



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

REVISIÓN DEL USO DE ANTIPSICÓTICOS EN PACIENTES CON ALZHEIMER

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Autor: Raúl Haro Araujo

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: José Ricardo Nalda Molina

INDICE DE CONTENIDOS

1.	RESUMEN.....	2
	1.1. ABSTRACT.....	4
2.	ANTECEDENTES.....	6
	2.1. ALZHEIMER. ENFERMEDAD	6
	2.2. SÍNTOMAS SPCD.....	7
	2.3. TRATAMIENTOS.....	8
	2.4. CONCEPTO DE ANTIPSICÓTICOS.....	9
3.	OBJETIVOS.....	12
4.	MÉTODOS DE BÚSQUEDA.....	12
5.	RESULTADO Y DISCUSIONES.....	14
	5.1. ARTÍCULOS Y ENSAYOS.....	15
	5.2. COMUNICADOS OFICIALES.....	22
	5.3. DESPRESCRIPCIÓN	24
	5.4. ALTERNATIVAS.....	26
	5.5. DISCUSIÓN.....	29
6.	CONCLUSIÓN.....	31
7.	BIBLIOGRAFIA.....	32

1.- RESUMEN

Introducción: El Alzheimer es la primera causa de demencia en el mundo cursando con un deterioro cognitivo progresivo y con más presencia en la actualidad.

El tratamiento para revertir la enfermedad o al menos detener su progresión, mejorando la calidad de vida de los pacientes y atenuando los síntomas adversos de las medicaciones propuestas es un reto vigente.

Las personas con demencia suelen experimentar alucinaciones y delirios en el transcurso de su enfermedad, especialmente, en las últimas fases. También pueden mostrar comportamientos agitados, como inquietud, gritos o agresividad hacia los demás y a ellos mismos. Es importante investigar en el entendimiento de la causa del impulso de estos comportamientos y encontrar la manera de gestionarlos con métodos alternativos/complementarios que no impliquen/reduzcan el empleo de fármacos.

Sin embargo, muchos pacientes con demencia se les han prescrito medicamentos antipsicóticos para tratar estos síntomas conductuales.

Objetivo: Búsqueda bibliográfica de información para la evaluación del riesgo y/o beneficio del uso de neurolépticos en pacientes de edad avanzada con enfermedad Alzheimer, los efectos adversos y la eficacia de los mismos, la continuación del tratamiento o las posibles alternativas.

Método: Los datos se obtuvieron de la revisión bibliográfica comparando estudios e informaciones, discutiendo y representando los resultados y la similitudes y diferencias entre ellos.

Resultados: Los hallazgos obtenidos muestran una ausencia de evidencia clara y confortable del tratamiento de antipsicóticos en personas con demencia de enfermedad de Alzheimer, para el uso de síntomas conductuales, de agitación y psicosis, pero si resultados con cierta significancia y puntos de partida para la toma de decisiones y conclusiones esperanzadoras en un tiempo.

Palabras clave: Alzheimer, demencia, antipsicóticos/ neurolépticos, estudios, ensayos, ancianos, efectos adversos

Abreviaturas:

- **SPCD**= síntomas psicológicos y conductuales de las demencias
- **EA:** Enfermedad de Alzheimer
- **NPI:** Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings
- **CVAE:** Efectos adversos cardiovasculares
- **SUCRA:** Determinación de la superficie bajo la curva
- **SMD:** Diferencias medias estandarizadas
- **RR:** Razón de riesgo



1.1.- ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's is the leading cause of dementia in the world, causing progressive cognitive deterioration and with greater presence today.

Treatment to reverse the disease or at least stop its progression, improving the quality of life of patients and attenuating the adverse symptoms of the proposed medications is a current challenge.

People with dementia often experience hallucinations and delusions during their illness, especially in the later stages. They may also display agitated behaviors, such as restlessness, shouting, or aggression toward others and themselves. It is important to investigate the understanding of the root cause of these behaviors and find a way to manage them with alternative/complementary methods that do not involve/reduce the use of drugs.

However, many dementia patients have been prescribed antipsychotic medications to treat these behavioral symptoms.

Objective: Literature search for information for the evaluation of the risk and/or benefit of the use of neuroleptics in elderly patients with Alzheimer's disease, their adverse effects and effectiveness, the continuation of treatment or possible alternatives.

Method: The data was obtained from the bibliographic review by comparing studies and information, discussing, and representing the results and the similarities and differences between them.

Results: The results obtained show an absence of clear and comfortable evidence of antipsychotic treatment in people with Alzheimer's disease dementia, for the use of behavioral symptoms, agitation, and psychosis, but there are results

with certain significance and starting points for the making decisions and hopeful conclusions at a time

Keywords: Alzheimer's, dementia, antipsychotics/neuroleptics, studies, trials, elderly, adverse effects

Abbreviations:

- **BPSD** = behavioral and psychological symptoms of dementia
- **AD**: Alzheimer's disease
- **NPI**: Cummings Neuropsychiatric Inventory
- **CVAE**: Cardiovascular adverse effects
- **SUCRA**: Determination of the surface under the curve
- **SMD**: Standardized mean differences
- **RR**: Risk ratio.

2.- ANTECEDENTES

INTRODUCCIÓN

2.1 ¿Qué es el Alzheimer?

La Enfermedad del Alzheimer es la primera causa de demencia (síndrome adquirido que manifiesta un deterioro continuo de las funciones cognitivas, modificando las habilidades funcionales sin alterar el estado de conciencia) con unas cifras del 50-70% de las totales a nivel mundial ⁽²⁾.

En este caso el deterioro degenerativo de las capacidades tiene un inicio insidioso y progresivo en el tiempo llegando a modificar el estado anímico, conductual, hasta el punto de psicosis.

Origen del término: viene dado en honor al médico Lois Alzheimer encargado del caso de la paciente Auguste D de quien describió sus cuadros clínicos y anatomopatológicos con delirios celotípicos, deterioro memorial, mala orientación, dificultad de habla (afasia), de realizar las tareas cotidianas (apraxia)... y quién duró 4 años desde el diagnóstico de su enfermedad ⁽²⁾.

La Prevalencia hoy en día está en aumento desde la estimación por parte de la OMS de unos 25.5 millones de personas en el año 2000 llegando a la probabilidad de cifras de 114 millones en el 2050, lo que supone 4 veces más de personas que vivirán la enfermedad en tan solo medio siglo ⁽²⁾.

La Incidencia comprende desde 2,8 pacientes / 1.000 personas entre los 65-69 años aumentando a 56,1 cada 1.000 personas en los de más de 90 años ⁽²⁾.

El aumento a partir de 65 años es exponencial, triplicando el número de pacientes cada 10 años, llegando a duplicarse cada 5.5 años a partir de los 90 años. Se observa mayor incidencia en Europa y EE. UU. que en Asia Oriental y África ⁽²⁾.

Se estima que el 40% de los pacientes tienen antecedentes familiares y una susceptibilidad de herencia entera 58-79%, siendo la segunda causa etiológica más importante después de la edad, motivo por el cual la prevalencia asciende al aumentar la esperanza de vida poblacional ⁽²⁾.

Existe mayor tendencia de predisposición en el sexo femenino. El estudio EDURODERM señala que 20 veces mayor que en el género masculino ⁽²⁾.

