparaba risperidona con olanzapina; y el tercero, haloperidol con olanzapina. No encontraron diferencias claras entre los distintos fármacos. Esta es, pues, un área con investigación muy deficiente (36).

Al envejecer, las personas con esquizofrenia presentan menos síntomas y menos graves que cuando eran más jóvenes, aunque los síntomas negativos tienden a persistir. Este hecho, junto a la susceptibilidad a los efectos adversos de los fármacos debida a la edad y la presencia de comorbilidades físicas y la polifarmacia que conlleva, exige un uso muy prudente de antipsicóticos en este grupo (37). Se ha observado un descenso en las dosis antipsicóticas utilizadas en las personas con esquizofrenia a partir de la 5ª década de vida, después de un aumento sostenido durante la 3ª que se estabiliza en la 4ª década (38). El resultado es una relación entre dosis y edad en forma de U-invertida, en la que primero parece haber un proceso de deterioro junto a la aparición de tolerancia del sistema dopaminérgico a los antipsicóticos, seguido finalmente de una sensibilidad aumentada a los efectos adversos de estos fármacos (39). En personas mayores, se ha logrado la retirada completa de antipsicóticos tras el uso continuado durante decenios, efectuada muy lentamente, sin que se produzca empeoramiento del estado psicopato-

lógico (40). El uso continuado de antipsicóticos en personas con esquizofrenia ha sido comentado por el autor en otro artículo (41).

#### LA ESQUIZOFRENIA DE DEBUT TARDÍO

La esquizofrenia de inicio tardío es una entidad poco investigada y controvertida. Actualmente ha desaparecido de los manuales y códigos de clasificación de enfermedades. No obstante, algunos abogan que debiera diferenciarse entre esquizofrenias de inicio temprano de aquellas de aparición tardía y otros trastornos psicóticos, ya que, como ocurre con la demencia, pudieran distinguirse en la respuesta a los fármacos y en el tipo de síntomas (42). Cuando el trastorno se inicia después de los 40 años, se dice que es de inicio tardío, y cuando debuta después de los 60 años, se conoce como esquizofrenia de inicio muy tardío. En este caso, suelen necesitar dosis antipsicóticas más reducidas, la mitad o menos, que los sujetos con esquizofrenia de inicio temprano (38). A diferencia de la esquizofrenia de inicio temprano, es más frecuente en mujeres y el subtipo paranoide es más frecuente que el indiferenciado, y la edad promedio de aparición es aproximadamente a los 50 años, frente a los 22 años (43). No hay ensayos clínicos que permitan guiar el uso de antipsicóticos en esta población (44).

#### TRASTORNO BIPOLAR EN ANCIANOS

La prevalencia del trastorno bipolar decrece con la edad. Se estima que en ancianos es del 0,1 al 0,5%. Aproximadamente un 10% de los pacientes con trastorno bipolar debutan después de los 50 años (45). Hay que distinguir entre las personas con trastorno bipolar que envejecen de las que debutan tardíamente. En general, en los ancianos los síntomas son menos graves que en los jóvenes. Además, las personas con debut tardío tienen una recuperación más rápida que los de debut más temprano (46). El diagnóstico bipolar en ancianos solo debe hacerse por exclusión de causas orgánicas. El tratamiento de estos pacientes se basa fundamentalmente en la extrapolación de datos procedentes de muestras de pacientes más jóvenes, con la incorporación de precauciones debidas a los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos relacionados con la edad, así como el riesgo de interacciones debidas a la comorbilidad y la polifarmacia (47).

#### TRASTORNO DELIRANTE

El trastorno delirante se diagnostica en el 30% de los pacientes mayores de 65 años con trastornos psicóticos distintos de las demencias (48). Tiene una pre-

sentación tardía, normalmente entre los 35 y los 55 años. Aunque los antipsicóticos suelen considerarse inexcusables en el tratamiento, en realidad no hay información basada en ensayos clínicos de calidad que guíen el tratamiento. El antipsicótico más empleado ha sido la pimozida a finales del siglo pasado y la risperidona en años más recientes, tanto en forma oral como en forma de inyectable de depósito (49). En general se considera un trastorno resistente al tratamiento. Aunque se ha atribuido la falta de respuesta al incumplimiento, las mujeres suelen presentar simultáneamente mejor cumplimiento y, sin embargo, peor respuesta que los varones (50). Las terapias psicológicas basadas en el significado de los delirios parecen estar proporcionando una nueva orientación terapéutica (51).

