



DESPRESCRIPCIÓN DE ANTIPSICÓTICOS
UTILIZADOS PARA TRATAR LOS
SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS Y
CONDUCTUALES EN PACIENTES CON
DEMENCIA DE MODERADA A GRAVE

Ana Belén Borrego Alcaide



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
Facultad de Farmacia



**DESPRESCRIPCIÓN DE ANTIPSICÓTICOS UTILIZADOS
PARA TRATAR LOS SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS Y
CONDUCTUALES EN PACIENTES CON DEMENCIA DE
MODERADA A GRAVE**

Trabajo Fin de Grado

Facultad de Farmacia

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Área de Prácticas Tuteladas.

Tutor: Francisco José Araujo Rodríguez.

Trabajo experimental.

Ana Belén Borrego Alcaide

Sevilla, 14 Junio 2019

ÍNDICE:

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN	2
2.1. Tratamiento no farmacológico	6
2.2. Tratamiento farmacológico	7
2.2.1. Dosis	8
2.2.2. Efectos adversos de los antipsicóticos.....	9
2.3. Desprescripción.....	10
2.3.1. Monitorización	12
3. OBJETIVOS.....	12
4. METODOLOGÍA.....	13
4.1. Metodología de la revisión sistemática	13
4.2. Metodología experimental	14
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	17
5.1. Revisión sistemática	17
5.2. Parte experimental.....	23
5.2.1. Generalidades	23
5.2.2. Efectos adversos.....	25
5.2.3. Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings (NPI)	26
6. CONCLUSIONES	27
7. BIBLIOGRAFÍA.....	28
ANEXO I: Estrategias de búsqueda bibliográfica.....	32
ANEXO II: Reacciones adversas muy frecuentes* y frecuentes de antipsicóticos	33
ANEXO III: Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings (Neuropsychiatric Inventory, NPI)	33
ANEXO IV: Protocolo de elaboración de cápsulas de quetiapina 12.5 mg.....	34
ANEXO V: Algoritmo de desprescripción de antipsicóticos en demencia	35
ANEXO VI: Listado de comprobación SIGN para revisiones sistemáticas y metaanálisis.....	36

1. RESUMEN:

La demencia es una enfermedad en la que los pacientes suelen experimentar a lo largo de su curso al menos un síntoma comportamental o psicológico (BPSD, de sus siglas en inglés). Para su manejo se recomiendan estrategias no farmacológicas como primera línea. En caso de que estas fallen o los síntomas neuropsiquiátricos sean muy severos, se recurre a los antipsicóticos. Debido a los inconvenientes derivados del uso de estos fármacos a largo plazo, se desarrollan estrategias de desprescripción con el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente.

Con el objetivo de conocer el estado general de la evidencia científica sobre la desprescripción de antipsicóticos en demencia, se ha realizado una revisión sistemática haciendo uso de las principales bases de datos, con una pregunta de investigación en formato estructurado PICO (Paciente, Intervención, Comparación y Resultado (Outcome)), en el periodo comprendido entre 1 enero de 2014 hasta el 30 de abril de 2019. Por otro lado, se identificaron aquellos pacientes del Centro Sociosanitario Heliópolis con prescripción activa de antipsicóticos, aplicándoles los criterios descritos en el Protocolo de Desprescripción de la Junta de Andalucía.

La desprescripción ha sido posible en el 36% de los pacientes seleccionados, disminuyendo la dosis a la mitad en el 100% de los pacientes. El 66.67% presentaban algún efecto adverso derivado del uso de antipsicóticos en el momento de la desprescripción. Los síntomas neuropsiquiátricos más frecuentes por los que fueron prescritos son la irritabilidad y labilidad. Tras la desprescripción se observa disminución de los efectos adversos.

La disminución de dosis parece ser beneficiosa para el paciente. Para conseguir estos objetivos se recomienda seguir guías de práctica clínica o algoritmos de tratamiento con evidencia científica. Finalmente, destacar con este trabajo la ayuda del farmacéutico formando parte de un equipo multidisciplinar en el proceso de desprescripción.

Palabras Claves— Alzheimer, Antipsicóticos, BPSD, Demencia, Desprescripción.

Abreviaturas:

- *BPSD*: Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia.
- *NPS*: síntomas neuropsiquiátricos.
- *AP*: antipsicótico.

2. INTRODUCCIÓN:

La desprescripción en el ámbito de la salud ha despertado un gran interés en los últimos años, sin embargo, habitualmente se ha centrado en inhibidores de la bomba de protones y benzodiazepinas. Esto llevó a que nos planteáramos, como innovación, el desarrollo de una herramienta de desprescripción de antipsicóticos en demencia. Sin embargo, durante el intervalo previo a la realización de este trabajo, la Junta de Andalucía publicó un Protocolo de Desprescripción en enero de 2018 (Servicio Andaluz de Salud, 2018). Aprovechando esta circunstancia se concluyó una revisión del “estado del arte” de la desprescripción de antipsicóticos, y se aplicó de forma piloto el reciente protocolo publicado, aunque haciendo partícipe de este proceso al farmacéutico.

La demencia es un síndrome clínico causado por múltiples etiologías. Habitualmente cursa con disfunción cerebral progresiva y difusa. Hay distintos subtipos que se caracterizan por la presencia de un cuadro clínico con síntomas comunes que difieren en su etiología, edad, forma de presentación, curso clínico y trastornos asociados (Garre-Olmo, 2018).

Entre las demencias más frecuentes encontramos la Enfermedad del Alzheimer (EA). Se caracteriza por un deterioro de las funciones cerebrales superiores o cognitivas, presentando una evolución progresiva. Manifestándose como un conjunto de síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos. Se ven afectadas principalmente tres áreas (Flórez, 2014).

- Capacidad cognitiva.
- Síntomas psicológicos y conductuales.
- Actividad de la vida cotidiana.

Esta patología se caracteriza por la presencia en el cerebro de dos estructuras aberrantes, las placas seniles y los ovillos neurofibrilares, así como la pérdida de sinapsis entre neuronas hipocampales y corticales, y una notable neurodegeneración.

Esta enfermedad ha experimentado un notable aumento de casos debido a que la esperanza de vida cada vez es mayor (Medina Padilla et al., 2018). De hecho, se estima que para el año 2030, habrá 75 millones de personas con demencia en el mundo que ascenderá a 131 en el 2050 (Prince et al., 2016). Además, muestra un patrón de crecimiento exponencial con la edad y predominio del sexo femenino (Garre-olmo, 2018). No obstante, también se ha observado que la EA depende de una serie de factores de riesgo (demográficos, genéticos, patologías y estilos de vida) que, si son controlados, pueden disminuir la incidencia de esta patología en la población. Por ello, sería conveniente promover la educación sanitaria de manera que las nuevas generaciones opten por una vida más saludable abandonando hábitos tóxicos como el tabaco, realizando una actividad física regular y llevando a cabo una dieta saludable.

Modificables	No modificables
Patologías: diabetes, obesidad, hipertensión, pérdida de audición, depresión.	Demográficos: edad, sexo
Estilos de vida: tabaco, alcohol, actividad física, dieta, actividad intelectual, interacción sexual.	Genéticos

Tabla 1. Factores de riesgo de demencia y enfermedad de Alzheimer.

La segunda causa más frecuente de demencia es la vascular. Esta patología se puede definir como un deterioro cognitivo secundario a lesiones cerebrales causadas por enfermedad cerebrovascular. Es consecuencia de pequeños accidentes cerebrovasculares, es decir, una interrupción del riego sanguíneo en cualquier parte del cerebro. Puede deberse a patología cerebrovascular oclusiva, trombosis, embolias, hemorragias y lesiones cerebrales hipóxico-isquémicas tras una parada cardíaca o hipotensión arterial grave. Estos accidentes pueden ser silenciosos, aunque no siempre es así. A medida que se va dañando el cerebro, se empiezan a observar los síntomas de demencia cuya presentación y velocidad de progresión es distinta en cada paciente dependiendo de la etiología de esta. Entre los factores de riesgo de esta enfermedad encontramos la diabetes, aterosclerosis, hipertensión y tabaquismo, además del propio accidente cerebrovascular.

Hablamos de demencia mixta cuando los trastornos que se producen en el cerebro se asocian a más de un tipo de demencia. Pueden coexistir lesiones degenerativas y vasculares. Lo más habitual es la aparición conjunta de Alzheimer y demencia vascular. Los signos que muestra esta enfermedad varían mucho dependiendo de la zona del cerebro que esté afectada (Claramonte B, 2007).

Existen distintas escalas para medir el estadio de gravedad en el que se encuentra un paciente con demencia. En este trabajo vamos a utilizar la escala de clasificación FAST (*Functional Assessment Staging*), cuya evaluación del paciente se basa en el nivel de función de la persona y las actividades de la vida cotidiana. Las fases avanzadas de la demencia se corresponden con los estadios 6 y 7 (Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, 2012).

Grado de Alzheimer	Estadio	Capacidad
Individuo normal	1	Sin alteraciones.
Individuo de edad avanzada, normal	2	Dificultad subjetiva para encontrar las palabras.
Demencia incipiente	3	Dificultad para desarrollar su actividad laboral.
Demencia leve	4	Precisa ayuda para tareas como finanzas domésticas, planificar comidas, compra...
Demencia moderada	5	Precisa ayuda para seleccionar la ropa de vestir adecuada.
Demencia moderada-grave	6a	Precisa ayuda para vestirse.
	6b	Precisa ayuda para bañarse.
	6c	Precisa ayuda para secarse, etc.
	6d	Incontinencia urinaria.
	6e	Incontinencia fecal.
Demencia grave	7a	Lenguaje con escasas palabras inteligibles.
	7b	Lenguaje con una sola palabra inteligible.
	7c	Incapaz de deambular.
	7d	Incapaz de sentarse.
	7e	Incapaz de sonreír.
	7f	Permanece inconsciente.

Tabla 2. Evaluación funcional FAST (Reisberg, 1988).

En su mayoría, las personas con demencia experimentan al menos un síntoma comportamental, también conocidos como BPSD (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia) (Bangash et al., 2017). Estos se refieren a síntomas no cognitivos como el trastorno de la percepción, contenido del pensamiento, estado de ánimo o comportamiento, que normalmente ocurre en este tipo de pacientes (Bell et al., 2014). La etiología de BPSD es multifactorial. Algunos comportamientos pueden ser resultado de algún cambio en los neurotransmisores debido a una enfermedad existente, así como el reflejo de cambios en la comunicación y el medio ambiente. Estos síntomas se conocen como síntomas neuropsiquiátricos (Antifeau et al., 2012).

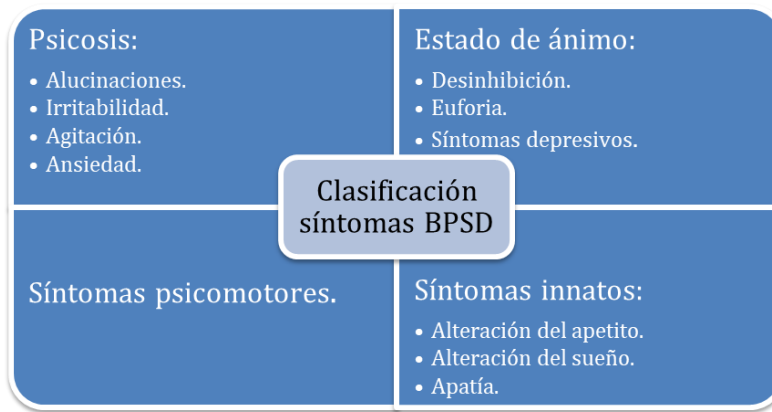


Figura 1. Clasificación de síntomas BPSD (Petrovic et al., 2007).