Otro factor que se empezará a tener en cuenta es la educación fomentando un crecimiento dendrítico en la corteza cerebral, protegiéndolo de alguna forma. La herencia es de carácter dominante y casi una total penetrancia ⁽²⁾.

La enfermedad suele aparecer de forma espontánea, con intervención de la predisposición genética (el 60% de en los estallidos primarios ocurridos antes de los 65 años). También los hallazgos han llegado a demostrar que hay relación mutagénica entre un 30-50% en tres genes situados en los cromosomas 21,1 y 14 (abarcando este último la mitad de los casos) ⁽²⁾.

El principal factor genético de riesgo es un polimorfismo en la apolipoproteína E presente en la glía cerebral e implicada en la regeneración celular, memoria y aprendizaje. Está codificada por un gen en el cromosoma 19 ⁽²⁾.

Los síntomas clásicos que presenta el enfermo de Alzheimer son; pérdida de memoria, cambios de personalidad, dificultad para la resolución de problemas como los que ocurren con la lectura, escritura relaciones sociales y confusión espaciotemporal, entre otras.

2.2.- SINTOMAS SPCD

Los Síntomas Psicológicos y Conductuales de las Demencias (SPCD) pueden clasificarse en dos grupos:

- Síntomas psicológicos (valorables en la entrevista con el paciente o el cuidador): ansiedad, depresión, alucinaciones, alteración del pensamiento.

- Síntomas conductuales (identificables mediante la observación directa): agresividad, agitación, inquietud, vagabundeo, desinhibición, conductas inadecuadas.

2.3- TRATAMIENTOS

Algoritmo y pautas para el tratamiento de la EA: ⁽²⁾

1. Evaluar si hay otras causas de demencia que sean reversibles
2. Precisar si hay enfermedades / medicación que agraven o incentiven la enfermedad.
3. Comprobar la autonomía del paciente e información a los posibles cuidadores
4. Plantear el tratamiento con ICAE (inhibidores de la acetilcolinesterasa) destacando el donepezilo, la rivastigmina y galantamina, en estado de demencia leve a moderada, la memantina en la fase moderada-severa.
5. Comprobar los efectos adversos de los fármacos a las 2-4 semanas y la efectividad a las 4-6 semanas. Sustituir en caso de necesidad. Comenzar siempre con la dosis más baja-efectiva.

Hay que tener en cuenta que determinados pacientes llegan a un estadio de alteración conductual en el que es necesario tratamiento psicológico y/ o farmacológico. **En este momento es cuando se plantea el uso de antipsicóticos para tratar las alteraciones psicoconductuales.**

2.4- CONCEPTO DE ANTIPSICÓTICOS

¿Que son los antipsicóticos?

Los antipsicóticos son neurolépticos cuyo mecanismo de acción se basa principalmente en el bloqueo de las vías dopaminérgicas, en mayor medida de la mesolímbica y mesocortical bloqueando los receptores D2, y en menor proporción D1 ⁽⁸⁾.

Están indicados principalmente para el tratamiento de la psicosis y como fármaco de referencia para tratar la enfermedad esquizofrenia. Sin embargo, actúan interfiriendo indiscriminadamente en otros receptores, con lo que, al no ser selectivos solamente de la recaptación de dopamina, puede producir efectos adversos al bloquear la recaptación de catecolaminas, aumento de prolactina, receptores histamínicos H1 produciendo somnolencia, mareo, aumento de peso, alfa adrenérgicos disminuyendo la tensión y tienen efectos anticolinérgicos al actuar sobre los receptores muscarínicos M1, como xerostomía, mareo, visión borrosa... ⁽⁸⁾

Debido al bloqueo de los receptores de dopamina en la vía nigroestriada, dan lugar a parkinsonismo, acatisia, discinesia, síndrome neuroléptico maligno (SNM) y efectos secundarios extrapiramidales, los cuales serán de bastante interés a tratar a lo largo del trabajo.

Se diferencian en dos grupos:

1. Los **típicos**, de primera generación como el haloperidol, clorpromazina, tioridazina
2. Los **atípicos** de segunda generación o de nueva generación, como la risperidona, quetiapina, olanzapina, Aripiprazol...

A nivel de efectividad, no hay mucha diferencia significativa entre los dos grupos, diferenciándose, mayormente en los efectos adversos, extrapiramidales, ocasionados a mayor escala con los antipsicóticos típicos. (Se irán observando diferencias a lo largo de la revisión).

¿Por qué los pacientes con Alzheimer son tratados con antipsicóticos?

Los pacientes con Alzheimer presentan en muchos casos además del deterioro cognitivo, cambios conductuales, motivo por el cual alrededor de $\frac{1}{4}$ de los dementes tienen prescrito antipsicóticos para tratar los comportamientos de estos. ⁽⁵⁾

Antes de comenzar con la pauta de un antipsicótico el médico debe valorar la situación de la demencia por si esta puede tratarse con alternativas no farmacológicas además de descartar que haya otras comorbilidades en el paciente como: depresión, trastornos metabólicos, infecciones...

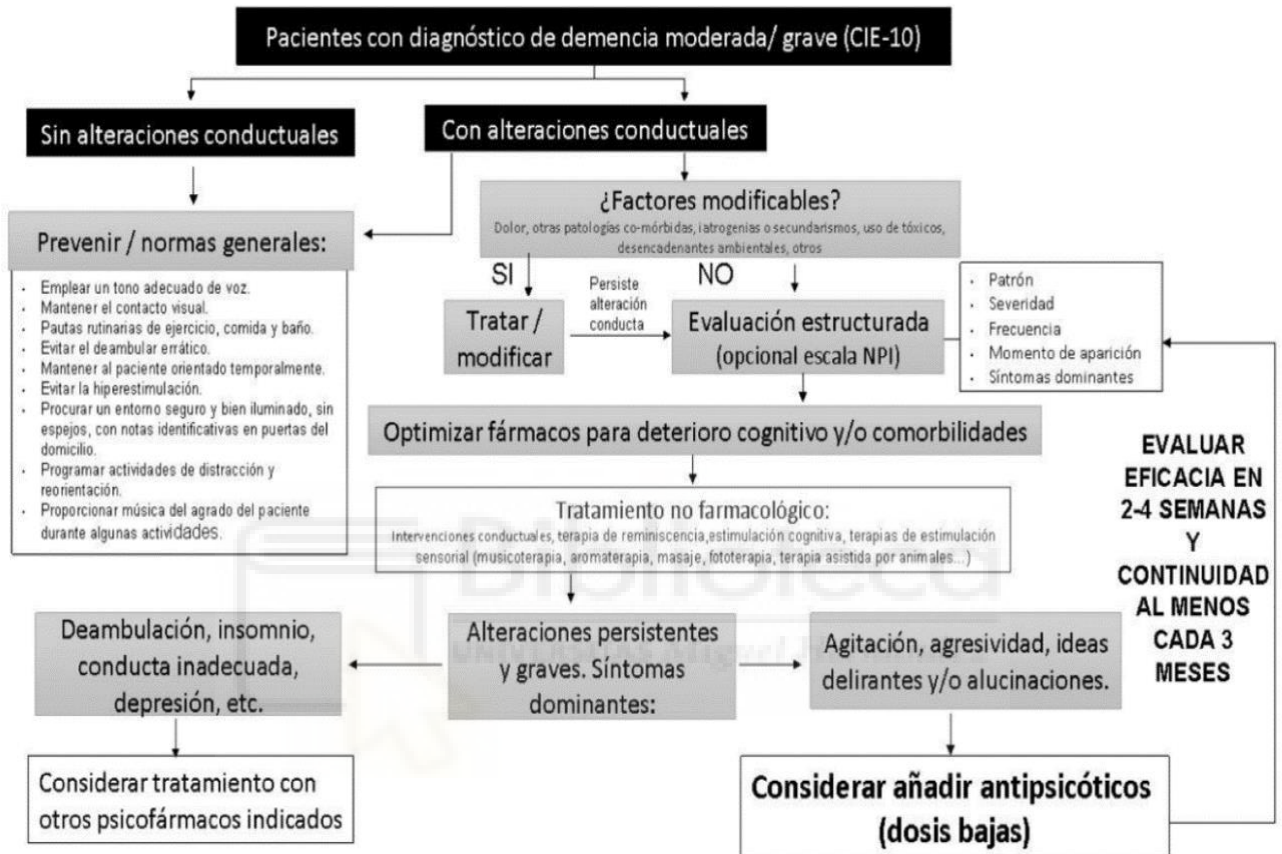
En principio, antes de proceder a la prescripción de neurolépticos se debería de garantizar si es correcto el motivo de la toma de ellos o si hay otras causas de las alteraciones conductuales que pueden modificarse y ser revertidas al estar originadas por causas como alteraciones fisiológicas, apatía, falta de descanso, síndrome del ocaso... Para ello se puede realizar un cuestionario: Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings (NPI) que es una escala que mide las variables de gravedad y frecuencia de una serie de trastornos y al multiplicar ambas variables nos da una magnitud para empezar a tomar una decisión al respecto ⁽⁵⁾.