#### DELIRIUM EN ANCIANOS

El *delirium* se presenta como un trastorno agudo de la atención y cognición en ancianos. Se han propuesto como mecanismos del mismo la hipofunción colinérgica y la hiperfunción dopaminérgica cerebrales, entre otros. Su prevalencia puede ser de hasta el 64% en pacientes con cuidados geriátricos paliativos. Su presencia conlleva riesgos, como la prolongación hospitalaria, mayor riesgo cognitivo y aumento de la mortalidad. Entre los factores de riesgo se han identificado: la polifarmacia, el uso de medicación sedante y la sujeción física. Los ensayos clínicos para el tratamiento del *delirium* se han centrado en el uso de antipsicóticos y otros medicamentos sedantes (52).

De 16 ensayos con fármacos como tratamiento del *delirium*, 6 no encontraron diferencias con placebo; 8 resultaron en la reducción de la tasa de *delirium* pero sin modificación de los resultados clínicos, como mortalidad, otras complicaciones, ingreso en UCI o duración de la estancia hospitalaria; y los 2 ensayos restantes encontraron un peor resultado clínico en el grupo tratado. Por ejemplo, la olanzapina condujo a menor incidencia de *delirium*, pero a mayor duración y gravedad del mismo (52).

En una revisión se identificaron 13 estudios de buena calidad. Se encontró que las intervenciones no farmacológicas fueron eficaces para la prevención y tratamiento del *delirium*. La técnica más difundida fue el “programa de vida para ancianos en el hospital”, una estrategia multidisciplinar y multicomponente de efectividad comprobada y relación coste-efectividad beneficiosa en la prevención del *delirium* y el deterioro cognitivo. El programa incluye reorientación, actividades terapéuticas, reducción de medicamentos psicoactivos, movilización temprana, promoción del sueño, mantenimiento de la hidratación y nutrición, y adaptaciones visuales y auditivas. Otra estrategia no farmacológica efectiva es la “consulta geriátrica proactiva” (52).

Las estrategias farmacológicas de tratamiento del *delirium* deben reservarse para pacientes agitados en los cuales se corra el riesgo de interrupción de interven-

ciones médicas necesarias, de autolesiones o cuando los síntomas psicóticos sean muy desagradables para el sujeto. Estos tratamientos pueden convertir un *delirium* hiperactivo en un *delirium* hipoactivo (no medible con los instrumentos actuales), y contribuir así a un mal resultado terapéutico. En las fases iniciales, el *delirium* es frecuentemente sensible a intervenciones no farmacológicas. El *delirium* agitado en el moribundo puede justificar el uso de la sedación farmacológica para aliviar el malestar del paciente (53).

#### DISCAPACITADOS INTELECTUALES QUE ENVEJECEN

Las psicosis y los problemas de conducta son diagnósticos frecuentemente asociados con la discapacidad intelectual, y motivos frecuentes de prescripción de antipsicóticos en esta población (54). Los problemas de conducta en la discapacidad intelectual pueden tener una función de comunicación, ser consecuencia del malestar debido a enfermedades médicas o estar inducidos por medicamentos. Con la edad, los problemas de conducta y los trastornos mentales tienden a disminuir en frecuencia y gravedad en esta población, pero el uso de antipsicóticos sigue siendo muy frecuente en personas de edad avanzada y con discapacidad (55).

Existen pocas pruebas de la eficacia de los antipsicóticos para aliviar los problemas de conducta en la discapacidad intelectual, excepto en el caso de la risperidona y el aripiprazol en niños, a corto plazo y a costa de efectos adversos importantes (56). Ni siquiera hay datos de eficacia de antipsicóticos en el subgrupo de sujetos con discapacidad intelectual y esquizofrenia comórbida (57), problemas de autolesiones (58) o heteroagresividad (59).