Es probable que estos grupos de síntomas se solapen. Generalmente, los síntomas neuropsiquiátricos tienen una trayectoria fluctuante, dando lugar a estrés e inestabilidad emocional (Van Leeuwen et al., 2018).

Estos comportamientos relacionados con la demencia siempre se han considerado problemáticos, inapropiados e inestables. Esto se ve así desde el punto de vista y la experiencia negativa de la persona que trata de manejarlos, sin un enfoque positivo. Poco a poco esta terminología está siendo reemplazada por un término más neutral centrado en la persona conocido como “responsive behaviours”, es decir, comportamientos que responden a una circunstancia. Esto se debe a que la mayoría, aunque no todos los comportamientos, son consecuencia de un estímulo desencadenante que experimenta la persona con demencia. Hoy en día, este comportamiento es reconocido como una forma de comunicación, más que como algo aleatorio, impredecible o carente de sentido que proviene de la enfermedad. Es útil ver el comportamiento como un intento de la persona de responder de la mejor manera posible a la situación que le rodea y comunicarnos las necesidades que no están siendo cubiertas. Por un lado, es necesario que entendamos qué puede influenciar o desencadenar los comportamientos para así actuar implementado estrategias que se ajusten a cada persona y circunstancia sea cual sea. Para ello, es necesario un equipo multidisciplinar para iniciar medidas preventivas e intervenciones apropiadas. De esta manera se puede llegar a entender el porqué de un determinado síntoma o comportamiento en un momento concreto. Por otro lado, es de vital importancia identificar posibles causas médicas y distinguir la demencia de la depresión o el delirio ya que a veces pueden co-existir (se conocen como las “3Ds”) (Antifeau et al., 2012).

Se usa el “modelo ABC” para entender el comportamiento en términos de: antecedentes (A), comportamiento (Behaviour (B)) y consecuencias (C). Esto ayuda al personal médico a valorar los cambios experimentados en las personas con demencia y guiar la posterior intervención centrada en el paciente.

2.1. Tratamiento no farmacológico:

Para tratar los síntomas comportamentales se recomienda usar como primera línea estrategias no farmacológicas siempre y cuando los síntomas no sean graves y salvo situación de emergencia. Esta consiste en llevar a cabo una serie de hábitos y actividades favorables para el paciente como son (Servicio Andaluz de Salud, 2018):

- Hablar con un tono adecuado y mantener el contacto visual.
- Evitar cualquier hiperestimulación que pueda provocar la agitación del paciente.
- Realizar actividades que mantengan al paciente distraído, como paseos, pintura, escuchar música, etc.
- Establecer pautas de rutina en cuanto a las comidas, ejercicio y baño.
- Terapias de estimulación de la memoria y sensoriales. Intervenciones conductuales, masajes, terapia con animales, musicoterapia, entre otros.

Este tipo de acciones, aunque parecen simples y algunas de ellas obvias, pueden mejorar notablemente el día a día del paciente facilitando también el trabajo del cuidador.

Últimamente se ha vuelto una prioridad encontrar intervenciones no farmacológicas efectivas, una de ellas es la musicoterapia. De hecho, se está volviendo popular un programa de música personalizado llamado *Music & Memory* (M&M). Este programa consiste en hacer “playlist” personalizadas según las preferencias musicales del paciente. Se ha visto que esta intervención de fácil implantación, bien tolerada y sin efectos adversos, puede ser efectiva para reducir síntomas neuropsiquiátricos asociados a la demencia (Schroeder et al., 2018).

(Antifeau et al., 2012) recomienda considerar el uso de una intervención no farmacológica llamada P.I.E.C.E.S.TM, donde se utiliza un enfoque centrado en la persona para valorar y planificar el cuidado de personas con BPSD. Las siglas significan lo siguiente:

- “Physical”: Delirium, disease, drugs, discomfort, disability.
- “Intellectual”: amnesia, afasia, apatía, agnosia, apraxia, anosognosia, percepción alterada.
- “Emotional”: desorden de emociones, trastorno de personalidad.
- “Capabilities”.
- “Enviroment”: sobre e infraestimulación, cambios en la rutina, ruido, luz, colores.
- “Social”: redes sociales, historia personal, cultura.

Es importante considerar estos factores para entender mejor el comportamiento del paciente. Todas las intervenciones deben basarse en un enfoque que: valore el comportamiento de la persona de manera comprensiva, implemente estrategias centradas en la persona para atenuar los antecedentes y consecuencias, evalúe y documente los resultados, prevenga la recurrencia y se focalice en mejorar la calidad de vida.

Un programa centrado en el cuidado del paciente da lugar a una mejora en la calidad de vida del mismo, seguido de la discontinuación de la medicación antipsicótica (Fossey et al., 2006).

Hay un programa de investigación llamado “WHELD” (Improving Wellbeing and Health for People with Dementia” cuyo objetivo es desarrollar y evaluar una revisión de los antipsicóticos de manera optimizada y con una intervención centrada en el cuidado del paciente para así reducir el uso de antipsicóticos y mejorar el bienestar de las personas con demencia en centros sociosanitarios. La mejora de la calidad de vida se midió con una herramienta llamada DEMQOL-Proxy ya que esta posee altos niveles de aceptabilidad, fiabilidad y validez (Ballard et al., 2017).

2.2. Tratamiento farmacológico:

Los antipsicóticos neurolépticos se usan comúnmente en el tratamiento de psicosis orgánicas y tóxicas, junto a las psicosis idiopáticas de naturaleza esquizofrénica (Flórez, 2014). Adicionalmente se usan para tratar los síntomas conductuales y psicológicos (BPSD) cuando las estrategias no farmacológicas fracasan o en caso de emergencia. Se dividen en dos grupos:

- De primera generación (típicos o convencionales): presentan alta afinidad por los receptores de dopamina D₂. Los fármacos de este grupo difieren en su potencia. Por ejemplo, haloperidol presenta una alta potencia, mientras que clorpromazina es la que menos tiene.
- De segunda generación (atípicos): predomina su alta afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, aunque también presenta una afinidad moderada por los receptores D₂. A este grupo pertenecen la olanzapina, risperidona, quetiapina y aripiprazol (Bell et al., 2014).

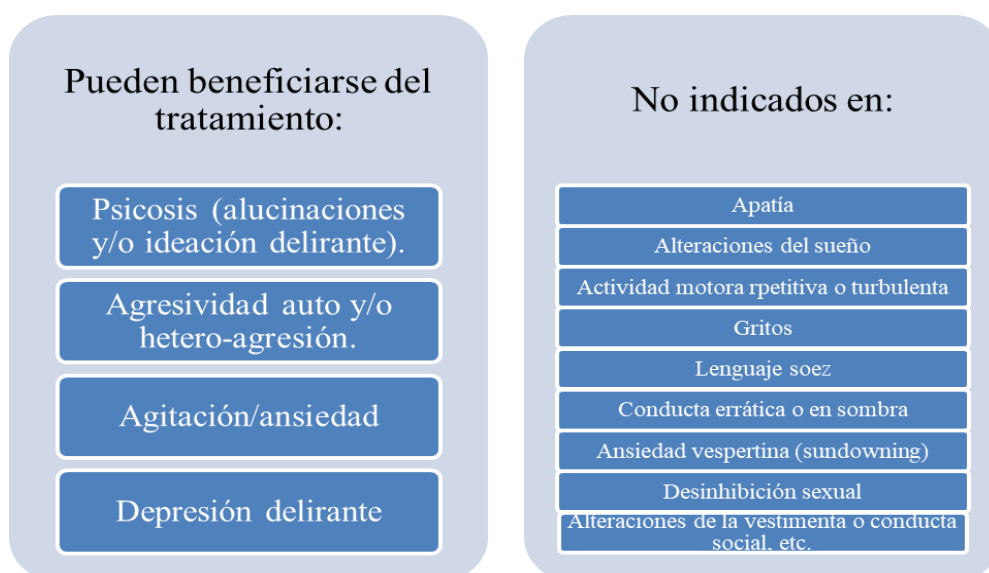


Tabla 3. Síntomas en los que están indicados (o no) el uso de antipsicóticos (Servicio Andaluz de Salud, 2018).

Para el tratamiento de BPSD, los antipsicóticos son un uso “off-label” aun así, estos son la mejor opción para tratar a corto plazo síntomas persistentes y severos de demencia relacionados con la agresión y agitación (Azermai, 2015) (National Institute for Health and Care Excellence, 2015). En la tabla anterior aparecen en qué casos son útiles estos fármacos para tratar los síntomas y en cuáles no, a priori.

En la siguiente figura podemos observar la gran variabilidad del consumo de antipsicóticos en Andalucía. Se puede apreciar que en la mayor parte de la comunidad autónoma se toma una media de 10.99 fármacos de este tipo. Por ello, parece que una revisión adecuada de la medicación y una buena estrategia de desprescripción sería muy recomendable en la población.

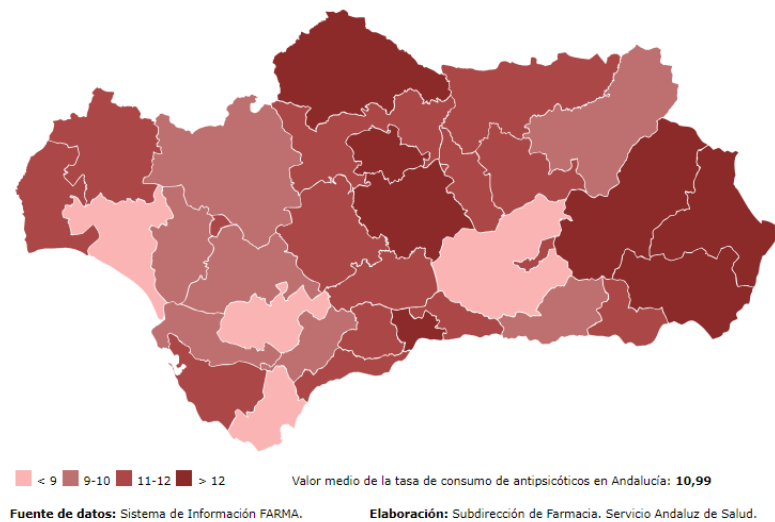


Figura 2. Variabilidad geográfica de la tasa de consumo de antipsicóticos en Andalucía, 2018 (Subdirección de Farmacia. Servicio Andaluz de Salud, 2018).

2.2.1. Dosis:

Las dosis más utilizadas en demencia se representan en la siguiente tabla:

Fármaco	Intervalo de dosis
<i>Risperidona</i>	0.25 – 1 mg
<i>Olanzapina</i>	2.5 – 7.5 mg
<i>Quetiapina</i>	12.5 – 150 mg
<i>Aripiprazol</i>	5 – 10 mg

Tabla 4. Dosis utilizadas en demencia más comunes (Steinberg and Lyketsos, 2012).