Se deberá de considerar la intervención farmacológica exclusivamente sí:

-El paciente se encuentra en situación de emergencia o con una sintomatología de carácter grave. Presencia de alteraciones conductuales y síntomas de agresividad continuos.

-Tratamientos anteriores han fracasado ⁽⁵⁾.

Figura N°1



En esta figura podemos ver un algoritmo que hace referencia al uso de antipsicóticos en el abordaje de las alteraciones conductuales de la demencia. ⁽⁵⁾

3.-OBJETIVOS

Nos vamos a centrar en pacientes geriátricos con alzhéimer y demencias con el objetivo de evaluar la relación seguridad-eficacia de los neurolépticos para el tratamiento de la psicosis y agitación del paciente con alzhéimer.

El motivo y la finalidad de la realización de este trabajo es analizar, revisar, comprender y comparar, información encontrada para intentar lograr obtener:

1.- Hallazgo de información de los antipsicóticos prescritos en pacientes geriátricos, el beneficio y riesgo de la toma de estos fármacos y la presencia de los efectos adversos, recogiendo comparaciones de antipsicóticos de nueva y antigua generación entre sí, ambos con respecto a un grupo placebo y cada neuroléptico con el placebo.

2.- Evaluación de la existencia de necesidad de retirar o continuar el tratamiento en este perfil de pacientes.

3.-Alternativas factibles a los antipsicóticos comúnmente empleados

4.- MÉTODOS DE BÚSQUEDA

-Para la realización de esta búsqueda bibliográfica he buscado información en libros de la biblioteca de Medicina de Santander, en concreto de las editoriales Panamericana de psiquiatría clínica y enfermedad del Alzheimer.

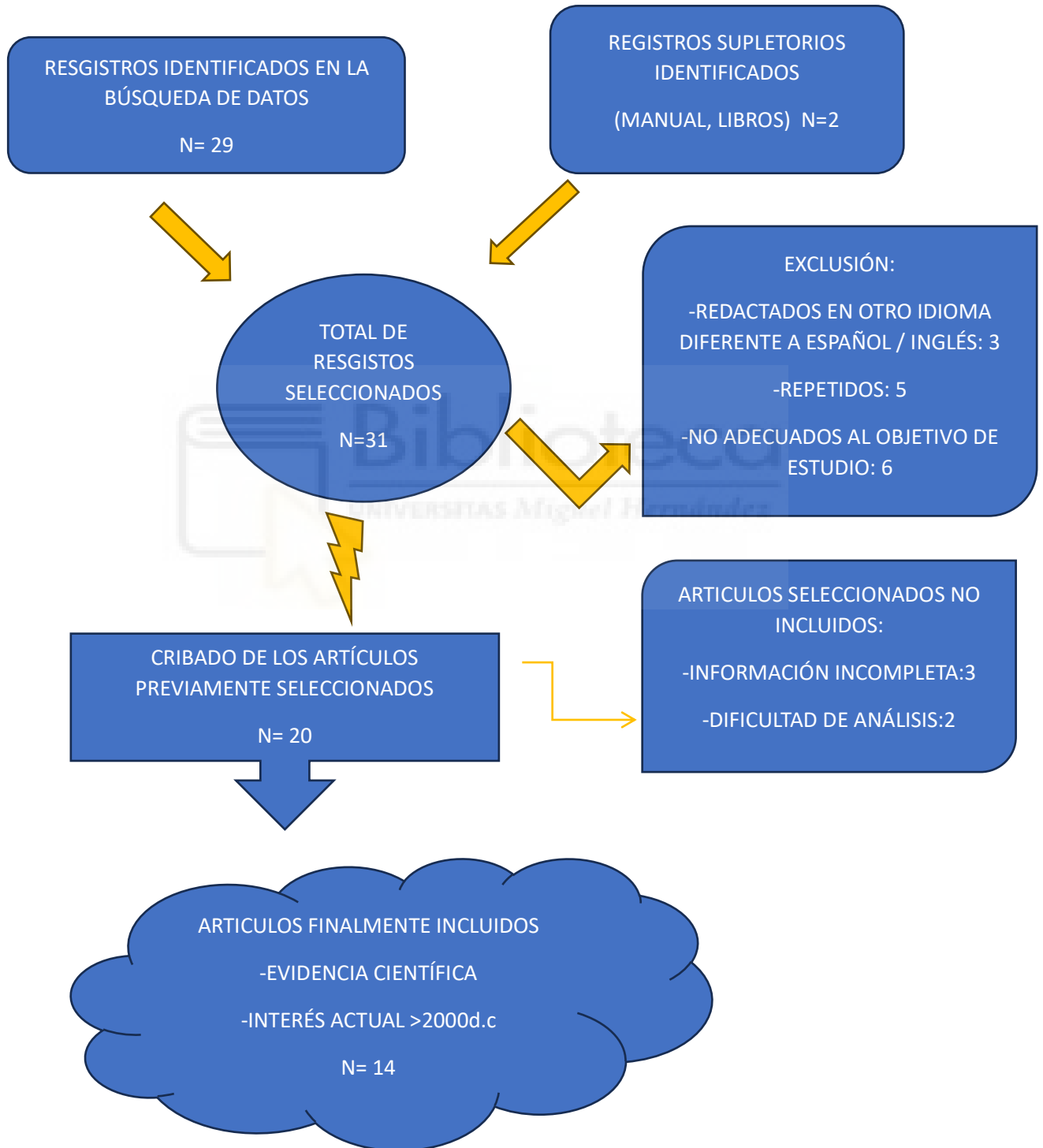
-He accedido a documentos del Grupo Cochrane de Demencia y trastornos cognitivos, al buscador Pubmed, revistas y artículos de Sciendirect, Dialnet, Organización Mundial de la Salud (OMS), Agencia Europea del Medicamentos (AMEPS), boletines de comunicación oficiales y diversos artículos en Google académico.