La prescripción de estos medicamentos debe restringirse a los casos en los que los problemas de conducta den lugar a riesgos intolerables, y siempre después de considerar las posibles causas de los problemas, las consecuencias y otras alternativas de tratamiento (60). Deben iniciarse a dosis bajas y realizar una escalada muy lenta hasta la dosis mínima efectiva o la aparición de efectos adversos. Como en la demencia, los problemas que originaron su prescripción suelen ser transitorios y dependientes del ambiente; por tanto, la retirada debe ser lenta. Una vez prescritos, debe ensayarse la retirada progresivamente. La retirada lenta, en al menos 14 semanas, fue posible en un 40% de los pacientes que habían tomado antipsicóticos durante más de 1 año, sin empeoramiento e incluso con mejoría de la conducta (61).

#### LOS ANTIPSICÓTICOS COMO HIPNÓTICOS EN EL ANCIANO

La clorpromazina, la levomepromazina y la clotiapina, entre los antipsicóticos clásicos (62), y la quetiapina y la olanzapina, entre los antipsicóticos más modernos

(63), se emplean frecuentemente como hipnóticos a dosis bajas por sus efectos sedantes. Sin embargo, los expertos desaconsejan unánimemente este uso en ancianos (64). Estos agentes no han mostrado eficacia superior a placebo (65) y conllevan riesgos de efectos indeseables (66,67). Recientemente se ha identificado a la quetiapina como fármaco con riesgo de abuso y dependencia, con insomnio de rebote en la retirada (68).

#### PSICOSIS SECUNDARIAS A CAUSAS MÉDICAS Y FARMACOLÓGICAS

Las personas de edad suelen presentar enfermedades físicas asociadas al envejecimiento y muchas de estas enfermedades pueden presentar síntomas psicóticos. Aunque la corrección de la causa subyacente revierte las psicosis secundarias, muchas causas orgánicas no son siempre reversibles, como es el caso de los traumas craneales, los accidentes cerebrovasculares y otras lesiones relacionadas con el envejecimiento. Por otra parte, los síntomas psicóticos pueden estar causados por los medicamentos empleados para tratar las enfermedades físicas u otros desordenes psiquiátricos. En algunos casos, estos síntomas pueden ser consecuencia de intoxicación con un fármaco, pero en otros se producen a dosis usuales o como consecuencia de interacciones y también pueden ser parte de un síndrome de retirada. La introducción de un nuevo medicamento inhibidor enzimático o la retirada de un medicamento inductor enzimático pueden dar lugar a aumentos de los niveles plasmáticos de otro fármaco diana causante del efecto adverso. Los corticoesteroides, los medicamentos antiparkinsonianos, antiepilépticos, los fármacos cardiovasculares y antiinfecciosos se han asociado a síntomas psicóticos. Las benzodiacepinas y los opiáceos pueden originarlos como parte de los correspondientes síndromes de retirada. Los ancianos son especialmente sensibles y, ante cualquier cambio del estado psíquico, debiera considerarse la posible causa iatrógena. La polifarmacia y la vejez son factores de riesgo de reacciones adversas de naturaleza psiquiátrica (69,70). La retirada de los antipsicóticos puede causar la reemergencia de síntomas psicóticos en algunos pacientes, en ello parecen estar implicados los fenómenos de readaptación farmacodinámica a largo plazo inducidos por el fármaco, y el riesgo es menor con retiradas graduales (71).

En estos casos, no suele haber ensayos clínicos controlados y aleatorizados, y se suelen seguir las recomendaciones generales para uso de antipsicóticos en los trastornos psiquiátricos, pero a dosis menores y con duración limitada. Se debe evitar la polifarmacia, emplear dosis mínimas y evitar interacciones farmacológicas. Las terapias no farmacológicas deben ser ensayadas siempre, previamente al uso de psicofármacos.

Se ha encontrado una relación entre consumo de fármacos anticolinérgicos y la precipitación de síntomas psicóticos en la demencia de Alzheimer (72). Por otra parte, el consumo de antipsicóticos en personas mayores en el medio hospitalario se ha asociado con padecimiento de problemas cognoscitivos (73).