2.2.2. Efectos adversos de los antipsicóticos:

Todos los antipsicóticos, tanto los típicos como los atípicos, se asocian con un incremento de la morbilidad y mortalidad en personas con demencia por lo que deben ser utilizado con extremada precaución. Algunos de los efectos adversos que pueden desencadenar son:

- *Efectos metabólicos:* ganancia de peso y/o diabetes.
- *Síntomas extrapiramidales:* tales como parkinsonismo y discinesia tardía debido al bloqueo de los receptores dopaminérgicos. Hay evidencia de que la incidencia de discinesia tardía persistente no difiere significativamente entre pacientes mayores con demencia que presentan psicosis aguda o agitación y son tratados con antipsicóticos atípicos como la olanzapina o antipsicóticos convencionales (Kinon et al., 2015). Parece adecuado usar la menor dosis efectiva del neuroléptico para prevenir este efecto indeseado. Sin embargo, no existe evidencia de que la discontinuación del fármaco lleve a una mejora en la discinesia tardía (Bergman et al., 2017).
- *Caídas.* Las personas mayores de 65 años son más propensas a las caídas. Pero, además, estas se pueden producir por el bloqueo de la marcha que se produce como consecuencia del uso de psicótrpos. Por ello se recomienda que este tipo de medicación debe ser revisada y retirada siempre que sea posible (National Institute for Health and Care Excellence, 2013).
- *Sedación:* explicado por el bloqueo de los receptores de histamina y colinérgicos.
- *Hipotensión:* debido a la actividad sobre los receptores adrenérgicos α_1 .
- *Deterioro cognitivo:* consecuencia de un aumento de la carga colinérgica.
- *Problemas cardiovasculares:* aumento del riesgo de arritmias. Se encuentran asociados a una prolongación del intervalo QT. Parecer ser que estos efectos son menos comunes con antipsicóticos atípicos que con convencionales (Trifirò et al., 2009). También en 2003, la FDA alertó sobre la asociación entre la risperidona y estos, incluyendo el derrame cerebral en ancianos con demencia (Meeks TW et al., 2008). El riesgo parece aumentar en las primeras semanas de tratamiento y puede revertir a las condiciones iniciales después de 3 meses (Kleijer et al., 2008).

En la siguiente figura podemos observar la relación que tienen los fármacos más utilizados con los efectos adversos. Por ejemplo, la quetiapina es el fármaco que mayor sedación produce, seguido de la olanzapina. Este último, además, es el fármaco que presenta mayor riesgo de efectos adversos, destacando el aumento de triglicéridos, ganancia de peso y aumento de glucosa.

Antipsychotic Side Effects Comparison (Carnahan)

Drug Brand Name (daily dose range)	Aripiprazole Abilify (2-10 mg)	Haloperidol Haldol (0.25-2 mg)	Olanzapine Zyprexa (2.5-7.5 mg)	Quetiapine Seroquel (12.5-150 mg)	Risperidone Risperdal (0.25-2 mg)
<i>Movement Side Effects¹</i>	■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■	■	■ ■
<i>Central Nervous System</i>					
Sedation	■ ■	■ ■	■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■ ■	■ ■
Confusion, delirium, cognitive worsening	■	■	■ ■	■	■
Worsening psychotic symptoms	0	0	■	0	0
<i>Cardiovascular/Metabolic</i>					
Orthostatic hypotension	■ ?	■ ■	■	■ ?	■ ?
Edema	■ ?	0	■	0	■ ■
Weight gain/glucose ↑	0	■ ?	■ ■ ■ ■	■	■ ■
Triglyceride ↑	0	0	■ ■ ■ ■ ■	■ ■ ■ ■	0
<i>Urinary incontinence, UTI</i>	■ ■ ■ ■	■ ■	■ ■	■ ■	■ ■

■ = more boxes indicates greater risk. Colors are darker with increasing risk.

■ ? = evidence poor in dementia, but evidence in other conditions indicates some risk

0 = no clear evidence that the drug causes this side effect in a clinically important way, or very rarely

¹ Movement side effects = parkinsonism, akathisia (restlessness), dystonia, tardive dyskinesia

Figura 3. Comparación de los efectos adversos de antipsicóticos (Bell et al., 2014).

Para el manejo de los síntomas neuropsiquiátricos en demencia hay que valorar primero las condiciones médicas que puede causarlos o exacerbados. Entre las causas más comunes están el dolor y las infecciones del tracto urinario (Steinberg and Lyketsos, 2012).

¿En caso de necesitarlo, que antipsicótico se debe elegir? La primera opción es la risperidona debido a su eficacia/seguridad (como se puede observar en la Figura 3) y menor coste. Además, es el único antipsicótico autorizado por la AEMPS para su uso en Alzheimer. Tanto si se elige este fármaco como alguna alternativa (por ejemplo, quetiapina), siempre se debe tener en cuenta el balance beneficio-riesgo y usando la dosis mínima eficaz el menor tiempo posible. Las formas inyectables “depot” no se recomiendan a no ser que esté indicado para un trastorno psicótico crónico concomitante (Servicio Andaluz de Salud, 2018).

La valoración sobre qué medicamento debe tomar el paciente se debe tomar teniendo en cuenta las características personales de este. Por ejemplo, para un paciente que padezca obesidad y diabetes no sería recomendable usar quetiapina u olanzapina (Figura 3).

2.3.Desprescripción:

(Rodríguez Pérez, 2018) en su tesis define la desprescripción como: “un proceso de revisión y replanteamiento del plan terapéutico de larga duración, para finalmente retirar, sustituir o bien modificar la dosis de aquellos fármacos (adecuadamente indicados) que, bajo ciertas condiciones clínicas, indicativas de estabilidad de la enfermedad, puedan ser considerados innecesarios o con una relación beneficio-riesgo desfavorable”.

Para llevar a cabo la desprescripción se tienen en cuenta una serie de criterios (Servicio Andaluz de Salud, 2018).

- No hay respuesta significativa después de 2-4 semanas.
- Hay un claro desequilibrio hacia los efectos secundarios.
- Si la respuesta es adecuada se debe intentar reducir o retirar el fármaco a los 4 meses del inicio, salvo que haya experimentado una recurrencia de los síntomas ante intentos previos de disminución gradual de la medicación.

El potencial beneficio-riesgo debe ser revisado por el personal médico para determinar si la disminución y retirada de la medicación está indicada. Estos fármacos deben ser retirados en caso de no demostrar mejora en los síntomas dominantes que llevaron a tomarlo o en casos de aparecer efectos adversos no deseados (Antifeau et al., 2012).

La reducción de la dosis debe ser gradual, particularmente cuando el tratamiento ha sido prolongado. Se recomienda disminuir un 25-50% de la dosis anterior cada 2 semanas (Bjerre et al., 2018).

Recientemente se han publicado unos criterios que se pueden aplicar a la población anciana con multimorbilidad. Estos se conocen como criterios LESS-CHRON, los cuales son una lista de escenarios basada en evidencia para la desprescripción de medicamentos en pacientes con enfermedades crónicas. En ellos se encuentran pautas de desprescripción relacionadas con el tracto alimentario y metabolismo, sangre y órganos hematopoyéticos y los sistemas cardiovascular, genitourinario, musculoesquelético, nervioso y respiratorio. En el apartado del sistema nervioso aparece que, en el caso de haloperidol, risperidona y quetiapina, la indicación para la que se encuentran prescritos es el delirio durante un ingreso hospitalario. La condición que permite la desprescripción sería tras un mes de estabilidad conductual. Habría que monitorizar los cambios de comportamiento y la agitación y hacer un seguimiento de 1 mes de duración (Rodríguez Pérez, 2018).

Hay evidencia limitada acerca del éxito de la discontinuación de antipsicóticos en personas con demencia con síntomas neuropsiquiátricos que han sido tratados al menos 3 meses. No se han visto efectos significativos sobre los BPSD. Esto es debido a que la mayoría de las complicaciones del comportamiento son intermitentes y normalmente no persisten más de 3 meses. La discontinuación parece no alterar los posibles efectos adversos y la calidad de vida. Al haber evidencia con baja calidad, es posible que en algunas investigaciones similares se encuentren resultados diferentes (Van Leeuwen et al., 2018).

2.3.1. Monitorización:

En ocasiones el personal médico, de enfermería y los propios familiares son reacios a la idea de cesar el tratamiento de antipsicóticos en personas con demencia por miedo a que se produzca un mayor deterioro de los síntomas neuropsiquiátricos (NPS) (Van Leeuwen et al., 2018). Por ello es muy importante hacer una monitorización del paciente sujeto a desprescripción para detectar posibles problemas, como algún efecto adverso, recurrencia de los síntomas, entre otros. Se deben evaluar los síntomas al menos una vez al mes durante la retirada del fármaco y durante al menos 4 meses después de que se haya interrumpido definitivamente el tratamiento.

En el protocolo de la Junta de Andalucía se recomienda realizar una evaluación clínica estructurada de la sintomatología como el inventario neuropsiquiátrico de Cummings (NPI). De manera que se pueda estudiar el patrón de concurrencia que puede estar asociado o no a otros síntomas, la severidad de los síntomas, frecuencia, momento de aparición e identificación de la sintomatología dominante.

Antes de empezar el proceso de desprescripción hay que tener en cuenta la puntuación conseguida en esta evaluación. No es recomendable empezar la discontinuación si esta es mayor o igual a 14, ya que se ha visto que los pacientes experimentan más síntomas neuropsiquiátricos. Además, se ha visto que pacientes con alucinaciones auditivas son más propensos a recaer por lo que la cesación del tratamiento debe hacerse de manera muy cautelosa y con una estrecha monitorización. La puntuación total NPI no es predictiva de futuras recaídas, pero hay evidencia de que la presencia de alucinaciones si lo son (Patel et al., 2017).

3. OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL: Evaluar un protocolo de fácil implementación en la asistencia sanitaria de desprescripción de antipsicóticos en demencia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Conocer el estado general de la evidencia científica sobre desprescripción de antipsicóticos en demencia. Centrándonos en revisiones sistemáticas y metanálisis.
2. Validar el protocolo de la Junta de Andalucía de forma piloto en un centro sociosanitario.
3. Papel del farmacéutico en el equipo de trabajo.

4. METODOLOGÍA:

4.1. Metodología de la revisión sistemática:

Se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada en las principales bases desde el 1 de enero de 2014 hasta el 30 de abril de 2019.

Las bases de datos consultadas fueron: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, las bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination (CRD), y la Web of Knowledge (WOK).

Para la búsqueda bibliográfica se planteó la pregunta de investigación en formato PICO:

- P (población): pacientes con demencia.
- I (intervención): desprescripción, retirada de medicamentos.
- C (comparación): pacientes donde los agentes antipsicóticos y dosis se mantuvo igual antes y tras el estudio.
- O (outcomes, resultados): porcentaje de fármacos retirados con éxito, porcentaje de reintroducción, cambio en la severidad de los síntomas BPSD.
- Diseño: guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, meta-análisis e informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

También se ha utilizado la herramienta MeSH, el cual es el acrónimo de Medical Subject Headings, y se refiere al vocabulario controlado de términos logotipo MeSH de PubMed biomédicos que representan el contenido de cada artículo que se ingresa en la base de datos MEDLINE. Se realiza mediante filtrado de términos mediante la opción MeSH Database.