-Los términos de selección en los buscadores fueron: antipsicóticos, antipsicóticos atípicos, Alzheimer, demencia, prescripción y desprescripción, incorporando filtros edad > 75años y ecuación de búsqueda: ``Antipsichotics Alzheimer``(Mesh) y procediendo a un cribado;

Figura N°2

Esta figura va relacionada con los métodos de búsqueda previamente argumentados.

IDENTIFICACIÓN SELECCIÓN DE LA INFORMACIÓN:



5.- RESULTADOS / DISCUSIONES

En términos generales los antipsicóticos de primera y segunda generación son muy parecidos en cuanto a la eficacia para controlar las psicosis, agitación y cambios conductuales, pero sí que difieren en lo que se refiere a la seguridad, siendo superior la de los segundos.

Se sintetizarán los resultados más relevantes para responder a los objetivos planteados, además de finalizar con una conclusión personal y avalada en la evidencia científica del uso de antipsicóticos en los pacientes geriátricos con EA.

Tabla N°1

Riesgo comparativo de reacciones adversas de especial relevancia en ancianos					
	Haloperidol	Risperidona	Olanzapina	Quetiapina	Aripiprazol
Trastornos extrapiramidales	+++	++(*)	+	+	++
Efectos anticolinérgicos	++	++	++ (dosis dependiente)	++	++
Hipotensión ortostática	++	+	+	++	+
Sedación	+	++	+++	+++	+
Síndrome neuroléptico maligno	+	+	+	+	+
Prolongación del intervalo QT	+ (**)	+	+	+	+
Efectos metabólicos (hiperglucemia, diabetes, alteraciones lipídicas)	0	+	++	+++	+
Peso aumentado	+	++	++	+++	+
+++: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); ++: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); +: Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); 0: raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida. (*): dosis > 1 mg/día incrementa el riesgo. (**): mayor riesgo con dosis elevadas y administración IM. Realizar un ECG en pacientes que inicien tratamiento.					

Comparativa de neurolépticos (el haloperidol perteneciente a la 1ª generación y el resto a la 2ª) del riesgo de padecer efectos adversos ⁽⁵⁾.

5.1. ARTICULOS Y ENSAYOS

5.1.a) ``Risperidona en el tratamiento de los síntomas psicóticos y trastornos de la conducta en pacientes con demencia`` (12).

Objetivo: Valoración de la eficacia, seguridad y dosis administrada en los pacientes con demencia para tratar los PSCB

Metodología: Realización de un estudio prospectivo seleccionando a 1009 pacientes con alteraciones conductuales. El estudio es abierto, conociendo el paciente si el tratamiento pautado es el de control o placebo, observacional y en varios centros. Se emplea escalas e instrumentos como NPI, Miniexamen Cognoscitivo, e Impresión Global Clínica, escalade Barthel, para medir el resultado terapéutico y la subescala UKU para medir los efectos adversos neurológicos. Se realizaron revisiones controladas en los meses 1,3 y 6.

Resultados: El fármaco risperidona fue bien tolerado y eficaz para tratar lo SPCD en dosis bajas desde el primer mes. Un 5% presentaron algún síntoma adverso, siendo los más destacables la somnolencia y signos extrapiramidales y solo el 1.1% abandonaron el tratamiento.

5.1.b)- ``Antipsicóticos para la agitación y la psicosis en personas con enfermedad de Alzheimer`` (9).

Objetivos: Examinar la seguridad y eficacia de los neurolépticos como tratamiento para la agitación en personas con Alzheimer y demencia vascular.

Metodología y procedimiento: Se trata de un ensayo control, realizado a 6090 participantes hospitalizados y/o domicilio, comparando, por una parte, los antipsicóticos típicos con el placebo y los atípicos con el placebo.

Se trata de un ensayo clínico de asignación aleatoria, doble ciego con riesgo de sesgo en los estudios incluidos.

Hallazgos y discusión: De los 24 ensayos realizados se subdividió en seis ensayos para el estudio de un antipsicótico típico del cual se destinó 2 para estudiar la psicosis y 4 para la agitación. Veinte ensayos estudiaron neurolépticos atípicos, 12 destinados para la psicosis y ocho para la agitación.

Analizando las diferencias de medias estandarizadas (DME) a aspectos generales, se observa en el caso de los neurolépticos de primera generación, una certeza muy baja para la mejora de la psicosis y no hay aval con respecto a la agitación. La razón del riesgo (RR) está aumentada referente al aumento de somnolencia (con una evidencia moderada) y a los EPS (de forma elevada).

Con lo que respecta a los atípicos, la razón del riesgo es a la inversa, alta para la somnolencia y moderada para los efectos adversos extrapiramidales. La confianza en los resultados, medido por la evidencia de certeza es moderada para la probabilidad que estos reduzcan ligeramente la agitación y los síntomas agresivos y ser insignificantes para la psicosis.

Analizando las tablas, los gráficos de embudo, los resultados comparativos obtenidos a niveles absolutos y relativos con un intervalo de confianza del 95%, con el método estadístico chi-cuadrado, y los valores dados en las figuras en forma de parcelas forestales, podemos sintetizar que hallazgos son más favorables para cada una de las siguientes variables.

Recopilo información y elaboro una tabla comparativa:

Tabla N°2

Variables medidas	A. Típico	A. Atípico
Aumentar somnolencia	Moderada	Alta
EPS	Alta	Moderada
Eventos adversos	Baja.	Moderada de un aumento ligero o insignificante

Agitación	Muy baja de si existen mejorías.	Moderada reducción, pueden mejorar la agresividad.
Respuesta a la Psicosis	Baja. Podría mejorarla.	Baja. Muy baja.
Mortalidad	Baja, pero hay estudios de cohortes que avalan un aumento, especialmente en el primer mes del tratamiento	Moderada de un aumento ligero
Interrupción del tratamiento	Moderada	Alta

Comparación entre el antipsicótico típico o atípico con respecto al placebo en función de la evidencia de certeza que tienen para repercutir en las variables. (..)

Además, se encontró poca o ninguna evidencia de afección del tratamiento a las funciones cognitivas. Con respecto a la opinión de los cuidadores de como valoran el uso del fármaco y la repercusión de estos en el paciente encontramos diferencia; en los atípicos la evidencia es baja de si pueden tener repercusión y en el caso de los típicos cuentan que el paciente vive más momentos de estrés.

-Discusión: Existe una discrepancia con el análisis: al realizar un estudio con antipsicóticos de las dos generaciones, recogiendo una muestra menor de los neurolepticos antiguos la extrapolación no sería del todo real y objetivamente equilibrada.

5.1.c)- `` Evaluación de la eficacia comparativa y la seguridad reportadas de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia ``. (13)

Objetivo y pregunta en cuestión a valorar; ¿Cuál de los antipsicóticos atípicos es más beneficioso y seguro para el tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia?