Los medicamentos dopaminérgicos y anticolinérgicos empleados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson pueden causar síntomas psicóticos. Debe prestarse especial atención a los medicamentos recién introducidos o cuya dosis haya sido aumentada. El único antipsicótico autorizado para tratar la psicosis en estas circunstancias es la clozapina, empleada a dosis muy bajas y considerada como último recurso (74). La eficacia de la quetiapina, aunque ampliamente utilizada en estos casos, es controvertida, mientras que otros antipsicóticos, incluido el aripiprazol, empeoran los síntomas parkinsonianos (75).

Para la elección de un fármaco antipsicótico en presencia de patologías comórbidas (76), se deberá considerar el perfil de efectos adversos del fármaco y su repercusión sobre la patología asociada, por un lado, y las implicaciones que tal comorbilidad tiene sobre la farmacocinética y farmacodinamia del antipsicótico, por otro. En estos casos, la eficacia y seguridad del antipsicótico es menor que la que se muestra en los ensayos clínicos realizados en condiciones ideales.

#### BALANCE RIESGO/BENEFICIO EN EL USO DE ANTIPSICÓTICOS EN PERSONAS MAYORES

Los antipsicóticos no son inocuos, menos aún en personas frágiles y frecuentemente polimedicadas como son los ancianos. Producen, principalmente por su acción antidopaminérgica, un estado de enlentecimiento mental y físico, con indiferencia afectiva, que puede aliviar el sufrimiento generado por el trastorno. La otra cara de la moneda es que también causan sedación, restringen la iniciativa, la atención y la memoria. Pueden causar alteración de la aldosterona, hipotensión ortostática y aumento de la motilidad gastrointestinal. Se ha observado atrofia cerebral de intensidad relacionada con la dosis acumulada a largo plazo, aumento de la incidencia de accidentes cerebrovasculares, prolongación del intervalo QTc en el ECG y muerte súbita, edemas y vasodilatación, síntomas anticolinérgicos periféricos y centrales, síndromes extrapiramidales, síndrome metabólico, neumonía y aumento de las dificultades respiratorias, dificultades visuales con iris hipotónico, trombosis venosa, entre otros problemas. A estos efectos objetivos habría que añadir una amplia gama de efectos adversos subjetivos.

Todos estos trastornos empeoran la calidad de vida, añaden complejidad a los cuidados y aceleran la causa de muerte (77).

#### CONCLUSIÓN

El uso de estos medicamentos en ancianos es frecuentemente *off-label*. En cualquier caso, su uso en demencias y *delirium* está escasamente respaldado por evidencias científicas, es de último recurso y cuenta con alternativas psicosociales

más eficientes, incluso en términos de coste-beneficio. Su uso como hipnóticos es desaconsejable. Estos fármacos no son ni eficaces ni seguros para el tratamiento a largo plazo de adultos de mediana edad o ancianos, bien sea en trastornos psicóticos de aparición tardía o en pacientes diagnosticados en la vejez (4,41,44). En general, su uso debe ser subsidiario a la introducción de medidas no farmacológicas de tipo psicosocial y, en caso de eficacia insuficiente de estas, limitado en dosis y duración, siempre controlando la relación beneficio/efectos adversos generados. La reevaluación periódica de la necesidad de su empleo debe hacerse siempre, y en caso necesario emplear pautas de retirada lenta.