Las estrategias de búsqueda utilizadas para cada una de estas bases de datos se especifican en el Anexo I. Adicionalmente, también se consultaron la *Web del National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), y de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), utilizando las siguientes palabras clave: psychotropic*, antipsychotic*, anti-psychotic*, neuroleptic*, quetiapine*, risperidone*, olanzapine*, haloperidol*, withdrawal discontinue*, cessa*, withdr*, stop*, end*, taper*, reduc*, decreas*, dement*, Alzheimer*, elderl*, deliri*, behavioral*, BPSD.

De forma complementaria, se revisaron manualmente las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

Con el objeto de identificar aquellos estudios de interés para su lectura a texto completo, se revisó el título y el resumen de todas las referencias localizadas en la búsqueda bibliográfica; recuperándose el texto completo de aquellas referencias que no aportan elementos suficientes en

título y resumen para decidir su inclusión o exclusión. Posteriormente, para obtener el conjunto final de estudios incluidos, se aplicaron los criterios de selección establecidos a todos los artículos recuperados.

La selección de los estudios se realizó por un par de investigadores de forma independiente (la autora del TFG y el tutor responsable). Las discrepancias identificadas se resolvieron mediante discusión y consenso. Se encontraron 73 estudios en MEDLINE y 69 en EMBASE. En todos los casos se excluyeron aquellos estudios con un idioma diferente al inglés o español, duplicidades, población de estudio fuera niños, embarazo, lactancia, en definitiva, población distinta a edad avanzada. Aquellos artículos con diseño distinto al especificado anteriormente. Tampoco se tuvieron en cuenta aquellos estudios que se centraban en una enfermedad diferente a la demencia. Uno fue excluido al no poderse recuperar el artículo original en ninguna biblioteca nacional. Finalmente, se seleccionaron 8 documentos.

Evaluación de la calidad de los estudios seleccionados: En función del tipo de diseño, se consideraron diferentes herramientas para la lectura crítica y evaluación de la calidad de los estudios incluidos: Revisiones sistemáticas y metanálisis: listado de comprobación propuesto por la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).

4.2. Metodología experimental:

Se identificaron todos los pacientes del CCSS Heliópolis con prescripción activa de los antipsicóticos risperidona, olanzapina, aripiprazol y quetiapina, datos obtenidos de la historia farmacoterapéutica a partir de Athos-APD® e Historias Clínicas (Diraya®). El centro sanitario que atiende el hospital presenta una mediana de 159 residentes (dependientes y en exclusión social).

Se seleccionaron aquellos pacientes cuyo objetivo del tratamiento fuera el control de las alteraciones conductuales asociadas a la demencia, y se aplicaron los criterios de retirada descritos en el “Protocolo de utilización terapéutica de antipsicóticos para el tratamiento de los síntomas comportamentales en las demencias” elaborado por la Comisión Central para la Optimización y Armonización Farmacoterapéutica (CCOAF) en enero de 2018 (Servicio Andaluz de Salud, 2018).

El estudio se desarrollaría siguiendo los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de demencia según criterios internacionales (CIE 10).
- Pacientes con prescripción activa de antipsicóticos de acción corta.
- Pacientes en los que el objetivo sea el tratamiento del insomnio exclusivamente.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con trastornos psiquiátricos.
- Pacientes con prescripción activa de antipsicóticos de acción prolongada.
- Pacientes con prescripción activa de antipsicóticos en los que no se pueda evaluar la respuesta (menos de 2 semanas desde el inicio del tratamiento).

Y cuyas variables recopiladas fueron:

Variables Independientes:

- Edad.
- Sexo.
- Demencia (SI/NO).
- Prescripción de antipsicótico (SI/NO).
- Tipo de antipsicótico.
- Dosis de antipsicótico.
- Motivo de la prescripción. Tipo de alteración conductual.
- Tiempo de tratamiento.
- Efecto secundario asociado a antipsicótico (SI/NO).
- Descripción de efectos secundarios.

Variables Dependientes:

- Susceptible de desprescripción (SI/NO).
- Criterios de desprescripción:
 - Criterio 1. Duración superior a 3 meses (con respuesta adecuada), a menos que el paciente haya experimentado una recurrencia de los síntomas ante intentos previos de disminución gradual de la medicación antipsicótica.
 - Criterio 2. Ausencia de respuesta clínica tras 2-4 semanas de tratamiento.
 - Criterio 3. Balance beneficio/riesgo desfavorable.
- Duración de tratamiento.
- Desprescripción (SI/NO).
- Resultado de seguimiento tras desprescripción:
 - Adecuado control sin necesidad de medidas (farmacológicas y no farmacológicas).

- Adecuado control con medidas no farmacológicas.
- Adecuado control con medidas farmacológicas.
- Necesidad de reintroducción del fármaco.

Para la realización de este trabajo hemos contado con la colaboración de dos geriatras del CCSS Heliópolis que nos ayudarán con la evaluación clínica de los pacientes. Se les entrega un informe de cada paciente susceptible de desprescripción donde aparecen cada una de las variables de estudio, el Anexo II que contiene efectos adversos más frecuentes de los antipsicóticos y el Anexo III con el Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings (NPI). También se les entregó el Anexo V donde se resume en forma de algoritmo el protocolo de la Junta de Andalucía y una guía de práctica clínica canadiense (Bjerre et al., 2018) como modelo de desprescripción.

En el caso de aquellos pacientes a tratamiento con quetiapina 25 mg/día, se decidió no suspender sino realizar una disminución de la dosis de 25 mg de quetiapina a la mitad, al no existir presentación comercial de la dosis de 12.5 mg y no poderse fraccionar, se decide hacer cápsulas de quetiapina 12,5 mg y facilitárselas al centro sociosanitario. Para su elaboración, se siguió la Guía de Buenas Prácticas Farmacéuticas tal y como establece el Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones (B.O.E., 2012). En concreto, el artículo 7.1 y 7.2 donde aparece textualmente lo siguiente:

“Artículo 7. Manipulación y adecuación de preparaciones de medicamentos.

7.1. Con el fin de mejorar la eficacia en el uso de los medicamentos en el ámbito hospitalario, las comunidades autónomas podrán acreditar a los servicios de farmacia hospitalaria de su territorio para que en los mismos se puedan llevar a cabo operaciones de fraccionamiento, personalización de dosis y otras operaciones de remanipulación y transformación de medicamentos.

7.2. La acreditación prevista en el apartado anterior se efectuará de modo que se garantice el cumplimiento de las guías técnicas de buena práctica aplicables al caso por los servicios de farmacia hospitalaria donde se vayan a efectuar las operaciones señaladas.”

Además, se ha realizado un protocolo de fabricación de las cápsulas (Anexo IV), la selección del excipiente se realizó teniendo en cuenta la ficha técnica de la quetiapina que aparece en el Centro de Información de Medicamentos (CIMA, 2019). Se utilizaron comprimidos de 100 mg de quetiapina debido a que los dos grandes suministradores de materias primas para el Hospital Virgen del Rocío, Fagron y Acofarma no disponen en su almacén el principio activo.

Para establecer el periodo de validez de la nueva forma farmacéutica se ha consultado la guía de buenas prácticas farmacéuticas en el que se establece que para preparaciones no acuosas como es nuestro caso, el plazo de validez es hasta el 25% de la caducidad del original, siendo el máximo 6 meses (Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2014).

Para analizar los datos se ha utilizado el programa informático *IBM SPSS Statistics*.

Agradecer la colaboración y ayuda en su participación de los siguientes profesionales: a los farmacéuticos Bernardo Santos Ramos y Ana Belén Guisado Gil y a los geriatras María Isabel Galva Borrás y Julio Cañizares.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

5.1. Revisión sistemática:

Descripción de los estudios incluidos: el conjunto de estudios incluidos en la revisión sistemática estuvo constituido por 6 revisiones, 1 meta-análisis y 1 estudio que incluye a su vez revisión y meta-análisis. El 50% de ellos presentan una calidad alta en la evaluación SIGN (Anexo VI). Más adelante, se realiza una descripción de los mismos con la información más relevante.

Resultados y limitaciones: en los estudios analizados encontramos que la retirada de fármacos psicotropos reduce el número de caídas y una mejoría en los parámetros cognitivos. La discontinuación de antipsicóticos provoca cambios en la severidad de BPSD, pero también estos pacientes abandonan antes el estudio debido a recaídas sintomáticas (en ningún caso hay diferencia significativa).

El tratamiento con antipsicóticos se encuentra asociado con una mayor vulnerabilidad de efectos adversos como los accidentes cerebrovasculares y la muerte. Por ello, como primera línea para el manejo de BPSD se recomienda el uso de estrategias no farmacológicas. En caso de fracaso o cuando los síntomas son muy graves, se recurriría al uso de la farmacología. Hay evidencia de que risperidona, olanzapina y aripiprazol presentan mejores resultados tratando psicosis, agresión y agitación.

Encontramos que la retirada de los fármacos se aconseja cuando los síntomas neuropsiquiátricos son leves. La experiencia de las familias puede proporcionar información útil al personal sanitario, pero estos suelen rehusar la idea de cesar el tratamiento, normalmente por miedo a un empeoramiento de los síntomas iniciales del paciente. Es necesaria una evaluación de la eficacia, seguridad y tolerabilidad de los fármacos con cautela. Se precisa una mayor evidencia

y experiencia en cuanto a los protocolos de desprescripción y las consecuencias de este, por ejemplo, el efecto sobre síntomas BPSD o el riesgo de recaída.

Los estudios seleccionados están limitados al idioma inglés, por lo que puede haber un sesgo del lenguaje. Además, nos centramos en la discontinuación de antipsicóticos sin tener en cuenta otros fármacos psicótropos.

A continuación, realizamos una descripción de los artículos seleccionados:

Pan YJ, Wun 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; 37:125-140.

Objetivos: conocer el impacto de la discontinuación de antipsicóticos en demencia.

Métodos: Revisión sistemática de MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, Cochrane Library y CINAHL.

Años de búsqueda: 1989-2012.

Criterios de inclusión: estudios clínicos controlados de cualquier antipsicóticos usado en demencia ya sean aleatorizados o grupos paralelos. También se permitió con doble ciego.

Resultados: Cambio en la severidad de BPSD en el grupo con discontinuación de AP (1) es mayor que en el grupo que continúa con AP (2). El grupo 1 muestra menor proporción de muertes durante el estudio que el grupo 2. Proporción de pacientes con pronta terminación fue mayor en el grupo 1 (en ninguno de los tres casos hubo diferencia significativa).

Conclusión: Este meta-análisis muestra que *no hay diferencias significativas* en cambios en la severidad de BPSD en pacientes con discontinuación de AP (n=214, media 0.19, 95% IC [-0.20, 0.58]). Sin embargo, una proporción de pacientes no significativa experimentó un empeoramiento de BPSD comparado con el grupo que continúa con AP. Finalmente, el grupo que se le retiraron tiene una tendencia no significativa en una disminución de la mortalidad.

Van der Cammen T, Rajkumar C, Onder G, Sterke CS, Petrovic M. Drug cessation in complex older adults: time for action. Age and Ageing. 2014; 43: 20-25.

Objetivos: identificar los efectos y efectividad de la cesación de fármaco en caídas, delirium y daño cognitivo. También se revisa la cesación de fármacos inapropiados al final de la vida.

Métodos: Búsqueda en bases de datos usando término MeSH.

Años de búsqueda: desde el 1 enero de 2008 hasta el 1 mayo de 2013.