Método: La realización de un metaanálisis de red de 17 ensayos para pacientes con un diagnóstico de BPSD con una transividad sostenible (es decir, que los pacientes y los ensayos son distribuidos de forma similar, siendo sólidos la distribución de los posibles modificadores), con una muestra diana de más de 5000 personas con una edad media de 80,8 años, y llegando casi al 70 % mujeres, con un intervalo de confianza del 95 %, y midiendo el porcentaje de eficacia y seguridad de los tratamientos a través de la determinación de la superficie bajo la curva (SUCRA).

Resultados: Las diferencias medias estandarizadas (SMD) obtenidas mostrar una mejoría del Aripiprazol con respecto al placebo, la quetiapina obtuvo una mejora en la solución de los BPSD Y la risperidona en el CMAI.

La SUCRA posiciona el aripiprazol como el neuroléptico atípico más seguro y eficaz y a la olanzapina como el menos beneficioso.

Con respecto a los resultados obtenidos, recopiló la información en función de los cuadros sintomáticos con los cuatro neurolépticos atípicos: risperidona olanzapina Aripiprazol y quetiapina con respecto a un placebo;

Efectividad:

- Resultados del NPI (--) La NMA posiciona al aripiprazol en un puesto más elevado con respecto al placebo, mientras que el resto no obtuvieron mejoría.

- Resultados de BPRS: mejor SUCRA el Aripiprazol y la quetiapina con respecto al placebo y ninguna variación significativa la olanzapina y risperidona.
- Resultados de la CMAI: mejoría con el uso de aripiprazol y risperidona, sin verse esta en la olanzapina y quetiapina

Seguridad

Mortalidad: hay una controversia manifestándose que placebo tenía mejores resultados en esta categoría observándose la SUCRA seguido en orden de menor probabilidad de muerte a mayor en este orden: risperidona Aripiprazol, quetiapina y olanzapina.

Eventos adversos cardiovasculares (CVAE): siendo mayor en la olanzapina y despedido nada, respectivamente, sin verse afectado el riesgo significativo en el aripiprazol y la quetiapina. Realmente tampoco hubo diferencias entre los cuatro fármacos de carácter relevante.

Efectos adversos, extrapiramidales: viéndose incrementados en este orden: risperidona olanzapina Aripiprazol y quetiapina, como el más seguro en ese aspecto.

Sedación / somnolencia: los cuatro neurolépticos incrementaron esta variable, pudiendo ser de elección la risperidona, pero sin diferencias importantes entre los fármacos.

Lesiones y/o caídas: salvo la risperidona que atenúa, disminuyendo la presencia de estas, los otros tres antipsicóticos obtuvieron resultados similares al Placebo. Fijándonos en la SUCRA situaríamos a la quetiapina como segundo fármaco de elección para evitar estos acontecimientos.

Infección en las vías urinarias e incontinencia: se sitúa a la quetiapina con los picos más altos de este efecto, adverso, siendo el más seguro después de Placebo, la olanzapina.

A modo visual podemos observar la tabla que he elaborado para evaluar los beneficios relativos y la seguridad de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de la BPSD

(* significa insignificancia en este caso):

Tabla N°3

Variable/ fármaco	Risperidona	Quetiapina	Olanzapina	Aripiprazol
Efectividad	Mayor	No significativa	No significativa	Mayor
Seguridad	55.4% supervivencia	37.1%	32.4%	37.9%
Infecciones urinarias	*	Aumento	*	*
Somnolencia/ caídas	disminuye	*	*	*
Signos extrapiramidales	Aumento alto	*	*	Aumento
Efectos adversos cardiovasculares	Aumento	*	Aumento	*

Diferencias entre diferentes antipsicóticos con respecto a las variables propuestas (13).

5.1.e)- ``Factores de riesgo asociados con la terapia farmacológica entre las personas mayores con enfermedad de Alzheimer: un estudio transversal'' (7)

Dentro del Protocolo Clínico y las Directrices Terapéuticas para la Enfermedad de Alzheimer del Ministerio de Salud (PCDTDA/MS) de Araraquara,

ciudad brasileña, se realiza un estudio transversal analizando a 143 ancianos polimedcados de una edad media de 81 años, la mayoría mujeres, realizando entrevistas a su entorno, familiares

Para la Administración de Alimentos y Medicamentos el uso de antipsicóticos, aunque se prescriban con frecuencia para tratar el BPSD, se realiza prácticamente fuera de ficha técnica ya que su uso protocolizado es para el tratamiento de la esquizofrenia. Junto con las benzodiazepinas los neurolépticos fueron los medicamentos más usados para el manejo del BPSD.

- Los resultados obtenidos en el estudio concluyen que la relación entre la frecuencia del uso de medicamentos potencialmente inapropiados y la existencia de interacciones no deseadas es del 44.6% en el caso de los antipsicóticos evaluando por criterios de las cervezas que el uso de quetiapina aumenta el riesgo de ACV, empeora el deterioro cognitivo y aumenta el riesgo de caídas y fracturas. En el caso de la risperidona se debe esquivar el empleo de esta para los problemas conductuales y de delirio en pacientes con demencia.

- Con lo que se refiere al empleo de antipsicóticos para el diagnóstico no psicótico y en la demencia es riesgo/beneficio no puede justificarse. Debido a los efectos secundarios en el sistema nervioso central, deben evitarse.

5.1.d)- ``Análisis descriptivo de la prescripción de antipsicóticos atípicos de uso compasivo en el área sanitaria de Ferrol``

Objetivo: Evaluación del uso compasivo de quetiapina y ziprasidona (es decir cuando el medico prescribe en ciertos pacientes, al margen de ensayo clínico, medicamentos empleados para indicaciones terapéuticas diferentes a las usadas/autorizadas).

Método: descriptivo y narrativo empleando la puntuación en la escala NPI

Resultados: El análisis es llevado a cabo durante 4 años entre el 2004-2008, se realizó un estudio de 133 personas con un 94% de los participantes con demencia, de la cual un 42.9% era EA y aproximadamente el 70% habían tomado

ya algún antipsicótico y el 30% tenían SEP. Se realizó un seguimiento al paciente de aproximadamente año y medio con la toma mayormente de quetiapina y en menor proporción con ziprasidona y olanzapina, con más de un 95% de cumplimiento terapéutico y casi un 20% de efectos adversos aparecieron.

Usaron los resultados de las medias recogidas en el NPI para valorar y concluir la mejoría de los síntomas de agitación/agresividad, delirios, irritabilidad y ansiedad, obteniendo un resultado más plausible en ese mismo orden y quedándose con la quetiapina como fármaco de referencia.

5.1.f)- ``Patrones de tratamiento antipsicótico en pacientes con enfermedad Alzheimer con agitación`` (11)

Objetivos: En pacientes con EA y agitación comparar las diferencias del uso de AP entre el perfil que presenta síntomas neuropsiquiátricos y los que no los padecen. Edad media de 83 años.

Procedimiento: realización de un estudio de corte retrospectivo y con una duración de tres años en Reino Unido.

Hallazgos: abandono del tratamiento de casi el 50 % de los pacientes que no presentaban síntomas neuropsiquiátricos a los seis meses. Discusión: en principio es una limitación en el estudio, ya que se busca valorar largos periodos de la práctica clínica rutinaria.

Discusión: disminución de la certeza del estudio, por la tasa de abandono en poco transcurso de tiempo en comparación del total.