#### BIBLIOGRAFÍA

- (1) Wilson D. Side effects may include lawsuits. *New York Times*, 2010. Disponible en: <http://www.nytimes.com/2010/10/03/business/03psych.html?pagewanted=all>
- (2) Targum SD, Abbott JL. Psychoses in the elderly: a spectrum of disorders. *J Clin Psychiatry* 1999;60(8):4-10.
- (3) Soares JC, Gershon S. Therapeutic targets in late-life psychoses: review of concepts and critical issues. *Schizophr Res* 1997;27(2-3):227-39.
- (4) Jin H, Shih PA, Golshan S, Mudaliar S, Henry R, Glorioso DK, et al. Comparison of longer-term safety and effectiveness of 4 atypical antipsychotics in patients over age 40: a trial using equipoise-stratified randomization. *J Clin Psychiatry* 2013; 74(1):10-8.
- (5) Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Medicamentos 2017. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2017.
- (6) Thomas VS, Darvesh S, MacKnight C, Rockwood K. Estimating the prevalence of dementia in elderly people: a comparison of the Canadian Study of Health and Aging and National Population Health Survey approaches. *Int Psychogeriatr* 2001;13(S1):169-75.
- (7) Ryu SH, Katona C, Rive B, Livingston G. Persistence of and changes in neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease over 6 months: the LASER-AD study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13(11):976-83.
- (8) Savva GM, Zaccari J, Matthews FE, Davidson JE, McKeith I, Brayne C, et al. Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *Br J Psychiatry* 2009;194(3):212-9.
- (9) Eichler T, Wucherer D, Thyrian JR, Kilimann I, Hertel J, Michalowsky B, et al. Antipsychotic drug treatment in ambulatory dementia care: prevalence and correlates. *J Alzheimers Dis* 2015;43(4):1303-11.
- (10) Barnes TR, Banerjee S, Collins N, Treloar A, McIntyre SM, Paton C. Antipsychotics in dementia: prevalence and quality of antipsychotic drug prescribing in UK mental health services. *Br J Psychiatry* 2012;201(3):221-6.



- (11) Fort I, Formiga F, Robles MJ, Regalado P, Rodríguez D, Barranco E. Alta prevalencia de consumo de neurolépticos en las personas ancianas con demencia. *Med Clin* 2010;134:101-6.
- (12) Ballard C, Lana MM, Theodoulou M, Douglas S, McShane S, Jacoby R, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (the DART-AD trial). *PLoS Med* 2008;5(4):e76.
- (13) Child A, Clarke A, Fox C, Maidment I. A pharmacy led program to review anti-psychotic prescribing for people with dementia. *BMC Psychiatry* 2012;12:155.
- (14) Rosen J, Bohon S, Gershon S. Antipsychotics in the elderly. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1990;358:170-5.
- (15) Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc* 1990;38(5):553-63.
- (16) Zuidema SU, van Iersel MB, Koopmans RTCM, Verhey FRJ, Olde Rikkert MGM. Werkzaamheid en bijwerkingen van antipsychotica voor neuropsychiatrische symptomen bij dementie; een systematische review. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2006;150(28): 1565-73.
- (17) Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttorp M, Hu JH, Ewing B, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306(12):1359-69.
- (18) Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2006; 355(15):1525-38.
- (19) 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(15): 1934-43.
- (20) Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ* 2007;176(5): 627-32.
- (21) Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med* 2007;146(11):775-86.
- (22) Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, Olfson M, Avorn J, Levin R, et al. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population-based cohort study. *BMJ* 2012; 344:e977.
- (23) Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, et al. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry* 2015;72(5):438-45.
- (24) Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Salomon DH, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005; 353:2335-41.
- (25) Langballe EM, Engdahl B, Nordeng H, Ballard C, Aarsland D, Selbaek G. Short- and long-term mortality risk associated with the use of antipsychotics among 26,940 dementia outpatients: a population-based study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2014;22(4):321-31.