Criterios de inclusión: publicaciones relacionadas con la retirada de fármacos en mayores de 65 años con caídas, delirium o daño cognitivo y uso incorrecto medicación en el final de la vida.

Resultados: Retirada de psicótopos efectiva reduciendo nº caídas y una mejora cognitiva. No estudios disponibles de efectos de la cesación de fármacos en delirium. Poca evidencia de retirada de fármacos inapropiados en el final de la vida.

Conclusión: Una modificación en la pauta de prescripción en cuidados primarios puede reducir el riesgo de caídas. Una reducción sistemática de la polifarmacia conduce a mejora cognitiva. Es necesario desarrollar criterios para valorar cuidadosamente medicación apropiada (o no) en el final de la vida.

Ma H, Huang Y, Cong Z, Wang Y, Jiang W, Gao S et al. The Efficacy and Safety of Atypical Antipsychotics for the Treatment of Dementia: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. Journal of Alzheimer's Disease. 2014; 42: 915-937.

Objetivos: valorar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de síntomas comportamentales y psicológicos (BPSD).

Métodos: Dos investigadores buscaron en MEDLINE, PsychINFO, Cochrane.

Años de búsqueda: hasta junio de 2013.

Criterios de inclusión: ensayos controlados ya sean de doble ciego, placebo-controlados o ensayos controlados aleatorizados, en inglés.

Resultados: Eficacia significativa de AP atípicos en Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) comparado con placebo. Pacientes tratados con AP atípicos muestran mayor riesgo de somnolencia, síntomas extrapiramidales, cerebrovasculares, infecciones urinarias, edema, anomalías en la marcha y muerte. Presentan menor riesgo de agitación.

Conclusión: Demuestran eficacia en el tratamiento de BPSD, pero la eficacia clínica real y los protocolos de tratamiento óptimos requieren más estudios. Los pacientes que toman AP atípicos demuestran mayor riesgo de efectos adversos y muerte. Sin embargo, estos presentan menor riesgo de agitación. Los inconvenientes mostrados de los AP atípicos pueden no compensar los beneficios. La eficacia, seguridad y tolerabilidad de estos agentes debe ser estudiada con cautela.

Plakiotis C, Bell J, Jeon Y, Pond D, O'Connor D. Deprescribing Psychotropic Medications in Aged Care Facilities: The Potential Role of Family Members. *GeNeDis*. 2014; 821: 29-43.

Objetivos: Buscar evidencia relacionada con la desprescripción de psicótopos en edad avanzada y presentar un protocolo que examine el rol de la familia en la desprescripción.

Métodos: Encuestas y entrevistas semiestructuradas para explorar el conocimiento y la actitud de la familia acerca del AP.

Años de búsqueda: No especifica.

Criterios de inclusión: familiares (con un nivel de inglés suficiente para realizar la entrevista) de residentes que hayan sido trasladados a unidades de cuidados intensivos en los 3 meses previos, hayan sido diagnosticados de demencia con una puntuación MMSE (MiniMental State Examination) menor de 23 o continúen tomando uno o más psicótopos.

Resultados: normalmente los familiares tienen conocimiento útil acerca de la farmacoterapéutica del paciente de manera que puede ayudar al personal sanitario a tomar una decisión. Los familiares no quieren que el tratamiento sea retirado y en casos así es necesario una estrategia desprescripción diferente.

Conclusión: Este estudio piloto supera una de las barreras de la desprescripción, la falta de datos clínicos válidos con respecto a la prescripción de AP. El desarrollo de una guía clínica práctica basada en la evidencia para desprescribir AP en personas mayores es una meta a largo plazo.

Tampi R, Tampi D, Balachandran S, Srinivasan S. Antipsychotic use in dementia: a systematic review of benefits and risks from meta-analyses. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016; 7(5): 229-245.

Objetivos: evaluar el uso de antipsicóticos en individuos con demencia a partir de metaanálisis.

Métodos: Búsqueda en Pubmed, MEDLINE, PsycINFO y Cochrane.

Años de búsqueda: hasta 30 noviembre de 2015.

Criterios de inclusión: meta-análisis publicados en inglés o con una traducción oficial al inglés.

Resultados: El riesgo de accidente cerebrovascular era mayor en personas tratadas con risperidona. El riesgo de muerte no se asocia con ningún AP en particular. En personas que toman antipsicóticos no todas las reacciones adversas se asocian a la medicación. Tratamientos no farmacológicos beneficiosos para BPSD (1ª línea recomendada). Inhibidores de la acetilcolinesterasa pueden ser beneficiosos para depresión, disforia, apatía y ansiedad. Memantina modesta eficacia en la mejora de los síntomas.

Conclusión: AP se asocia con incremento de efectos adversos incluyendo ACV y muerte. Risperidona, olanzapina y aripiprazol parecen tener mejores resultados tratando psicosis, agresión y agitación que quetiapina. Esta medicación debe ser usada solo cuando el tratamiento no farmacológico haya fallado. AP parece ser efectivo en síntomas muy graves.

Miarons M, Cabib C, Barón FJ, Rofes L. Evidence and decision algorithm for the withdrawal of antipsychotic treatment in the elderly with dementia and neuropsychiatric symptoms. Eur J Clin Pharmacol. 2017; 73:1389-1398.

Objetivos: revisar la literatura científica acerca del uso de antipsicóticos en ancianos con demencia y proponer un algoritmo de decisión que ayude en la desprescripción de estos fármacos.

Métodos: Búsqueda en MEDLINE, EMBASE. Uso de términos MeSH y Emtree.

Años de búsqueda: desde 1966 hasta diciembre de 2016 en Pubmed y desde 1982 hasta diciembre de 2016 en EMBASE.

Criterios de inclusión: estudios en español o inglés que contengan los términos “Aged”, “Antipsychotic Agents”, “Behavioral Symptoms” o “Dementia”.

Resultados: Personas con demencia y tratamiento a largo plazo de AP son más vulnerables a efectos adversos. NPS en estos pacientes es difícil de tratar y se relacionan con alta mortalidad. No hay evidencia de ningún efecto beneficioso real del uso de AP.

Conclusión: Necesidad de establecer estrategias farmacológicas seguras y efectivas para la prescripción de AP en ancianos con demencia y NPS. Necesidad de más evidencia de resultados de algoritmo de desprescripción.

Van Leeuwen E et al. 2018., Petrovic M, van Driel ML, De Sutter AIIM, Vander Stichele R, Declercq T, et al. Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2018;3:1-103.

Objetivos: Evaluar la eficacia de la desprescripción de antipsicóticos en adultos con demencia y NPS.

Métodos: Búsqueda en ALOIS, Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO, CINAHL, LILACS, ensayos clínicos registrados y literatura gris.

Años de la búsqueda: hasta el 11 enero 2018.

Criterios de inclusión: ensayos controlados aleatorizados que comparan estrategias de desprescripción con la continuación de antipsicótico en adultos con demencia que han sido tratados al menos 3 meses.

Resultados: Retirada de antipsicóticos (AP) asociada con un alto riesgo de abandonar el estudio temprano debido a recaídas sintomáticas. Hay cierta evidencia de que la discontinuación puede reducir la agitación en participantes con síntomas neuropsiquiátricos (NPS) leves al inicio del tratamiento, pero puede asociarse con un empeoramiento en participantes que tenían NPS severos al principio. Los efectos adversos de AP no fueron valorados sistemáticamente.

Conclusión: Poca evidencia de que los AP puedan ser retirados con éxito en persona con demencia y NPS que hayan sido tratados con AP al menos 3 meses. La discontinuación puede tener leves o nulos efectos sobre BPSD ya que la mayoría de las complicaciones comportamentales en demencia son intermitentes y normalmente no persisten más de 3 meses. Tampoco parece que tenga ningún efecto sobre la función cognitiva, efectos adversos y calidad de vida. No es claro que la discontinuación de AP disminuya la mortalidad. Aquellos pacientes con psicosis, agresión o agitación que respondan bien al tratamiento de AP o aquellos con NPS severos pueden beneficiarse de la continuación del fármaco.

Harrison S, Cations M, Jessop T, Hilmer S, Sawan M, Brodaty Henry. Approaches to Deprescribing Psychotropic Medications for Changed Behaviours in Long-Term Care Residents Living with Dementia. Drugs & Aging. 2019; 36: 125-136.

Objetivos: Describir la evidencia existente en la desprescripción de psicotropos en demencia en tratamiento de largo plazo.

Métodos: Revisión de la literatura de Pubmed y Google Scholar.

Años de búsqueda: desde el 2000 a marzo de 2018.

Criterios de inclusión: artículos publicados en inglés.

Resultados: AP atípicos y memantina tienen poco efecto en agitación severa y agresión. AP asociados a incremento efectos cerebrovasculares, extrapiramidales, somnolencia. La terapia no farmacológica debe ser centrada en la persona. La musicoterapia parece ser útil. Distintas guías recomiendan el uso de AP solo si las estrategias no farmacológicas fracasan. Aún así se ve que hay gran consumo de fármacos (ya sean AP o BZDs para sustituirlos).

Conclusión: La alta prevalencia del uso de psicotropos demuestra la brecha que existe entre las recomendaciones de las guías clínicas y la práctica real. Es necesario un equipo multidisciplinar e intervenciones centradas en el paciente individual. Una buena comunicación entre los distintos

profesionales sanitarios y una buena formación llevará a resultados óptimos en la desprescripción de psicótrpos en personas con demencia.

5.2. Parte experimental:

5.2.1. Generalidades:

De 25 pacientes que tomaban antipsicóticos se seleccionaron 9 (36%) en la fase inicial en función de los criterios de inclusión y exclusión, con un 55% de mujeres, y una media de edad de $82,0 \pm 7,6$ años.

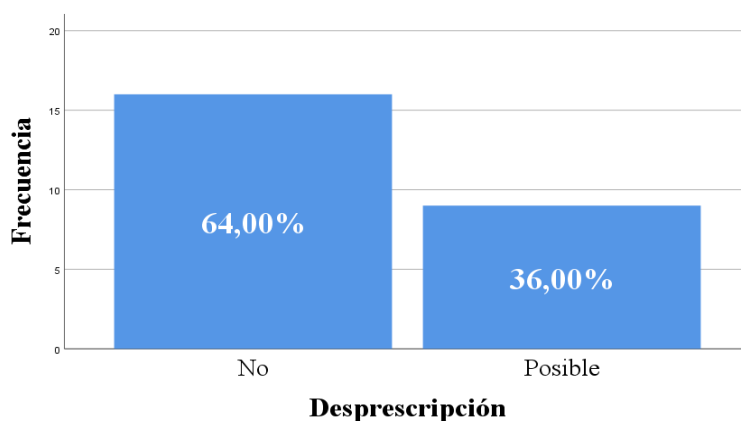


Gráfico 1. Porcentaje de pacientes con posible desprescripción.

De los 9 pacientes candidatos a desprescripción, 2 (22%) tienen demencia tipo Alzheimer, 1 (11%) presenta demencia mixta, 3 de ellos (33%) padecen una probable demencia vascular y por último, 3 de ellos (33%) presentan una demencia sin filiar.