5.2 COMUNICADOS

5.2.a) Documento informativo de la Comunidad de Castilla y León (10):

El CAFCYL aprueba el 19 de junio de 2020 un informe incorporando el protocolo del uso de antipsicóticos para los SPCD de la enfermedad incluyendo

a los pacientes en un estado de demencia de moderada a grave con síntomas incapacitantes y que generen situaciones de riesgo para el propio paciente o su cuidador, descartando factores modificables que puedan influir en la enfermedad como los ambientales, patologías o fármacos, limitándose el uso farmacológico a los casos graves y acompañados siempre de tratamientos no farmacológicos sinérgicamente, como pueden ser terapias con aromas, música, luces, estimulación sensorial (snoezelen), nerviosa eléctrica transcutánea, entrenamientos cognitivos y actividad física.

La elección de la toma del antipsicótico es beneficio-descarte, incluyendo como recomendable en situaciones de agresividad, agitación, alucinación-delirio y no siendo beneficiosos en situaciones de desorientación, apatía, cambios conductuales por factores fisiológicos como micción, excreción, ingestión, entre otros.

Detallan el cuidado de los factores que aumentan los EPS, sucediendo cuando el paciente a tratar ya presenta alguna de estas variables: sexo femenino de edad avanzada, antecedentes familiares de Parkinson, uso concomitante de fármacos bloqueadores de los receptores dopaminérgicos, rigidez-temblor...

En este informe de Castilla y León se notifica que el único antipsicótico atípico autorizado por AEMPS es la risperidona con una posología específica y una duración de hasta 6 semanas, siguiendo las directrices anteriores y cuando los tratamientos farmacológicos regidos por los algoritmos han sido fallidos.

Recomiendan limitar el uso del haloperidol en crisis agudas por sus efectos adversos extrapiramidales y como tratamiento de rescate en crisis urgentes.

Además, informan de la posible alternativa del empleo de quetiapina cuando no se tolere la risperidona o en pacientes que tengan más riesgo a padecer párkinson. En lo que competa al ámbito burocrático y legislativo se requiere visado de inspección en los pacientes mayor de 75 años que sean tratados con antipsicóticos debido al aumento de mortalidad y accidente cardiovascular notificado por la AEMPS en el 2005, además de rellenar un

informe médico, notificándose cada 6 meses a visados para inspeccionar la renovación o no de la medicación.

Se aconseja; apoyarse en el Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings (NPI) para evaluar clínica y estructuradamente los síntomas del paciente, así como su gravedad y frecuencia. También se usa para la desprescripción del fármaco, reduciendo la dosis un 10% cada dos semanas, cuando la eficacia de este sea inferior al 30%, haya habido efectos secundarios de gravedad o el tratamiento haya sido administrado durante 3-4 meses para no verse comprometida la seguridad. Después de la supresión de la toma del fármaco, debido a la aparición de síntomas de discontinuación/recurrencia se precisa una visita al mes durante 4 meses.

5.2.b) Comunicado emitido por la Agencia Española del Medicamento ⁽¹⁾:

En 2004 la AEMPS transmitió un aviso a los sanitarios sobre los ensayos en pacientes con demencia con olanzapina y risperidona.

Con respecto a la olanzapina se observó un aumento de mortalidad con respecto al placebo y se triplicó los accidentes cardiovasculares, independientemente de la duración y posología de administración del fármaco, sino por el mero consumo del mismo. El riesgo / beneficio se situó en un estado lamentable ya que los signos de psicosis no los trataba tampoco, al contrario que lo sucedido con la risperidona que trataba dicha sintomatología, no aumentando la mortalidad, pero si los riesgos cardiovasculares.

5.3 DESPRESCRIPCIÓN

5.3.a)- ``Desprescripción de antipsicóticos a largo plazo en paciente con demencia`` ⁽⁴⁾.

Objetivo: evaluar la reducción o desprescripción de antipsicóticos en pacientes con demencia institucionalizada de edad avanzada, con una edad media de 82.31 años, de sexo femenino el 60%.

Método: Se realizó un estudio intervencionista sin grupo control. El procedimiento para la obtención de los resultados efectivos se concluye usando la prueba estadística T de student usando las puntuaciones NPI-NH antes y después de la intervención, empleando el análisis estadístico del programa informático SPSS 15.0.

La muestra objeto de estudio fue en una residencia de 120 ancianos en la Comunidad Valencia, España. De estos se realizó el estudio a casi el 30 %, (35 pacientes), habiéndose seleccionado 38, y siendo excluidos tres por padecer delirios y o alucinaciones al comienzo de la prueba.

Los neurolépticos más usados fueron la risperidona y quetiapina y en menor cantidad, la olanzapina y el haloperidol.

Resultados: El seguimiento fue llevado a cabo durante seis meses, y en esa franja temporal 2 pacientes presentaron un empeoramiento del comportamiento, por lo que tuvieron que reanudar el tratamiento.

En el estudio se puede visualizar que la retirada y reducción progresiva del antipsicótico usado no genera cambios significativos en el comportamiento del 94% de los pacientes y es eficaz. Durante los seis meses posteriores de seguimiento, no se observaron modificaciones significativas con lo que respecta al comportamiento, tras la retirada o reducción del fármaco. Puntuación NPI previa a la intervención; $12,91 \pm 12,80$ frente a $13,76 \pm 16,68$ al final de la misma.

5.3.b). - ``Abstinencia vs continuación de medicamentos antipsicóticos crónicos para los síntomas conductuales en personas mayores con demencia `` (14)

Objetivos: valoración de la posibilidad de éxito de la retirada de tratamiento, tanto en centros comunitarios como en el hogar.

Métodos: Búsqueda de información en bases de datos de 9 ensayos aleatorios controlados con placebo

Resultados: existencia de hallazgos diversos; en los cuales hay pacientes que responden bien a la supresión del tratamiento, dos estudios avalan un riesgo de recaer en la sintomatología previa y otros dos que los pacientes con problemas números psiquiátricos más graves. Desde el inicio pueden beneficiarse de la continuación del tratamiento con AP.

Realmente no hay diferencias significativas como tal. Indagando en los hallados en un resultado, los pacientes obtuvieron mejor fluidez, verbal al retirar el tratamiento y en otro, se visualiza un aumento no significativo del fallecimiento de los pacientes que continuaron con la medicación. Discusión: dicho esto, se podría sugerir en determinados casos, eliminar la continuación de los fármacos.

5.4.- ALTERNATIVAS

“Evaluación de la seguridad, tolerabilidad y eficacia de la pimavanserina frente al placebo en pacientes con psicosis de la enfermedad de Alzheimer: un estudio de fase 2, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego”⁽³⁾

Destaco este ensayo recogido en la revista médica británica (The Lancet) por la posible alternativa ofertada y venidera para el tratamiento de BPSD con respecto al resto de antipsicóticos.

Objetivo: Estudio de la pimavanserina en pacientes de Alzheimer con síntomas psicóticos, evaluando la tolerabilidad, eficacia y seguridad.

Este fármaco es un agonista y antagonista selectivo inverso de los receptores 5-HT_{2A}, presentando una baja afinidad al resto de receptores como los dopaminérgicos, muscarínicos, adrenérgicos, histaminérgicos, a los que se adhieren el resto de los antipsicóticos.