- (26) Azermai M, Vander Stichele RR, Van Bortel LM, Elseviers MM. Barriers to antipsychotic discontinuation in nursing homes: an exploratory study. *Aging Ment Health* 2014;18(3):346-53.
- (27) Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AI, van Driel ML, et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, (3):CD007726.
- (28) Pan YJ, Wu CS, Gau SS, Chan HY, Banerjee S. Antipsychotic discontinuation in patients with dementia: a systematic review and meta-analysis of published randomized controlled studies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2014;37(3-4):125-40.
- (29) Richter T, Meyer G, Möhler R, Köpke S. Psychosocial interventions for reducing antipsychotic medication in care home residents. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12:CD008634.
- (30) Vicente Herrero J, Villafaina Barroso A. Deprescripción de antipsicóticos en pacientes con demencia. En: Baza Bueno M, Garzón Hernández J, Gavilán Moral E, Sánchez Montero B, Villafaina Barroso A. Deprescripción: de la teoría a la práctica. Cómo deprescribir. Laboratorio de prácticas innovadoras en polimedicación y salud, 2017.
- (31) Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, Baio G, Morris S, Patel N, et al. Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: systematic review of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2014;205(6):436-42.
- (32) Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, Baio G, Morris S, Patel N, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sensory, psychological and behavioural interventions for managing agitation in older adults with dementia. *Health Technol Assess* 2014;18(39):1-226.
- (33) Olazarán J, Reisberg B, Clare L, Cruz I, Peña-Casanova J, del Ser T, et al. Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010;30(2):161-78.
- (34) Prescrire. Patients âgés déments et neuroleptiques: excès de mortalité. *Rev Prescrire* 2010;30 (320):427-429.
- (35) Drug and Therapeutics Bulletin. Over-prescribing of antipsychotics in dementia: have warnings worked? *Drug Ther Bull* 2017;55:123-4.
- (36) Marriott RG, Neil W, Waddingham S. Antipsychotic medication for elderly people with schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD005580.
- (37) Folsom DP, Lebowitz BD, Lindamer LA, Palmer BW, Patterson TL, Jeste DV. Schizophrenia in late life: emerging issues. *Dialogues Clin Neurosci* 2006;8(1):45-52.
- (38) Uchida H, Suzuki T, Mamo DC, Mulsant BH, Tanabe A, Inagaki A, et al. Effects of age and age of onset on prescribed antipsychotic dose in schizophrenia spectrum disorders: a survey of 1,418 patients in Japan. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16(7):584-93.
- (39) Uchida H, Mamo DC. Dosing of antipsychotics in schizophrenia across the life-spectrum. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33(6):917-20.
- (40) Suzuki T, Uchida H. Successful withdrawal from antipsychotic treatment in elderly male inpatients with schizophrenia –description of four cases and review of the literature. *Psychiatry Res* 2014;220(1-2):152-7.

- (41) Pol Yanguas E. Antipsicóticos para la esquizofrenia: paradigma de los medicamentos psiquiátricos. *Salud Colect* 2015;11(1):115-28.
- (42) Tune LE, Salzman C. Schizophrenia in late life. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26(1):103-13.
- (43) Yasuda M, Kobayashi T, Kato S, Kishi K. Clinical features of late-onset schizophrenia in Japan: comparison with early-onset cases. *Psychogeriatrics* 2013;13(4):244-9.
- (44) Essali A, Ali G. Antipsychotic drug treatment for elderly people with late-onset schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(2):CD004162.
- (45) Monczor M. El trastorno bipolar en la vejez. *Vertex* 2010;21:275-83
- (46) Oostervink F, Boomsma MM, Nolen WA, EMBLEM Advisory Board. Bipolar disorder in the elderly; different effects of age and of age of onset. *J Affect Disord* 2009;116(3):176-83.
- (47) van Lammeren A, Dols A, van Gerven H, Kufka RW, Stek ML. Manie op late-re leeftijd: bipolaire stoornis als diagnose per exclusionem. *Tijdschr Psychiatr* 2011;53(11):813-23.
- (48) Tan LL, Seng KH. First presentation psychosis among the elderly in Singapore. *Singapore Med J* 2012;53(7):463-7.
- (49) Grover S, Biswas P, Avasthi A. Delusional disorder: study from North India. *Psychiatry Clin Neuosci* 2007;61(5):462-70.
- (50) González-Rodríguez A, Molina-Andreu O, Imaz Gurrutxchaga ML, Catalán Campos R, Bernardo Arroyo M. Estudio retrospectivo del tratamiento y uso de consultas en un grupo clínico de pacientes con trastorno delirante. *Rev Psychiatr Salud Ment (Barc.)* 2014;7(2):64-71.
- (51) Freeman D, Garety P. Advances in understanding and treating persecutory delusions: a review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2014;49(8):1179-89.
- (52) Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet* 2014;383(9920):911-22.
- (53) Bush SH, Tierney S, Lawlor PG. Clinical assessment and management of delirium in the palliative care setting. *Drugs* 2017;77(15):1623-43.
- (54) Pol Yanguas E, Ivorra Cano J, Horga de la Parte FJ. Uso de fármacos por sujetos con retraso mental en Alicante (España). *Farm Hosp* 2001;25(2):104-116.
- (55) Novell R, Nadal M, Smilges A, Pascual J, Pujol J. Informe Seneca: Envelliment i discapacitat intel·lectual a Catalunya. 2000-2008. [Consultado el 14-12-2017] Disponible en: [http://sid.usal.es/idocs/F8/FDO21560/apps\\_seneca.pdf](http://sid.usal.es/idocs/F8/FDO21560/apps_seneca.pdf)
- (56) McQuire C, Hassiotis A, Harrison B, Pilling S. Pharmacological interventions for challenging behaviour in children with intellectual disabilities: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2015;15:303.
- (57) Duggan L, Brylewski J. Antipsychotic medication versus placebo for people with both schizophrenia and learning disability. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD000030.
- (58) Rana F, Gormez A, Varghese S. Pharmacological interventions for self-injurious behaviour in adults with intellectual disabilities. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD009084.
- (59) Oliver-Africano P, Murphy D, Tyrer P. Aggressive behaviour in adults with intellectual disability: defining the role of drug treatment. *CNS Drugs* 2009;23(11):903-13.