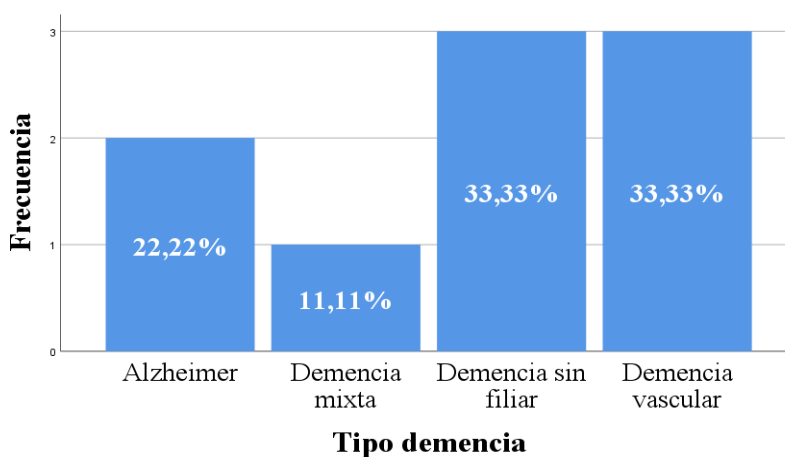


Gráfico 2. Tipos de demencia en los pacientes susceptibles a desprescripción.

En cuanto a la gravedad de la patología, según la escala Funcional Assessment Staging (FAST) (Robles et al, 2002), 11% de los pacientes presenta un estadio FAST 4, un 11% un estadio 5, un 11% un estadio 6b, 22% de los pacientes presenta un estadio 6c, 22% sufren el estadio 6d y por último el estadio FAST 6e se encuentra en un 22% de los pacientes. Es decir, la mayoría de los pacientes se encuentran en un estadio FAST 6 lo que equivale a una demencia moderada-grave.

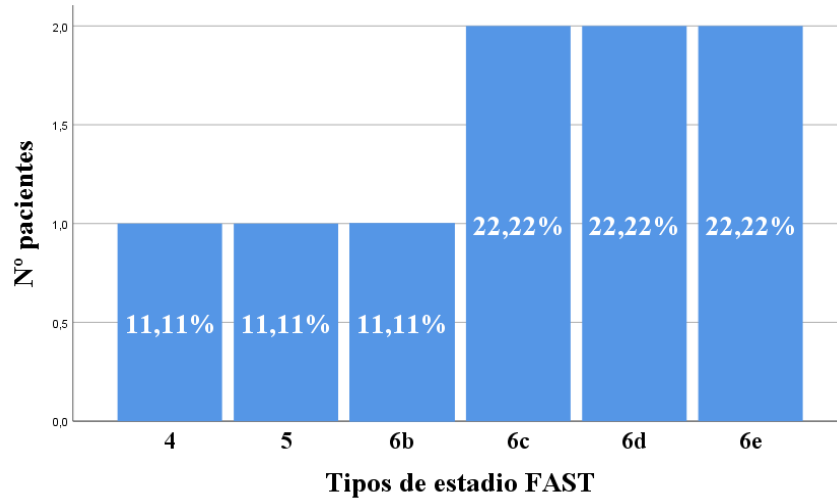


Gráfico 3. Estadio de demencia según la FAST (Funcional Assessment Staging).

De los 9 pacientes candidatos a desprescripción, 4 estaban a tratamiento con risperidona de 1 mg en todos los casos, y 5 pacientes tomaban quetiapina con una dosis media de 65 ± 41 mg.

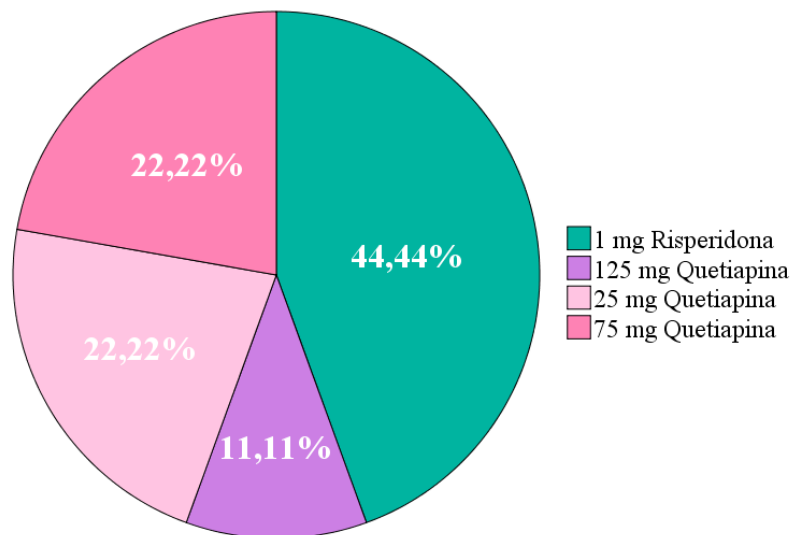


Gráfico 4. Porcentaje de dosis de antipsicóticos en pacientes con posible desprescripción.

5.2.2. *Efectos adversos:*

Seis de los pacientes (66% presentaban algún efecto adverso derivado del uso de antipsicóticos. En ningún caso se ha observado: disminución de hemoglobina, elevación de triglicéridos, elevación de colesterol total, disminución de HDL, ideación y comportamiento suicida, cefalea, ni visión borrosa.

Los efectos adversos percibidos en los pacientes al inicio del tratamiento son los siguientes:

- Un 55% tiene síntomas extrapiramidales, por ejemplo, temblor.
- Un 22% manifiesta somnolencia.
- Un 11% manifiesta aumento de peso.
- Un 11% sufre sueños anormales y pesadillas.
- Un 11% presenta mareo.
- Un 11% presenta hipotensión ortostática.
- Un 11% tiene sequedad de boca.
- Un 11% sufre de estreñimiento.
- Un 11% tiene sialorrea.

Como bien podemos observar, el efecto adverso más importante es la presencia de síntomas extrapiramidales. De hecho, el personal médico nos comenta que es el efecto indeseado que más le preocupan. Estos síntomas de tipo parkinsoniano como el temblor o el bloqueo de la marcha pueden provocar caídas en pacientes, por ejemplo. Suponiendo un obstáculo adicional en la vida corriente del paciente.

Tras dos semanas de desprescripción, se puede observar que hay efectos adversos que desaparecen completamente como son: somnolencia, sialorrea, hipotensión ortostática, sueños anormales y pesadillas.

En el caso de los síntomas extrapiramidales, pasan de estar presentes en 5 pacientes a estarlo solo en dos, en los que a pesar de que persisten, hay una mejoría notoria.

En cuanto a los pacientes que presentaban sequedad de boca, mareo y aumento de peso, aunque estos síntomas permanecen, los médicos nos comunican que la intensidad es mucho menor. Además, cuando se empezó el ensayo solo había 3 personas sin ningún efecto adverso y tan solo dos semanas después de la desprescripción, este número asciende a 5 pacientes. Además, en un caso concreto los médicos nos comunican que el paciente ha mejorado desde el punto de vista cognitivo, fundamentalmente en la capacidad de atención. Este aspecto coincide con los resultados obtenidos por (Van der Cammen et al., 2014), que describe que la retirada de psicotropos se traduce en una disminución de caídas y una mejora cognitiva.

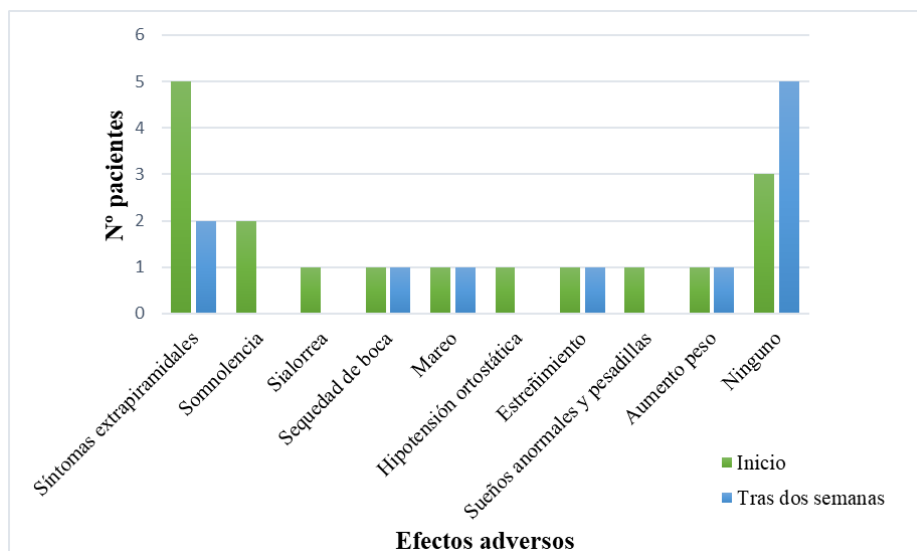


Gráfico 5. Comparación de efectos adversos observados en los pacientes seleccionados al inicio y tras dos semanas de desprescripción.

En cuanto a los criterios de desprescripción, todos los pacientes (100%) llevaban más de 3 meses de tratamiento (criterio 1), 1 de ellos (11.11%) además, no había respondido al tratamiento (criterio 2) y otro de ellos (11.11%) además del criterio 1 también cumplía el criterio 3, es decir, desequilibrio hacia efectos secundarios. En los 9 casos se consensuó la reducción de la dosis a la mitad y la retirada progresiva del antipsicótico.

5.2.3. Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings (NPI):

Analizando los resultados obtenidos, los síntomas neuropsiquiátricos que más destacan en los pacientes al inicio de la desprescripción son:

- La irritabilidad/labilidad que se manifiesta en 6 de los pacientes (66.7%).
- La agitación que aparece en 4 de los pacientes (44.4%).
- La apatía/indiferencia que está presente en 3 de los pacientes (33.3%).
- La ansiedad que se encuentra en 3 de los pacientes (33.3%).

Con una menor frecuencia (2 pacientes de 9, 22.2%) aparecen síntomas como son los delirios, depresión/disforia, desinhibición, euforia/júbilo y conducta motora sin finalidad. Por último, el síntoma menos frecuente (solo lo presenta 1 paciente de 9, 11.1%) es las alucinaciones.

Tras dos semanas de seguimiento desde la desprescripción, como bien podemos observar en el gráfico 6, la frecuencia es constante en todos los síntomas excepto en el caso de un paciente que ha pasado de no tener ningún síntoma a padecer depresión/disforia. Los resultados obtenidos son similares a los del estudio de (Pan et al., 2014) en el que describen que no hay cambios significativos en la severidad de BPSD con la discontinuación de antipsicótico. También apoyan

la conclusión de (Van Leeuwen E et al., 2018) ya que la cesación del fármaco puede tener leves o nulos efectos sobre BPSD. Tal y como se describe en este último, se ve la necesidad de más evidencia científica. Aunque este estudio piloto nos proporciona aparentemente resultados favorables a la desprescripción, sería conveniente más estudios a largo plazo y a mayor escala de pacientes para obtener conclusiones más sólidas.

Ante estos resultados obtenidos, se puede suponer que la disminución de la dosis conlleva efectos positivos, ya que en el peor de los casos se mantienen los mismos resultados en el manejo de los BPSD sin la necesidad de administrar la cantidad de fármaco inicial.

Esto se puede traducir en una disminución de costes en sanidad acompañado de una menor exposición del paciente a dicho fármaco mejorando su calidad de vida.