Metodología: Se trata de un ensayo clínico sometido a un estudio en fase dos controlado con placebo y aleatorizado en diferentes viviendas de ancianos, 133 concretamente, en el sur de Londres, realizado por el Centro de Investigación Biomédica, estando enmascarado, desconociendo el tratamiento del paciente como el investigador (doble ciego).

Quedan incluidos pacientes mayores de 50 años con síntomas psicóticos, delirios, alucinaciones y con un resultado de gravedad obtenido por frecuencia de la sintomatología y/o con una puntuación mayor de cuatro en la escala NPI de delirios o alucinaciones o una puntuación mayor de seis combinando los dos síntomas.

La exclusión está compuesta por los pacientes que tomen antipsicóticos anticolinérgicos ciertos medicamentos, como fluvoxamina nefazodona, entre otros, los que no tuvieran la capacidad de comunicarse y o alguna condición que pudiera desfavorecer el curso del estudio.

Resultados: De los 345 participantes fueron incluidos 181 sometidos a un análisis estadístico, Co- varianza, t de student y significación de 0.05. El estudio comprende casi tres años desde el 16/01/2014- 27/10/2016, medicando a cada paciente de 6 a 12 semanas. Un 9 % de los tratados con placebo tuvieron que requerir fármacos de rescate para trastornos conductuales o de alteración del sueño frente al 8 % de los tratados con pimavanserina.

Se realizaron seguimientos continuados durante la toma del tratamiento en el ensayo y se aplicó una terapia psicosocial a todos los participantes durante la detección de las tres semanas previas al comienzo de este.

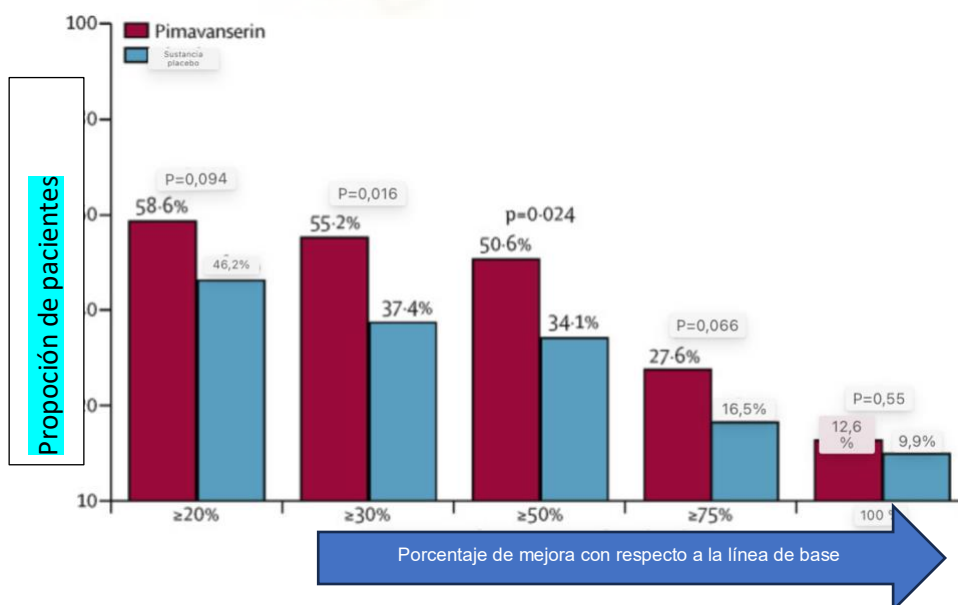
-Con respecto a la mortalidad, murieron cuatro participantes de cada grupo, es decir, cuatro de los sometidos al fármaco en cuestión y otros cuatro tratados con placebo. La diferencia es básicamente que, en el primer caso, tres de ellos fallecieron durante las 12 semanas del tratamiento y uno al finalizarlo comprobado por qué se hacía un seguimiento posterior a la finalización estudio, durante cuatro semanas por vía telefónica, y en el segundo caso ocurre de forma viceversa, con tres muertos durante la toma del tratamiento y uno al acabarlo.

-Con respecto a los efectos adversos entre el fármaco y el placebo no se ven diferencias significativas, aunque tenga un porcentaje un poco más elevado de los efectos adversos con la toma pimavanserina. Tampoco hay evidencia de obtener un resultado global o empeoramiento de la cognición y los síntomas motores durante las 12 semanas.

-En cuanto a lo que se refiere con la psicosis, se presentó una reducción significativa durante las seis semanas de tratamiento con respecto al placebo y si no beneficioso para la irritabilidad del paciente.

-Uno de los puntos limitantes del estudio es que muchos pacientes tenían psicosis moderada, en vez de grave, y el porcentaje de los que habían tenido prescrito antipsicóticos atípicos no era alto.

-El hallazgo más representativo es la mejora significativa del resultado con lo que se refiere a la psicosis en la semana seis, con una aceptable tolerabilidad y ausencia de efectos cognitivos perjudiciales y ausencia mejorías en la semana 12, por lo que se podría interpretar como la escasez o falta beneficio sostenido del fármaco en su uso prolongado.



En este gráfico podemos observar la tasa que hay de respuesta en la semana seis para puntuación NPI de psicosis (3).

5.5 DISCUSIÓN

En los resultados obtenidos en la búsqueda de información y revisión bibliográfica encontrados existe relación de artículos y hallazgos para corroborar los efectos adversos y la repercusión de los antipsicóticos en los SPCD.

Han sido seleccionados los artículos 5.1.) b y c para complementar la información; el primero comparando los efectos adversos tratados en cuestión, diferenciando los neurolépticos en función de la generación (típicos/atípicos) y en el segundo centrándonos en los antipsicóticos atípicos y en cuatro de este grupo de los más prescritos.

La coincidencia de diversos estudios avala un aumento de efectos adversos como; aumento de somnolencia, síntomas extrapiramidales, aumento de mortalidad, entre otros, siendo relevantes a la hora de elegir el fármaco empleado y el tratamiento.

La certeza sobre el efecto de los antipsicóticos

También se presencia hallazgos obtenidos dispares o con significativas diferencias;

Con respecto a la desprescripción los dos artículos seleccionados difieren en los hallazgos encontrados; el primero avala el beneficio de la retirada de tratamiento en más de un 90 % de los pacientes y el segundo informa de que cuatro de nueve ensayos no obtuvieron los resultados esperados como el anterior.

Con respecto a las nuevas alternativas, está la limitación de la escasez de estudios y que el encontrado y analizado, se encuentra todavía en fase dos.

Resulta necesario la obtención de más resultados, sobre todo, de ensayos acabados hasta la fase cuatro para visualizar más conocimientos a nivel de farmacovigilancia. A pesar de ello, aparentemente hay una probabilidad de

mejora con este fármaco, en cuanto a la psicosis con una duración del tratamiento de seis meses.

Por otro lado, hay diferencias entre el comunicado emitido por la AEMPS del riesgo cardiovascular aumentado con el uso simultáneo de risperidona y el artículo 5.1.a en el que avala la buena tolerabilidad del fármaco.

Una de las limitaciones a destacar del metaanálisis de estudios es el empleo de pacientes con más tipos de demencias, aparte de la enfermedad de Alzheimer en los mismos ensayos.

A mi juicio, creo que las prescripciones de este perfil de pacientes deberían de estar aún más controladas y realizarse más ensayos clínicos al respecto que corroboren tanto el empleo, como no, el uso de ciertos antipsicóticos como la retirada de estos y avanzar en las posibles alternativas que se puedan aplicar.

Los médicos deberían de individualizar la evaluación de los riesgos y seguridad frente a los beneficios esperados al recetar estos medicamentos a pacientes con demencia. Un equipo multidisciplinar de profesionales sanitarios es necesario para el desarrollo de investigaciones realizadas y las futuras, y creo que la figura del farmacéutico como profesional en el medicamento es esencial para el avance en conclusiones más fiables en un futuro.

Desde la farmacia comunitaria, podríamos aportar datos. Por ejemplo, y partiendo desde la revisión de las interacciones farmacológicas hasta el seguimiento y apoyo del paciente al ser un centro sanitario de primera línea, en el cual el paciente puede acceder de forma periódica, por lo menos una vez al mes a recoger su medicación e ir anotando si vemos cambios como los referentes a los SPCD.

Se comprueba que las terapias farmacológicas también son relevantes, sin embargo, creo no saber hasta qué punto han sido realmente explotadas al visualizar la cantidad de enfermedades mentales que hay en la actualidad frente al pequeño ratio de psicólogos y profesionales neurológicos/población.

6.- CONCLUSIONES

1.- Es probable que los antipsicóticos típicos mejoren ligeramente los síntomas de psicosis y no hay certeza y de que actúen mejorando la agitación.

Por otro lado, los antipsicóticos atípicos nos sugieren escaso efecto sobre la psicosis y es probable que mejoren los síntomas de agitación.

-Las terapias no farmacológicas tienen como objetivo mejorar la calidad de vida de los pacientes con demencia y enfermedad de Alzheimer, sus síntomas conductuales y emociones. Es interesante las intervenciones con estas terapias en las fases iniciales de la enfermedad. En fases moderadas y severas disminuye su eficacia y se deben combinar con terapia farmacológica.

Las evidencias sucesivas han demostrado que la utilización de antipsicóticos aumenta la mortalidad en ancianos con demencia. Su uso debe restringirse a pacientes con síntomas persistentes que no responden a medidas no farmacológicas y cuando existe un riesgo de daño para los mismos o para el resto de las personas.

2.- La desprescripción de neurolépticos mostrando un beneficio al paciente y una menor incidencia de efectos adversos. No obstante, la muestra estudiada es pequeña para concluir con una gran certeza necesitándose más evidencia científica Y en mayor tiempo la verdadera repercusión de la descripción.

3.-La pimavanserina sugiere una alternativa al uso de antipsicóticos usados para paliar los síntomas mencionados en las demencias y en el Alzheimer, sin olvidar su plena evidencia al estar el ensayo en fase 2.

7.- BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - La AEMPS Informa - Notas Informativas - Medicamentos de Uso Humano - Seguridad - 2004 - Risperidona [Internet]. www.aemps.gob.es. [consultado el 15 de noviembre de 2023]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-04_risperidona.htm
2. Antoni Rey, Pérez, Alberto Lleó Bisa. Enfermedad de Alzheimer, Neurología caso a caso. 1ª edición. Editorial medica Panamericana. 2010.143-239 pág. Varios. Disponible en: Biblioteca de Medicina de la ciudad de Santander, Cantabria.
3. Ballard C, Banister C, Khan Z, Cummings J, Demos G, Coate B, et al. Evaluación de la seguridad, tolerabilidad y eficacia de pimavanserina versus placebo en pacientes con psicosis de la enfermedad de Alzheimer: un estudio de fase 2, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego. Neurología de The Lancet. Marzo de 2018; 17 (3): 213–22. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442218300395>
4. Bravo-José P, Sáez-Lleó CI, Peris-Martí JF. Desprescripción de antipsicóticos en pacientes con demencia que reciben cuidados a largo plazo. Farmacia Hospitalaria [Internet]. 1 de julio de 2019 [consultado el 15 de noviembre de 2023];43(4):140. Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130634323002118>
5. Cadime.es. 2023. Boletín Terapéutico Andaluz. Antipsicóticos para el tratamiento de síntomas del comportamiento en las demencias. [consultado el 01 de noviembre del

2023]. https://cadime.es/images/documentos_archivos_web/BTA/2018/CADIME_BTA_33_03.pdf

6. Diego Santos García, Mercedes Macías Arribí, Antonia Casás Martínez, M. Llaneza González, Javier Abella Corral, Ángel Aneiros Díaz, H. G. Santos, G. Domínguez Urbistondo, B. Salazar Laya
Neurología: Publicación oficial de la Sociedad Española de Neurología, ISSN 0213-4853, ISSN-e 1578-1968, Vol. 25, N.º. 5, 2010, págs. 300-308. Disponible:
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3304723>

7. Forgerini M, Herdeiro MT, Galduróz JCF, Mastroianni PC. Factores de riesgo asociados con la terapia farmacológica entre las personas mayores con enfermedad de Alzheimer: un estudio transversal. Sao Paulo Med J. 2020 Jun;138(3):216-218. doi: 10.1590/1516-3180.2019.0461.R2.19022020. Epub 2020 22 de junio. PMID: 32578741; PMCID: PMC9671228. Disponible:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32578741/>

8. Gómez Restrepo, Hernández Bayona, Roja Urrego, Santacruz Oleas, Uribe Restrepo. Psiquiatría Clínica. 3ª edición. Editorial medica Panamericana 2008. 561-574pág.Cap.85-86. Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos. Disponible en: Biblioteca de Medicina de la ciudad de Santander, Cantabria.

9. Mühlbauer V, Möhler R, Dichter MN, Zuidema SU, Köpke S, Luijendijk HJ. Antipsicóticos para la agitación y la psicosis en personas con enfermedad de Alzheimer y demencia vascular. Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas. 17 de diciembre de 2021; 2022 (1). Disponible:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013304.pub2/full/es>

10. Protocolo antipsicóticos demencia CAFCYL_Aprobado 20200619.docx [Internet]. https://www.sepg.es/assets/img/web/Protocolo%20antipsicoticos%20demencia%20CAFCYL_Aprobado%202020%2006%2019.pdf
11. Tran CT, Bøg M, Collings SL, Johnson M, Qizilbash N, Lind S, et al. Patrones de tratamiento antipsicótico en pacientes con enfermedad de Alzheimer con agitación: un estudio de cohorte que utiliza el enlace de datos de investigación de práctica clínica del Reino Unido. *Investigación y opinión médica actual*. 2 de febrero de 2022; 38 (3): 409–16.
12. Veiga Fernández F, Herráiz ML. La risperidona en el tratamiento de los síntomas psicóticos y trastornos de la conducta en pacientes con demencia. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 36(2):94–101.
Disponible: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0211139X01746926>
13. Yunusa I, Alsumali A, Garba AE, Regestein QR, Eguale T. Evaluación de la eficacia comparativa y la seguridad informadas de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia. *Red JAMA abierta* [Internet]. 22 de marzo de 2019;2(3): e190828. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6583313/>
14. Van Leeuwen E, Petrovic M, van Driel ML, De Sutter AIM, Vander Stichele R, Declercq T, Christiaens T. Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No.: CD007726. DOI: 10.1002/14651858.CD007726.pub3. Accessed 12 November 2023. Disponible: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007726.pub3/full/es>