- (60) Deb S, Sohanpal SK, Soni R, Lenôtre L, Unwin G. The effectiveness of antipsychotic medication in the management of behaviour problems in adults with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res* 2007;51(Pt 10):766-77.
- (61) de Kuijper G, Evenhuis H, Minderaa RB, Hoekstra PJ. Effects of controlled discontinuation of long-term used antipsychotics for behavioural symptoms in individuals with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2014;58(1):71-83.
- (62) Poyares D, Pinto LR Jr, Tabares S, Barros-Vieira S. Sleep promoters and insomnia. *Rev Bras Psiquiatr* 2005;27(S1):2-7
- (63) Hermes ED, Sernyak M, Rosenheck R. Use of second-generation antipsychotic agents for sleep and sedation: a provider survey. *Sleep* 2013;36(4):597-600.
- (64) Alexopoulos GS, Streim J, Carpenter D, Docherty JP, Expert Consensus Panel for Using Antipsychotic Drugs in Older Patients. Using antipsychotic agents in older patients. *J Clin Psychiatry* 2004;65(S2):5-99.
- (65) Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C, Farrell B, Bjerre LM. Atypical antipsychotics for insomnia: a systematic review. *Sleep Med* 2016;22:13-17.
- (66) Anderson SL, Vande-Griend JP. Quetiapine for insomnia: a review of the literature. *Am J Health Syst Pharm* 2014;71(5):394-402.
- (67) Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhals KE, Gee ME, Vollmer KA, et al. Review of safety and efficacy of sleep medicines in older adults. *Clin Ther* 2016;38(11):2340-72.
- (68) Chiappini S, Schifano F. Is there a potential of misuse for quetiapine?: Literature review and analysis of the European Medicines Agency/European Medicines Agency Adverse Drug Reactions' Database. *J Clin Psychopharmacol* 2018;38(1):72-9.
- (69) Casagrande Tango R. Psychiatric side-effects of medications prescribed in internal medicine. *Dialogues Clin Neurosci* 2003;5(2):155-65.
- (70) Turjanski N, Lloyd GG. Psychiatric side-effects of medications: recent developments. *Adv Psychiatr Treat* 2005;11:58-70.
- (71) Viguera AD, Baldessarini RJ, Hegarty JD, van Kammen DP, Tohen M. Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(1):49-55.
- (72) Cancelli I, Valentini L, Merlino G, Valente M, Gigli GL. Drugs with anticholinergic properties as a risk factor for psychosis in patients affected by Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:63-8.
- (73) Planas-Pujol X, López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Monserrat-Vila S, Garre-Olmo J. Perfil de consumo farmacológico y función cognoscitiva en edad avanzada: estudio de población general no institucionalizada. *Rev Neurol* 2010;25(8):489-506.
- (74) Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1999;340(10):757-63.
- (75) Connolly B, Fox SH. Treatment of cognitive, psychiatric, and affective disorders associated with Parkinson's disease. *Neurotherapeutics* 2014;11(1):78-91.
- (76) López Álvarez J, Agüera-Ortiz LF. Comorbilidad médica y criterios de uso de antipsicóticos en ancianos. *Informaciones Psiquiátricas* 2015;220:31-54.
- (77) Fundació Institut Català de Farmacologia. Antipsicòtics: mala ciencia, pseudoinnovació, prescripció desbordada y yatrogenia. *Butlletí groc* 2016;29(3-4):9-18.