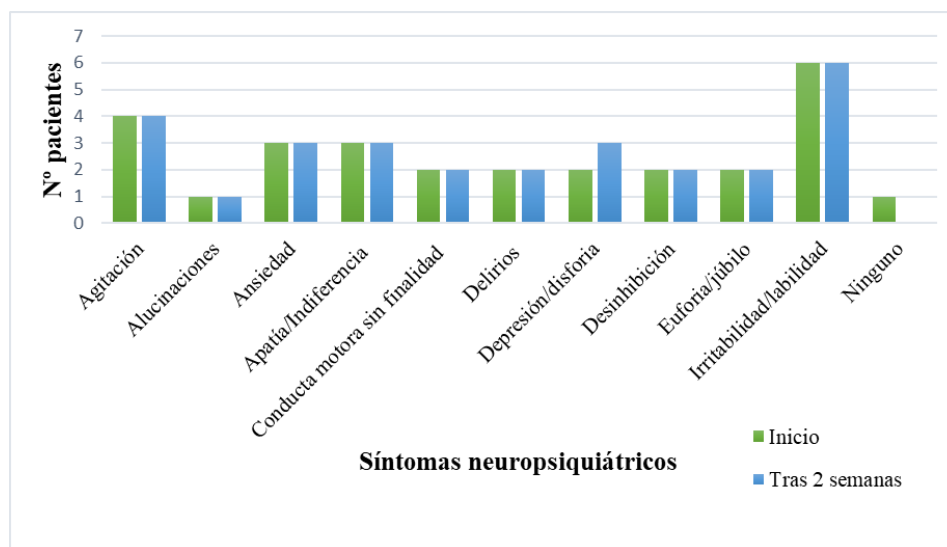


Gráfico 6. Comparación de frecuencia de síntomas neuropsiquiátricos en los pacientes al inicio y tras 2 semanas de desprescripción.

6. CONCLUSIONES:

1. Destacamos que existe poca información publicada a diferencia de otros fármacos en la desprescripción de antipsicóticos.
2. Los estudios analizados muestran que la discontinuación de un neuroléptico es una práctica segura con una tendencia a mostrar beneficios en el paciente, aunque existen discrepancias entre diferentes estudios y/o moléculas. Para obtener resultados comparables entre distintos estudios se propone protocolizar el proceso de desprescripción mediante guías de práctica clínica.

3. Actualmente, se precisa más evidencia científica para conocer el efecto a largo plazo de la desprescripción de antipsicóticos prescritos para síntomas conductuales en pacientes con demencia.
4. La aplicación del protocolo de desprescripción de antipsicóticos en una residencia sociosanitaria, nos ha permitido la retirada de la medicación, de forma escalonada, mostrando un beneficio al paciente y observándose una menor incidencia de efectos adversos. Sin embargo, el número de pacientes es pequeño para generalizar las conclusiones.
5. La presencia de un farmacéutico en el equipo multidisciplinar supone una ayuda al equipo médico para implementar intervenciones relacionadas con la medicación crónica.

7. BIBLIOGRAFÍA:

Antifeau E, Cook H, Drance E, Felzmann A, Hazel M, Janz T et al. Best Practice Guideline for Accommodating and Managing Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia in Residential Care. 2012 Disponible en: <Http://Www.Health.Gov.Bc.Ca/> [consultado el 29 de mayo de 2019].

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en Abril 2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

Antipsicóticos. Tasa de consumo. Variabilidad geográfica y evolución. 2015 - 2018. Subdirección de Farmacia. Servicio Andaluz de Salud. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/archivo-estadisticas/antipsicoticos-tasa-de-consumo>. [Consultado el 29 de mayo de 2019].

Azermai M. Dealing with behavioral and psychological symptoms of dementia: a general overview. *Psychology Research and Behavior Management*. 2015; 8: 181-185.

Bangash A, Stubbs R, Khan F, Samnani S, Aziz H, Mitra M. Association between antipsychotics and adverse outcomes in dementia. *Prog Neurol Psychiatry*. 2017;21 (4):20-26.

Bell A, Strang D, Campbell B, Ross T. Evidence review & recommendations for LTC. WRHA long term care program. Antipsychotic Medications. Canadian Foundation for Healthcare Improvement. 2014; 1-6.

- Bjerre L, Farrell B, Hogel M, Graham L, Lemay G, McCarthy L et al. Deprescribing antipsychotics for behavioral and psychological symptoms of dementia and insomnia. Evidence-based clinical practice guideline. *Canadian Family Physician*. 2018; 64: 17-27.
- Claramonte B, Martínez-Lozano M.D. Demencia Vascular. Guía de información al paciente sobre el ictus. Valencia (Comunidad Autónoma). Generalidad. 2007. p 109-114. Disponible en: <https://www.svneurologia.org/libroictusdefinitivo.pdf> [consultado el 29 de mayo de 2019].
- Garre-olmo J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Rev Neurol*. 2018; 66 (11): 377-386.
- Harrison S, Cations M, Jessop T, Hilmer S, Sawan M, Brodaty Henry. Approaches to Deprescribing Psychotropic Medications for Changed Behaviours in Long-Term Care Residents Living with Dementia. *Drugs & Aging*. 2019; 36: 125-136.
- Jordán J, Abizanda P, Galindo M.F, Flórez J. Farmacología de las demencias y las conductas anormales. En: Flórez J, director. *Farmacología Humana*. 6ª ed. Barcelona: Masson; 2014. p. 568-577.
- Kleijer BC, van Marum RJ, Egberts ACG, Jansen PAF, Knol W, Heerdink ER. Risk of cerebrovascular events in elderly users of antipsychotics. *J Psychopharmacol*. 2008;23 (8): 909-914.
- Ma H, Huang Y, Cong Z, Wang Y, Jiang W, Gao S et al. The Efficacy and Safety of Atypical Antipsychotics for the Treatment of Dementia: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014; 42: 915-937.
- Martínez-Cué C, Flórez J. Fármacos antipsicóticos neurolépticos. En: Flórez J, director. *Farmacología Humana*. 6ª ed. Barcelona: Masson; 2014. p. 519-532.
- Medina Padilla M, Arriba-Enríquez J, Flores Junquera A, Frontera Sánchez A, Valero Rodríguez S. Informe CIBERNED Anual 2017. Madrid: Centro de Investigación Biomédica en Red, Enfermedades Neurodegenerativas; 2018.
- Meeks TW, Jeste D V, Levi E, Aripiprazole X, Atenolol A, Buspirone T, et al. Beyond the Black Box: What is The Role for Antipsychotics in Dementia? *Curr Psychiatr* [Internet]. 2008;7(6):50–65.
- Miarons M, Cabib C, Barón FJ, Rofes L. Evidence and decision algorithm for the withdrawal of antipsychotic treatment in the elderly with dementia and neuropsychiatric symptoms. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017; 73:1389-1398.

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Guía de Práctica Clínica sobre la Atención Integral a las Personas con Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. 2012; 1-133.

National Institute for Health and Care Excellence. Falls in older people: assessing risk and prevention. 2013 [en línea]. [Consultado en mayo 2019]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/cg161

National Institute for Health and Care Excellence. Antipsychotics in people living with dementia [en línea]. Publicado en enero 2015/Actualizado en marzo 2019. [consultado en mayo 2019]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/advice/kt7>

Pan YJ, Wun 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; 37:125-140.

Patel AN, Lee S, Andrews HF, Pelton GH, Schultz S, Sultzer D, et al. Prediction of Relapse Following Discontinuation of Antipsychotic Treatment in Alzheimer's disease: The Role of Hallucinations. *Am J Psychiatry*. 2017; 174 (4): 362-369.

Petrovic M, Hurt C, Collins D, Burns A, Camus V, Liperoti R, et al. Clustering of Behavioural and Psychological Symptoms in Dementia (BPSD): a european alzheimer's disease consortium (eadc) study. *Acta Clin Belg*. 2007;62 (6):426-432.

Plakiotis C, Bell J, Jeon Y, Pond D, O'Connor D. Deprescribing Psychotropic Medications in Aged Care Facilities: The Potential Role of Family Members. *GeNeDis*. 2014; 821: 29-43.

Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Guerchet M, Karagiannidou M. World Alzheimer Report 2016. Improving healthcare for people living with dementia. Coverage, quality and costs now and in the future. 1ª ed. London: ADI; 2016.

Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. BOE núm. 98, 24 de abril de 2012.

Reisberg B. Functional assessment staging (FAST). *Psychopharmacology Bull*, 34 (1988), pp. 653-9.

Robles A, Del Ser T, Alom T, Peña-Casanova J. Grupo asesor del grupo de neurología de la conducta y demencias de la Sociedad Española de Neurología. Propuesta de criterios para el diagnóstico clínico del deterioro cognitivo leve, la demencia y la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*. 2002;17:17-32.

Rodríguez Pérez A. Estrategia de desprescripción en pacientes pluripatológicos. [Tesis doctoral]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2018.

Servicio Andaluz de Salud. Protocolo de utilización terapéutica de antipsicóticos para el tratamiento de los síntomas comportamentales en las demencias. Junta de Andalucía 2018.

Disponible en:

https://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-media-mediafile_sasdocumento/2019/protocolo_antipsicoticos_demencia_aprobado_ccoaft_22022018_0.pdf [consultado el 12 de junio de 2019].

Schroeder RW, Martin PK, Marsh C, Carr S, Richardson T, Kaur J, et al. An Individualized Music-Based Intervention for Acute Neuropsychiatric Symptoms in Hospitalized Older Adults With Cognitive Impairment: A Prospective, Controlled, Nonrandomized Trial. *Gerontol Geriatr Med.* 2018; 4:1-9.

Steinberg M, Lyketsos CG. Atypical antipsychotic use in patients with dementia: Managing safety concerns. *Am J Psychiatry.* 2012;169(9):900-906.

Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. 2014. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/documentacion.htm> [consultado el 12 de junio de 2019].

Tampi R, Tampi D, Balachandran S, Srinivasan S. Antipsychotic use in dementia: a systematic review of benefits and risks from meta-analyses. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016; 7(5): 229-245.

Trifirò G, Spina E, Gambassi G. Use of antipsychotics in elderly patients with dementia: Do atypical and conventional agents have a similar safety profile?. *Pharmacol Res.* 2009;59(1):1-12.

Van der Cammen T, Rajkumar C, Onder G, Sterke CS, Petrovic M. Drug cessation in complex older adults: time for action. *Age and Ageing.* 2014; 43: 20-25.

Van Leeuwen E, Petrovic M, van Driel ML, De Sutter AIIM, Vander Stichele R, Declercq T, et al. Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;3:1-103.

ANEXO I: Estrategias de búsqueda bibliográfica.

Fuente de información	Estrategia de búsqueda	Hallazgos
<i>MEDLINE</i> (<i>Pubmed</i>)	<ol style="list-style-type: none"> 1. (“24157687” or “29605970”).ui. 2. (Dement* or Alzheimer* or Elderl* or deliri* or Behavioral* or BPSD).mp. 3. (behavioral and psychological symptoms associated with dementia).ab,ti,tw. 4. 2 or 3 5. (psychotropic* or antipsychotic* or anti-psychotic* or neurolectic* or quetiapine* or risperidone* or olanzapine* or haloperidol*).ab,ti,tw. 6. (withdrawal or discontinua* or cessa* or withdr*).ab,ti,tw. 7. 5 and 6 8. 4 and 7 9. (“review” or “technical report” or “meta analysis”).pt. 10. meta-analysis/ or review/ 11. (metaanal* or meta anal* or (systematic adj1 (review* or overview*)) or ((review adj3 literature) not (report and (case* or patient*))))).ti. 12. (“letter” or “case reports” or “historical article”).pt. 13. or/9-11 14. 13 not 12 15. animals/ not humans/ 16. 14 not 15 17. 8 and 16 18. Limit 17 to (yr= “2014 -Current” and (english or spanish)) 19. 1 or 18 	73
<i>EMBASE</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. ‘meta analysis’/de OR ‘meta analysis (topic)’/exp 2. ‘systematic review’/de OR ‘systematic review (topic)’ OR ‘review’/de 3. report:ti AND (case:ti OR patient*:ti) 4. editorial:ti OR letter:ti 5. ‘case report’/exp OR ‘letter’/exp OR ‘editorial’/exp 6. [2014-2019]/py 7. #3 OR #4 OR #5 8. #1 OR #2 9. english:la OR spanish:la 10. psychotropic*:ab,ti OR antipsychotic:ab,ti OR ‘anti psychotic*’:ab,ti OR neurolectic*:ab,ti 11. ‘psychological symptoms associated with dementia’:ab,ti 12. (dement* OR alzheimer*) AND behavioral*:ab,ti 13. discontinue*:ab,ti OR cessa*:ab,ti OR withdr*:ab,ti OR taper*:ab,ti 14. #10 OR #11 OR #12 15. #13 AND #14 16. #8 AND #15 17. #16 NOT #7 18. #6 AND #9 AND #17 19. #18 NOT [medline]/lim 	69

ANEXO II: Reacciones adversas muy frecuentes* y frecuentes de antipsicóticos:

<i>Trastornos de la sangre y sistema linfático</i>	Disminución de hemoglobina*	
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>	Elevación triglicéridos séricos*	
	Elevación colesterol total*	
	Disminución HDL*	
	Aumento peso*	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Sueños anormales y pesadillas	
	Ideación y comportamiento suicida	
<i>Trastornos sistema nervioso</i>	Mareo*	
	Somnolencia*	
	Cefalea*	
	Síntomas extrapiramidales*	
<i>Trastornos oculares</i>	Visión borrosa	
<i>Trastornos vasculares</i>	Hipotensión ortostática	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Sequedad de boca*	
	Estreñimiento	
	Sialorrea	

ANEXO III: Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings (Neuropsychiatric Inventory, NPI).

Trastorno	No valorable (Marcar)	Frecuencia	Gravedad	Total (Frecuencia x gravedad)
Delirios		0 1 2 3 4	1 2 3	
Alucinaciones		0 1 2 3 4	1 2 3	
Agitación		0 1 2 3 4	1 2 3	
Depresión/disforia		0 1 2 3 4	1 2 3	
Ansiedad		0 1 2 3 4	1 2 3	
Euforia/júbilo		0 1 2 3 4	1 2 3	
Apatía/indiferencia		0 1 2 3 4	1 2 3	
Desinhibición		0 1 2 3 4	1 2 3	
Irritabilidad/labilidad		0 1 2 3 4	1 2 3	
Conducta motora sin finalidad		0 1 2 3 4	1 2 3	
Puntuación total				

Frecuencia: 0 = Ausente; 1 = Ocasionalmente (menos de una vez por semana); 2 = A menudo (alrededor de una vez por semana); 3 = Frecuentemente (varias veces por semana, pero no a diario); 4 = Muy frecuentemente (a diario o continuamente)

Gravedad: 1 = Leve (provoca poca molestia al paciente); 2 = Moderada (más molesto para el paciente, pero puede ser redirigido por el cuidador); 3 = Grave (muy molesto para el paciente, y difícil de redirigir)

Referencia: Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44: 2308-14.

ANEXO IV: Protocolo de elaboración de cápsulas de quetiapina 12.5 mg.

QUETIAPINA 12.5 mg CÁPSULAS

COMPOSICIÓN:

	<i>Para 100 cápsulas</i>	<i>Para 200 cápsulas</i>
<i>Quetiapina</i>	3.91 g	7.82 g
<i>Celulosa microcristalina</i>	10.9 g	21.8 g
<i>Cápsulas n° 2 rojas</i>	100	200

MATERIAL:

- Molinillo.
- Mortero y pistilo.
- Cargador n° 2.
- Placas n° 2.
- Cápsulas rojas n° 2.
- Espátula de plástico.

Conservación y envasado: Temperatura ambiente.

Caducidad: 6 meses.

Vía de administración: oral.

Envase: tarro pildorero 100 cápsulas

MODUS OPERANDI:

1. Triturar los comprimidos de quetiapina (como fumarato).
2. Pesar la cantidad necesaria de quetiapina, así como la del excipiente (celulosa microcristalina).
3. Mezclar y homogeneizar la mezcla en el mortero por dilución geométrica.
4. Preparar el capsulero correspondiente.
5. Encapsular, envasar y etiquetar.

INDICACIONES:

En este caso concreto se emplea en el tratamiento de demencia vascular para controlar los síntomas comportamentales, también conocidos como BPSD.

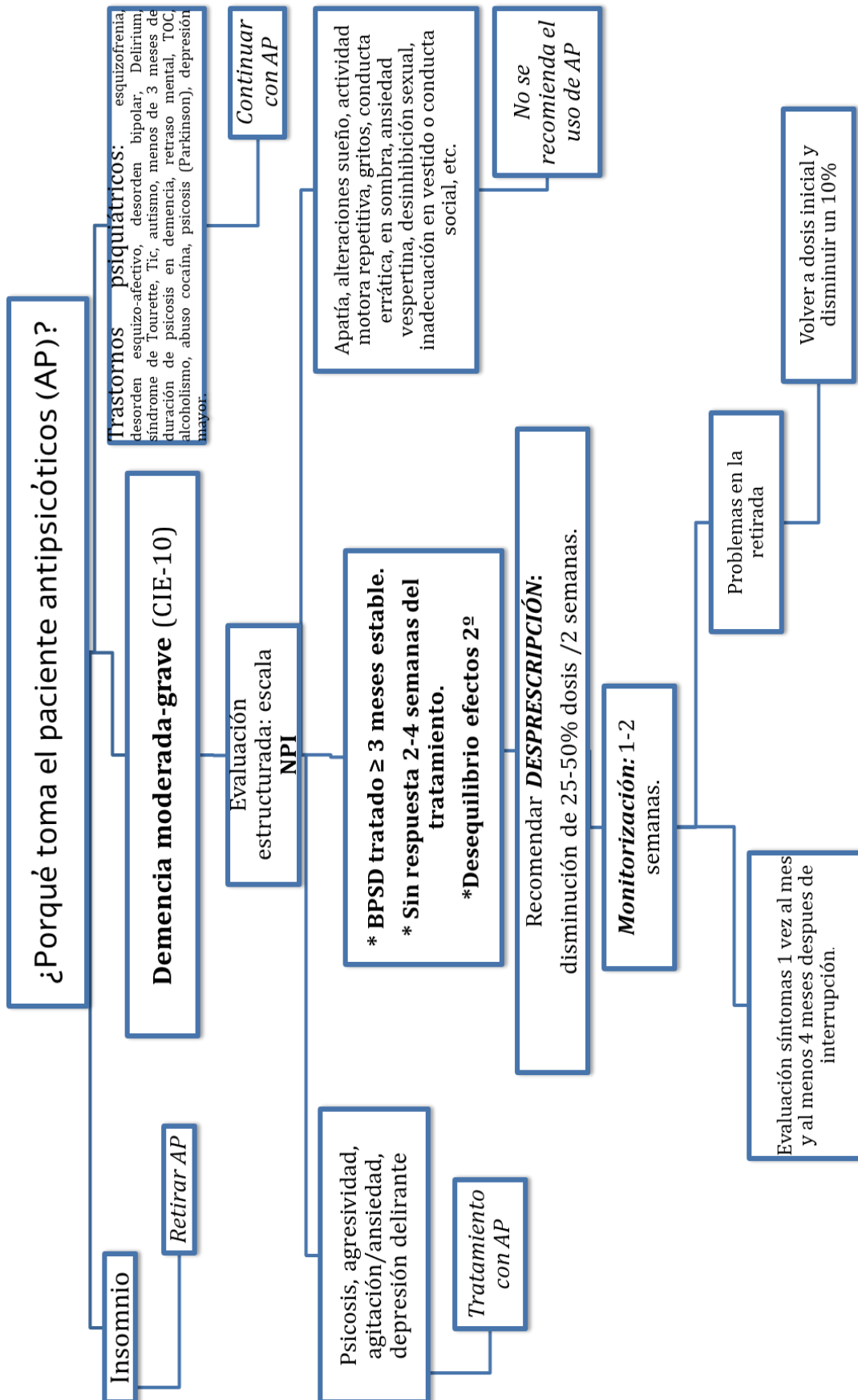
OBSERVACIONES:

Se emplea celulosa microcristalina como excipiente debido a que es uno de los excipientes utilizados en la preparación comercial de Quetiapina Qualigen. Se pesan 3,91 g de quetiapina Qualigen debido a que equivalen a 1,25 g quetiapina.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1) Ficha técnica Quetiapina Qualigen 100 mg.

ANEXO V: Algoritmo de desprescripción de antipsicóticos en demencia.



ANEXO VI: Listado de comprobación SIGN para revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Referencia: Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C., et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Medical Research Methodology 2007, 7:10 doi:10.1186/1471-2288-7-10. Disponible en: http://www.biomedcentral.com/1471-2288/7/10		
Sección 1. VALIDEZ INTERNA.		
1.1	¿El estudio se dirige a una pregunta de investigación claramente definida?	
1.2	¿La selección de estudios y extracción de los datos se realiza al menos por 2 investigadores?	
1.3	¿Se lleva a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura?	
1.4	¿Los autores especifican claramente si se han establecido límites por tipo de publicación, y cómo se han establecido estos?	
1.5	¿Se proporciona un listado de estudios incluidos y excluidos?	
1.6	¿Se describen las características de los estudios incluidos?	
1.7	¿Se evalúa la calidad científica de los estudios incluidos y está documentada?	
1.8	¿La calidad científica de los estudios incluidos es considerada de forma apropiada? (En análisis, conclusiones, recomendaciones de la revisión).	
Sección 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.		
2.1	¿Cuál es la evaluación general de la calidad metodológica de la revisión?	Calidad alta (++) Aceptable (+) Inaceptable (0)
2.2	¿Los resultados del estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes al que va dirigido este informe?	

	<i>(Pan et al., 2014)</i>	<i>(Van Cammen et al., 2014)</i>	<i>(Ma H et al., 2014)</i>	<i>(Plakiotis et al., 2014)</i>	<i>(Tampi et al., 2016)</i>	<i>(Miarons M et al., 2017)</i>	<i>(Van Leeuwen et al., 2018)</i>	<i>(Harrison et al., 2019)</i>
Sección 1. Validez interna.								
1.1	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Si
1.2	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No se	Sí	No
1.3	Sí	Sí	Sí	No se	Sí	No se	Sí	No se
1.4	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
1.5	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
1.6	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No
1.7	No	No	Sí	No	No	No	Sí	No
1.8	Sí	No	Sí	No	No se	No	Sí	No
Sección 2. Evaluación general del estudio.								
2.1	++	0	++	0	++	0	++	0
2.2	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí