



Uso de antipsicóticos en las psicosis y trastornos comportamentales asociados a demencia

Pacheco L* , Medrano J**, Malo P*, Etxebeste M** y Aragües E* .

* Servicios Extrahospitalarios de Salud Mental. Servicio Vasco de Salud. Bilbao.

** Servicios Extrahospitalarios de Salud Mental. Servicio Vasco de Salud. Vitoria.

RESUMEN

Se discute el uso de la risperidona y de la olanzapina en los trastornos comportamentales asociados a las Demencias, a tenor de las notas informativas de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. El análisis de dichas notas da lugar a unas reflexiones sobre la entidad de la psicosis en la demencia y sobre el uso “autorizado” o “específico” de los psicofármacos, frente al uso “compasivo” de los mismos, con las repercusiones legales y para la práctica clínica que todo ello puede conllevar.

PALABRAS CLAVE

Olanzapina. Risperidona. Psicosis y Demencia. Uso compasivo. Uso autorizado. Problemas legales del uso de psicofármacos.

ÍNDICE

Introducción	2
Demencias, síntomas psicóticos y trastornos de conducta	4
Alternativas: los antipsicóticos clásicos	9
Indicación anticipada y uso compasivo	10
Discusión	11
Bibliografía	15

INTRODUCCIÓN

Con fecha 9 de Marzo de 2004, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a través de la Subdirectora General de Medicamentos de Uso Humano, emitió una nota informativa sobre “Nuevos datos de seguridad sobre los antipsicóticos Olanzapina y Risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con Psicosis o Trastornos de Conducta asociados a Demencia”¹. Paralelamente, los laboratorios Lilly, fabricantes de Olanzapina, enviaron en el mismo mes y a través de su Director Médico una carta personalizada² a los psiquiatras españoles en ejercicio, completando ésta información y recordando que *“...Olanzapina no está autorizada para el tratamiento de psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia y no se recomienda su utilización en éste grupo de pacientes. En caso de que tuviera algún paciente en tratamiento, éste deberá de revisarse...”*.

En ambos informes se hace referencia, en primer lugar, al incremento de dos veces la mortalidad y de tres veces los acontecimientos adversos cerebrovasculares, respecto a olanzapina comparada con placebo, en ensayos clínicos realizados en pacientes ancianos con Demencia. Llama la atención el comentario de la Agencia Española, en cuanto que los ensayos clínicos realizados con olanzapina en pacientes ancianos con trastornos psicóticos y/o de conducta asociados a Demencia no han mostrado “eficacia” y no está autorizada para los mismos. La agencia indicaba que también los ensayos clínicos con Risperidona sugieren un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes tratados con dicho fármaco, respecto a los tratados con placebo, aunque no se han apreciado diferencias estadísticamente significativas en lo que respecta a la mortalidad. Al mismo tiempo, se señalaba que este producto sí ha mostrado eficacia en el tratamiento de psicosis o trastornos de conducta asociados a Demencia, por lo que está autorizada para los mismos. Finalmente, y en cuanto a otros antipsicóticos, la agencia afirmaba que los datos disponibles hasta la fecha son limitados y no permiten descartar ó confirmar diferencias con Risperidona u Olanzapina con relación al aumento de riesgo de accidente cerebrovascular.

Dos meses después, la misma agencia emitió otra nota titulada “Risperidona: riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia, restricción de las condiciones de uso”³, complementada por una carta del laboratorio⁴. En la misma se hacía hincapié en el riesgo cerebrovascular del producto y puesto que en este caso y en nuestro medio se trata de un producto autorizado para su uso en la demencia, se establecían unas condiciones para restringir su uso “al tratamiento sintomático de cuadros de agresividad graves o síntomas psicóticos severos que no respondan a medidas no farmacológicas, en los que se han descartado otras etiologías”. Asimismo, se establecía que “la necesidad de tratamiento con risperidona en

pacientes con demencia debe de ser valorada por médicos experimentados en el diagnóstico, evaluación y manejo de estos pacientes”. El tratamiento debería ser lo más breve posible, señalándose que es “imprescindible valorar en cada visita la necesidad de continuar el tratamiento con risperidona” y “vigilar aún más estrechamente a los pacientes con antecedentes de episodios isquémicos cerebrales”.

La asociación de los nuevos antipsicóticos (NA) con efectos secundarios cerebrovasculares cuando se utilizan en pacientes con demencia no es un hecho nuevo. Ya en 2002, Janssen comunicó que según 4 ensayos clínicos con risperidona en pacientes con demencia Alzheimer o vascular se había apreciado un aumento del riesgo de eventos cerebrovasculares en los pacientes tratados (4% frente a 2% con placebo)⁵. El efecto de esta comunicación fue la inclusión en la ficha técnica del producto, en marzo de 2003, de un *warning* en el que junto con la notificación del nuevo efecto secundario se recordaba que según los criterios locales la risperidona no había demostrado eficacia ni seguridad en el tratamiento de la psicosis asociada a la demencia. Ni la agencia europea (EMEA) ni la española se hicieron eco en su momento de este hallazgo y de esta advertencia, especialmente pertinente por tratarse de un producto autorizado en España para esa indicación, y ha habido que esperar a que se emitiera la nota de marzo de 2004 para que los prescriptores españoles hayan tenido una noticia directa del asunto. La posterior nota de mayo de 2004 alude a 6 ensayos clínicos, con un riesgo del 3.3% en los pacientes tratados con risperidona frente al 1.2% de los que recibieron placebo. Esta diferencia se describe en términos relativos, al señalarse que la risperidona triplica el riesgo.

En cuanto a la olanzapina, Lilly comunicó el riesgo de problemas cerebrovasculares a partir de los resultados de cinco ensayos clínicos (sólo dos de ellos publicados) en los que se apreció un aumento del riesgo de problemas cerebrovasculares que puede presentarse de dos maneras: en términos absolutos, el aumento del riesgo es del 0.9%, pero en términos relativos, supone triplicar el riesgo asociado al placebo (hubo un 1,3% de pacientes que tomaron olanzapina con problemas cardiovasculares, frente al 0.4% de los que los sufrieron tomado placebo)⁶. La Agencia Española del Medicamento optó también aquí por la fórmula relativa, frente a la EMEA, que recogió el aumento absoluto del riesgo⁷.

Debe hacerse alguna matización a estas notificaciones. En primer lugar, de la misma manera que la risperidona está autorizada en España “en el tratamiento de pacientes con demencia con marcados síntomas psicóticos (delirios, alucinaciones) o alteraciones conductuales tales como agresión (arrebatos verbales y violencia física) o trastornos de la actividad (agitación y deambulación)”, en los EEUU no cuenta con esta autorización⁸. Esta disparidad de criterios es llamativa, y sugiere que puesto que los ensayos clínicos que se hayan realizado hasta la fecha están disponibles para las distintas agencias nacionales, sus valoraciones

no pueden tener como base criterios científicos “universales”, ya que de tenerlas no sería lógico que un producto esté autorizado a un lado del Atlántico y no lo esté al otro. Al mismo tiempo, implica una cierta “independencia” de las agencias europeas en relación con los dictados de la FDA, a pesar de que vivimos una época de absoluta sumisión a las modas y hábitos norteamericanos en Psiquiatría y Psicofarmacología. En este sentido no se debe olvidar que según los criterios europeos los EEUU han sido tal vez demasiado condescendientes con determinados productos, como la nefazodona.

Aunque como se ha indicado parece que el riesgo es más alto en personas de edad avanzada y con demencias vasculares surge también la duda de si el riesgo de la olanzapina y la risperidona se extiende a todos los ancianos. Un reciente artículo, publicado en el *American Journal of Psychiatry*, recoge un estudio en el que se comparó la incidencia de problemas cerebrovasculares con estos dos productos en personas mayores de 65 años frente a los antipsicóticos tradicionales, sin que se apreciara un riesgo mayor⁹. Debe aclararse que en el estudio no se distinguían los diferentes usos de los antipsicóticos, por lo que sus resultados no contradicen la existencia de un riesgo especial de estos productos en pacientes con demencia.

DEMENCIA, SÍNTOMAS PSICÓTICOS Y TRASTORNOS DE CONDUCTA

El deterioro cognitivo, y en particular, la afectación de la memoria, desempeña un papel tan relevante en las demencias que en cierto modo ha eclipsado la trascendencia de la sintomatología psiquiátrica asociada. La psicosis, en concreto, aparece frecuentemente en el curso de la demencia, y en la Enfermedad de Alzheimer (EA) en particular. De hecho, el primer caso comunicado por el propio Alzheimer correspondía a una mujer de 51 años con deterioro de la memoria, desorientación, apraxia, depresión e ideas delirantes de persecución y celotípicas¹⁰. En 1989, una revisión clásica de Wragg y Jeste¹¹ recogía que entre un 10 y un 73% de los pacientes, según los diferentes estudios, presentaba ideas delirantes (media: 33·5%), mientras que un 28% presentaba alucinaciones (las visuales, presentes en una media del 22% eran más frecuentes que las auditivas, en el 13%). Según esta revisión, la psicosis era más frecuente en la EA que en la Demencia Multiinfarto.

Además de representar una importante causa de sufrimiento para los pacientes y sus cuidadores, la psicosis es origen de alteraciones conductuales que dificultan la atención a los enfermos. Desde un punto de vista teórico, el conocimiento y estudio de la psicosis en la demencia tiene una gran importancia para aspectos tan relevantes como el diagnóstico precoz del síndrome, el diagnóstico diferencial entre los diversos tipos de demencia, la categorización de subtipos de la enfermedad o el establecimiento de modelos que relacionen lesiones cerebrales con psicopatología específica, a partir de lo observado en la EA¹². Por otra parte, es un síntoma

que en principio podría mejorar con tratamiento farmacológico. En relación con la prevalencia de la psicosis en la demencia por lo general se destaca que en la demencia vascular la prevalencia es similar a la de la EA. Por el contrario, la Demencia por Cuerpos de Lewy se caracteriza por una alta prevalencia, con cifras que suelen situarse por encima del 50%, llegando en algunas muestras al 91%¹³.

También es trascendente la psicosis por ser causa de la llamada *discapacidad añadida* ("excess disability"), o presencia de una mayor discapacidad que la que podría atribuirse a la propia enfermedad¹⁴. Por fin, la psicosis puede ser motivo de institucionalización de muchos pacientes y se asocia probablemente a un deterioro cognitivo más rápido y acusado¹⁵.

Desde el punto de vista estrictamente psicopatológico no está nada claro a qué se refieren los diferentes autores o incluso quienes diseñan los ensayos clínicos, cuando hablan de psicosis asociada a la demencia. En realidad, en la demencia los fenómenos calificados como psicóticos no siempre los son, sino que en no pocos casos se derivan de fallos cognitivos primarios de la demencia (agnosia, amnesia). No es infrecuente que lo que se ha tildado de idea delirante responda al mecanismo psicopatológico de la confabulación, y no siempre se distingue con precisión entre la psicosis y los cuadros confusionales agudos. Esta disparidad de criterios, explica en parte la descabellada variabilidad en los estudios sobre prevalencia de fenómenos psicóticos en la demencia (Tabla 1)¹⁵.

Tabla 1. PREVALENCIA DE SÍNTOMAS PSICÓTICOS EN PACIENTES CON EA SEGÚN DIFERENTES ESTUDIOS

	Delirantes	Alucinaciones	Alucinaciones visuales	Alucinaciones auditivas	Errores Identificación (EI) Total	EI (Casa)	EI:S Capgras	EI: Visitante fantasma	EI: Imagen propia en espejo	EI: TV
Reisberg et al (1987)	42.5%	28%			17.1%					
Rubin et al (1988)		25%	15%	10%						
Burns et al (1990)	15.7%	16.9%	13%	9.3%	19.1%		11.8%	17.4%	3.9%	6.2%
Méndez et al (1990)	30%	25.3%	19.4%	2.3%						
Patterson et al (1990)	38.2%	17.6%	14.7%	5.9%						
Deutsch et al (1991)	43.5%	23.5%	18.8%	9.9%	30%	13.8%	0.6%	8.3%	6.1%	
Gilley et al (1991)		29.1%	19.1%	17%	11%					
López et al (1991)	10.5%	11.5%	8%	3.5%						
Rosen et al (1991)	34.4%	31.3%	21.9%	15.6%						
Devanand et al (1992)			4.4%	1.1%						
Jeste et al (1992)	34.6%		12.1%	1.9%						
Forstl et al (1993)	43%	34%	32%	16%	34%		16%	12%	22%	4%
Kotria et al (1995)	63%	21.7%								
Mega y cols (1996)	22%	10%								

Modificada de Ballard y Oyebode (15)

Un problema importante lo constituye la ubicación de los errores de identificación (*misidentifications*), que algunos autores separan como síntomas psicóticos con entidad propia, en tanto que otros los incluyen entre las ideas delirantes y en otros estudios ni siquiera se abordan. Según como se conceptualicen estos fenómenos, la prevalencia de psicosis puede variar notablemente. Otro aspecto a considerar es del diagnóstico. Los estudios recogidos en la Tabla 1 han seguido criterios operativos tanto para el diagnóstico de demencia como para la valoración de los síntomas psicóticos. Por lo general, estos últimos síntomas se hacen operativos desde su definición en el DSM-III¹⁶, DSM-III-R¹⁷ o en el DSM-IV¹⁸ de la *American Psychiatric Association*, en tanto que el diagnóstico de demencia o de EA suele basarse en los criterios de los DSM o los del NINCDS-ADRDA¹⁹. Por lo general, para considerar un síntoma psicótico como suficientemente valorable y, en especial, para descartar que se deba a un cuadro confusional agudo (*delirium*), algunos estudios no incluyen los síntomas de duración escasa. En algunos casos se exige que los síntomas se repitan una o dos veces a lo largo de 6 meses y o sean referidos en dos consultas sucesivas²⁰, mientras que en otros se considera que el síntoma debe durar al menos una semana²¹. De esta manera se evita la inclusión como SP de los fenómenos transitorios propios de un *delirium*, que han distorsionado los resultados de algunos estudios²².

La concepción clásica de psicosis resulta muy amplia y posiblemente poco operativa, incluso en su acepción más restrictiva, como alteración del juicio de realidad. Para el DSM-IV¹⁸, en cambio, en el caso de los trastornos psicóticos debidos a enfermedad médica, psicótico se refiere a las ideas delirantes o a las alucinaciones respecto a las cuales no hay conciencia de patología. Sin embargo, para este mismo texto, en el caso de la esquizofrenia, el término psicótico abarca, además de las ideas delirantes y las alucinaciones, el lenguaje desorganizado y el comportamiento desorganizado o catatónico. Por lo tanto, para el DSM-IV el término psicosis acota diferentes espacios según el trastorno o enfermedad de que se esté hablando.

La definición de los síntomas puede también condicionar los resultados. Para la CIE-10²³, las ideas delirantes o delirios son “creencias falsas e inamovibles concernientes al propio individuo y/o a su medio externo, la cual está fuera de la realidad y no es compartida por otras personas de su mismo medio sociocultural. Es mantenida con convicción, a pesar de las evidencias en contra”. Para este mismo texto, la alucinación es una “percepción sensorial de cualquier modalidad que surge en ausencia del estímulo correspondiente (externo)”. El DSM-IV define las ideas delirantes como “creencias erróneas que habitualmente implican una mala interpretación de las percepciones o de las experiencias”; señalando que se mantienen con gran convicción, a pesar de las evidencias en sentido contrario. En este texto no existe una definición operativa de alucinación.

Las definiciones modernas son llamativamente menos restrictivas que las clásicas, para las cuales la idea delirante o delirio debe ser falsa, irrefutable a toda argumentación lógica, establecida por vía patológica, diferenciándose así de las creencias ancestrales, mágicas y religiosas, en las que priman los factores socioculturales, y no debe derivarse directamente de otras manifestaciones psicopatológicas. Se distingue asimismo un grupo de ideas delirantes secundarias o deliroides, derivadas de otros fenómenos psicopatológicos, o que eran comprensibles a la luz de la historia personal o de la situación anímica del sujeto. A su vez, la alucinación, en tanto que percepción sin objeto, se diferencia de la ilusión, en la que se producía una distorsión de un objeto de manera que el sujeto lo percibe de manera alterada. Finalmente, en los textos clásicos de Psicopatología no se hace referencia a los errores de identificación.

Estas distinciones son relevantes porque si se trata de fenómenos diferentes, su posible etiología lesional, y tal vez su abordaje, será también diferente. Puede aducirse que por lo general las descripciones clásicas tienen mucho más que ver con la psicopatología de la esquizofrenia que con la propia de la demencia, pero puesto que en ocasiones se ha propuesto que el estudio de la psicosis en alteraciones neuropsiquiátricas, como la demencia, podría contribuir al esclarecimiento de los mecanismos fisiopatológicos y patogénicos de la esquizofrenia, debería remarcarse hasta qué punto las manifestaciones de ambas enfermedades son similares.

Pues bien: en los trabajos publicados sobre psicosis en el Alzheimer, todas estas distinciones se difuminan. En primer lugar, no se suele distinguir entre alucinación e ilusión, y en algunos casos incluso se incluye las ilusiones entre los errores de identificación²⁰. Muchos trabajos incluyen ideas delirantes de contenidos no asimilables a las descritas clásicamente, como ideas delirantes del visitante fantasma, ideas delirantes de que “esta no es mi casa”, de abandono por parte de los familiares, de que la imagen del paciente en el espejo corresponde a otras personas o de que las imágenes de la televisión son reales¹⁵. Otras veces, parte de estos fenómenos se describen como errores de identificación^{24,25}. Ahora bien, muchos de estos fenómenos parecen más bien relacionados con alteraciones neurológicas de corte agnóstico, y tal vez su asimilación a ideas delirantes, aunque se trate de creencias falsas, más o menos irrefutables y no relacionadas con el contexto sociocultural, parece excesiva.

Es también necesario explorar la relación entre las ideas delirantes y la Confabulación, con la que guarda relación desde el punto fenomenológico. La Confabulación se define como una falsificación del recuerdo, con nivel de conciencia normal, asociada a una amnesia orgánica²⁶. El síntoma ha recibido otros nombres²⁷, como delirio de la memoria o fabulación, pero en cualquier caso se destaca que su contenido es falso, y que su función es la de rellenar o llenar el fallo de memoria del sujeto^{28,29}. Es característica de la demencia y de síndromes amnésicos como el Korsakoff.

La ideas de robo y perjuicio de algunos pacientes con EA han sugerido mecanismos atribucionales y mnésicos, para explicar la relación entre Confabulación e idea delirante. Para algunos autores estas ideas son falsificaciones de memoria, por lo que las llaman Confabulaciones Fantástica de Persecución³⁰, destacando que a menudo se confunden en los mismos pacientes con ideas delirantes más netas.

En cuanto a las diferencias entre la Confabulación y las ID, Delay señala que las segundas son incommovibles, y que en ellas priman los aspectos de contenido, en tanto que en la Confabulación prima el hecho³¹. Jeste³² diferencia ambos síntomas definiendo la Confabulación como una elaboración a una pregunta que no se puede responder por falta de memoria. Por su parte, Berrios³³ distingue las ideas delirantes por su mayor sistematización, su calidad de iterativo y su referencia al presente o al futuro (es decir, su no ser un recuerdo). Por lo tanto, aunque su contenido pueda llegar a ser muy similar, las ideas delirantes son más reiterativas y fijas, mientras que las Confabulación son más susceptibles a la sugestión y varían a lo largo del tiempo. No obstante, la experiencia clínica demuestra que en algunos pacientes las confabulaciones, incluso en su forma menos elaborada (respuestas confabulatorias) se repiten consistentemente, de manera que el enfermo responde (confabulatoriamente) de la misma manera independientemente del momento en que se le aborde. Por lo tanto, la distinción debería ser más afinada.

Este aspecto del grado de sistematización de la ideas delirantes ha sido abordado desde otras perspectivas. Es clásica la diferencia en Psicopatología clásica entre el delirio paranoide, más sistematizado y esquizofrénico, peor configurado. Pero también en el estudio de los síntomas psicóticos de la EA se ha diferenciado entre ideas delirantes más o menos sistematizadas o complejas³⁴. Podría proponerse la hipótesis de que algunas de esas ideas delirantes escasamente complejas podrían corresponder en realidad a Confabulaciones.

Otro posible factor confusionante es que hasta el DSM-IV-TR³⁵ no se recogía una categoría o una especificación para los Trastornos de Conducta asociados a la demencia a pesar de su enorme repercusión asistencial. Definidos como los comportamientos que ponen en peligro al paciente o a otras personas, o que estresan, intimidan o agotan a los cuidadores, o que se perciben como inaceptables desde el punto de vista de la convivencia social³⁶, muchos de ellos no tienen una base psicótica, sino más bien relacionada con aspectos cognitivos (desorientación) o impulsivos (labilidad, síndrome de Klüver-Bucy, escatolia, agresividad inmotivada, deambulación excesiva, etc.). Tal vez en algunos de estos pacientes con Trastornos de Conducta se ha podido abusar de la categoría de “Demencia con ideas delirantes” para recoger de alguna manera las alteraciones comportamentales. Estos problemas fueron señalados por Zubenko y colaboradores³⁷, que alertaron contra el uso inadecuado del diagnóstico de demencia no complicada o demencia con ideas delirantes, propusieron la categoría de demencia con síntomas psicóticos para englobar los casos con ideas delirantes y/o alucinaciones, y una categoría suplementaria de demencia con

trastornos de conducta para los casos con alteraciones comportamentales significativas de base no psicótica. Su recomendación fue atendida por el DSM-IV-TR.

En definitiva, desde un punto de vista fenomenológico, la psicosis y los trastornos de conducta pueden responder a diferentes mecanismos psicológicos, e incluso pueden llegar a solaparse. Aunque los criterios operativos de Jeste y Finkel³⁸ (Tabla 2) han intentado solventar el problema, la bibliografía, sobre todo la anterior a los mismos, se caracteriza por una imprecisión psicopatológica y suscita la pregunta de qué síntomas se tratan en algunos estudios orientados a calibrar la eficacia antipsicótica de los neurolépticos en la demencia. Y la respuesta, seguramente, es que si está indicado el tratamiento farmacológico de esos fenómenos en muchos casos debería llevarse a cabo con medicamentos anticolinesterásicos por derivarse de fallos cognitivos.

Tabla 2. PSICOSIS EN LA DEMENCIA	
<ul style="list-style-type: none">○ Presencia de alucinaciones visuales o auditivas○ Cumple criterios diagnósticos de Demencia Tipo Alzheimer○ Los síntomas psicóticos no anteceden al debut de la demencia○ Duración mínima: un mes, de forma continua o intermitente○ Intensidad suficiente para distorsionar el funcionamiento del paciente○ Exclusión de esquizofrenia u otros trastornos psicóticos○ Exclusión de delirium: la sintomatología psicótica no aparece exclusivamente en el marco de un delirium○ Exclusión de otras posibles causas (medicamentos, enfermedades físicas...)○ Pueden asociarse a:<ul style="list-style-type: none">-Agitación con o sin agresividad verbal o física-Síntomas negativos: apatía inhibición, embotamiento afectivo, amotivación-Depresión	
Jeste y Finkel (38)	

ALTERNATIVAS: LOS ANTIPSICÓTICOS CLÁSICOS

Si los dos NA más conocidos conllevan un riesgo cerebrovascular en la demencia, y si no hay elementos de juicio suficientes con los más recientes, habrá que considerar volver a los Antipsicóticos Clásicos (AC). Los estudios sobre la utilidad de estos productos concluyen que son escasamente efectivos. Un análisis de 20 estudios controlados frente a placebo publicados entre 1954 y 1986 recogía una mejoría del 60% en conductas sintomáticas (excitación, agitación, hostilidad) y alucinaciones, sin apenas repercusión cardiovascular y con efectos

anticolinérgicos o extrapiramidales escasos, destacando que en su gran mayoría no recogían, tal vez por no haber considerado esta variable, un empeoramiento de la función cognitiva³⁹. Sin embargo, no había una gran diferencia entre los AC y el placebo, por lo que se recomendaba un uso conservador de los AC. Otro metaanálisis encontró que entre un tercio y la mitad de los pacientes con psicosis mejoran con tratamiento AC, mientras que una parte sustancial no mejora o incluso empeora al afectarse su rendimiento cognitivo por la sedación inducida por el fármaco o por sus efectos anticolinérgicos. Un trabajo posterior apreció que el uso de neurolépticos en la demencia se asocia a un empeoramiento de la función cognitiva y una aceleración del curso de la enfermedad⁴⁰.

Particularmente ilustrativas en este sentido son las conclusiones de la Cochrane sobre el empleo del haloperidol y la tioridazina en la demencia. Del primero se dice que sólo es eficaz para tratar la agresividad y no otras formas de “agitación”, y a costa de importantes efectos secundarios que aconsejan un uso prudente del producto, nunca rutinario, y siempre reducido en el tiempo⁴¹. De la tioridazina se dice simplemente que únicamente parece eficaz para combatir la ansiedad, por lo que se concluye que paradójicamente no existen datos que avalen su uso generalizado. También se recoge el riesgo que representan sus efectos secundarios⁴².

INDICACIÓN AUTORIZADA Y USO COMPASIVO

Con arreglo a la legislación española (Art. 28 del RD 223/2004, por el que se regulan los Ensayos Clínicos con medicamentos), es uso compasivo “la utilización en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico de medicamentos en investigación, incluidas especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad considere indispensable su utilización”⁴³. El RD establece que para utilizar un medicamento en estas circunstancias será necesario “el CI del paciente o de su representante legal, un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del director del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios”. Otra obligación del médico que emplee un fármaco en una indicación no autorizada será comunicar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios “los resultados del tratamiento, así como las sospechas de reacciones adversas que puedan ser debidas a éste”.

El uso en indicaciones no autorizadas, evidentemente, está a la orden del día, y tiene un sólido fundamento, al menos en Psiquiatría. Independientemente de que un medicamento sea autorizado como antipsicótico, tiene un perfil de actuación que lo puede hacer útil como sedante en otras indicaciones. En otras palabras: la Ley (por influencia de la FDA norteamericana) carga el acento en el uso “nosológico” de los fármacos, pero el prescriptor suele muchas veces

emplearlos con un concepto “dimensional” o “sintomático” que parece razonable y correcto, a pesar de que algunas administraciones sanitarias autonómicas han introducido visados de inspección para limitar el uso de los NA a las indicaciones actualmente autorizadas. Esta cualidad de las fichas técnicas es particularmente aplicable a los productos más recientemente introducidos en el mercado. En cambio, las indicaciones recogidas en las de productos más antiguos o con fichas revisadas hace años son más vagas, amplias, y no siempre refrendadas por amplios estudios clínicos (en el caso de haloperidol, revisado en 1994, se presentan como indicaciones “tratamiento de la ansiedad grave, agitación motora en estados maníacos, delirium tremens, oleadas delirantes, otros trastornos mentales agudos y crónicos, movimientos anormales: tics, tartamudeo y vómitos, hipo persistente”).

No sólo están afectados por el uso compasivo los NA: hasta la recientísima aprobación del uso de la lamotrigina, tan sólo la valproamida contaba con la indicación de trastorno bipolar en su ficha técnica. Ni siquiera el valproico estaba formalmente autorizada en España a pesar de aparecer con profusión en las principales guías sobre tratamiento del trastorno bipolar. Tampoco está formalmente autorizado por la ley ninguno de los otros variopintos usos de alguno de los nuevos anticomiciales, propuestos por los propios fabricantes bajo paraguas como el de la impulsividad como denominador común de toda suerte de trastornos psiquiátricos. En otras palabras, cada vez que se recete en Psiquiatría topiramato, olanzapina como hipnótico o sedante, o venlafaxina en el TOC (usos todos ellos “compasivos” en la actualidad), se deberían realizar los trámites anteriormente descritos, algo que por no ser muy tajantes habrá que decir que *casi* nunca se hace, y algo por lo que en Psiquiatría y hasta la fecha la propia administración (salvo en los visados autonómicos para antipsicóticos) no ha velado.

El actual margo regulatorio introduce un cierto riesgo para los prescriptores “sintomáticos”, cuya actuación, en caso de daño al paciente, dista mucho de estar amparada por las disposiciones legales. Aunque no puede fomentarse ni favorecerse un uso irracional e indiscriminado de los medicamentos, la normativa actual es ajena a la realidad. Como también es ajeno a la lógica que las fichas técnicas de productos antiguos incorporen indicaciones en las que el fármaco no ha demostrado una adecuada efectividad y omitan (como en el caso del haloperidol) importantes secundarismos. Parece necesario que se produzca una adaptación que sobre la base de otras figuras, como el Consentimiento Informado o las guías de práctica clínica, para permitir un uso adecuado, razonable y responsable de los fármacos.

DISCUSIÓN

Es evidente que los Psiquiatras españoles estamos, históricamente, poco acostumbrados al uso de psicofármacos según sus indicaciones autorizadas en la correspondiente ficha técnica.

Para bien o para mal, ha existido una tendencia al uso de psicofármacos de una manera polivalente, especialmente en los pacientes cuya patología se ha mostrado altamente resistente a los fármacos habituales. Baste como ejemplo, el uso de anticonvulsivantes en el trastorno bipolar, o el empleo de éstos fármacos como coadyuvante en las psicosis refractarias o en los trastornos del control de impulsos, etc. Es posible que sea buena la unificación de criterios en el uso de los psicofármacos, aunque puede dudarse de su eficacia pragmática en cuanto al encorsetamiento de los mismos en una especie de camisa de fuerza legal. Salvo casos muy concretos, con los conocimientos actuales de la psicofarmacología y la Psiquiatría en general, cuando se emplea un psicofármaco se hace - en la práctica - buscando un efecto paliativo de los síntomas. Es decir, se utilizan estos fármacos de forma sintomática, resultando ilusoria la creencia de que actúan sobre la etiología de los trastornos psiquiátricos.

Por otro lado, el ensayo primario y el uso polivalente de los psicofármacos en patologías resistentes, han propiciado bastantes grandes avances en la historia de la Psicofarmacología. De otra manera hubiera resultado difícil que, a éstas alturas, hubiésemos usado antidepresivos derivados de los tuberculostáticos, que el mismo litio fuese una opción razonable en el trastorno bipolar, o que la clorpromazina se usase en las psicosis. Y tan cierto es que tanto Kline, como Cade o Delay, no presentaron -en sus descubrimientos- sesudas investigaciones estadísticamente “significativas”, respecto a “placebo” u otros fármacos, como que pocos avances en la terapéutica clínica psiquiátrica se han realizado gracias a la importancia que han tenido en ellos los estudios estadísticos. Y recuérdese que las innovaciones señaladas han sido consideradas como de “revoluciones psiquiátricas”⁴⁴. Sin embargo es cierto, también, que la regulación legal de los fármacos y técnicas psiquiátricas tiene mucho que aportar al buen manejo de los mismos en la práctica cotidiana. En este sentido, por ejemplo, la terapia convulsivante puede ser un buen ejemplo tanto de una innovación espectacular en la terapéutica psiquiátrica, como de un mal uso y abuso de una técnica concreta⁴⁵.

Dos son los aspectos concretos, sobre los que queremos llamar la atención. En primer lugar, la aseveración de la Agencia Española sobre la Olanzapina, respecto a que : “...*los ensayos clínicos realizados en pacientes ancianos con trastornos psicóticos y/o de conducta asociados a demencia no han demostrado eficacia...*”. Probablemente, muchas personas que trabajan en la clínica cotidiana no comparten plenamente esa afirmación. Ciertamente, habría que discutir extensamente lo que se entiende por “eficacia” y no debe dudarse que, en los trabajos a los que se refiere, no habrán existido diferencias “estadísticamente significativas”, pero a juzgar por la frecuente utilización del fármaco, parece que son no muchos los psiquiatras experimentados en la clínica diaria que asegurarían que no han encontrado “eficacia” en el uso de éste fármaco, en los trastornos mencionados. Como se ha señalado con anterioridad y partiendo del apriorismo ineludible de que la Demencia no tiene curación, lo que el prescriptor va buscando -y también los familiares del paciente- es el control de síntomas conductuales o

psicóticos. Y en este sentido y desde esta perspectiva, cuesta estar de acuerdo con la aseveración de la Agencia. Creemos que, al menos en la práctica clínica, tiene similar eficacia el uso de Olanzapina que el de Risperidona, en estos trastornos. Distinto es el aumento de secundarismos como los mencionados y, por supuesto, el incremento de mortalidad. Aunque, a este respecto, cabe indicar que las modificaciones en la ficha técnica de la Olanzapina señalan que “*todos los pacientes tratados con olanzapina y placebo que experimentaron un accidente cerebrovascular tenían factores de riesgo preexistentes...*”; sorprendiéndonos más, aún, el que “*...se identificaron la edad mayor de 75 años y la demencia de tipo vascular/mixta como factores de riesgo para la aparición de acontecimientos adversos cerebrovasculares en asociación con el tratamiento con Olanzapina...*”. Llama la atención que la demencia vascular sea un factor de riesgo en la aparición de accidentes cerebrovasculares. ¿O es el huevo antes que la gallina?. Es decir, ¿Serán los accidentes cerebrovasculares un factor de riesgo para la demencia vascular? ¿O quizás están interrelacionados ambos fenómenos y no sabemos muy bien hasta donde?. Pueden plantearse más preguntas, como por ejemplo: ¿Qué importancia tiene como factor de riesgo para la mortalidad/accidente vascular tener 75 años? ¿Se han controlado, estrictamente, estas variables en los estudios? Y, tras reflexionar sobre lo enunciado, ¿cómo puede asegurarse, entonces, la relevancia del papel de los mencionados antipsicóticos en los efectos adversos señalados?.

Todo esto tiene importancia, a nuestro entender, por las limitaciones a las que nos podemos ver sometidos, en breve, respecto al tratamiento de estos problemas en las demencias. ¿Deberá volverse al Haloperidol y similares como tratamiento de elección, a pesar de sus conocidos efectos secundarios y su dudosa efectividad? ¿Podemos seguir usando otros NA para tratar la demencia con psicosis hasta que aparezcan nuevos datos sobre su efectividad?

Y en cuanto a los TC, ¿pueden emplearse otros psicofármacos? ¿Qué decir de las otrora demonizadas benzodiacepinas?. Es conocido su alto potencial de sedación y nada despreciable riesgo de caídas al suelo en ancianos, al margen de interacciones hepáticas, etc. ¿Y en cuanto a los Tricíclicos? Parecen poco recomendables por el riesgo de cardiotoxicidad, sedación excesiva, hipotensión, etc. Claro, que otros fármacos, como la postulada Trazodona en estos pacientes y patologías, también tiene un alto riesgo de hipotensión, lo que significa un aumento de caídas o eventos peores. Y es evidente que los anticonvulsivantes no proceden, porque su uso en éstas patologías no está “autorizado”... al margen de que el Valproico, probablemente el más utilizado en esta indicación, no parece ser especialmente útil según una revisión preliminar de la Cochrane⁴⁶.

Con estas críticas reflexiones sólo pretendemos incitar a un debate, que entendemos necesario en nuestra práctica clínica habitual. Pero, o asumimos que la práctica de la Medicina conlleva siempre un riesgo y que el riesgo “cero” no existe en ningún aspecto de la existencia

humana, o corremos el riesgo de adoptar una mayor actitud defensiva, ajustándonos de manera estricta a los protocolos, prospectos y similares y acabaremos por una terapéutica nihilista e inútil. Podemos preguntarnos si no es mayor en estos pacientes el riesgo de muerte y/o efectos adversos de una agitación o un cuadro de delirium, o un insomnio / inversión del ritmo de sueño. O si no es más dañino el deterioro que estos cuadros comportan para una persona que padece una enfermedad ya de por sí progresivamente deteriorante.

Insistimos en que, en nuestra opinión, es absurdo concebir el uso de psicofármacos como medicamentos “específicos” para una patología concreta.. No existe, por ejemplo, un medicamento “antiesquizofrénico” (¿tal vez el que más se acerca es la clozapina?). Los timorreguladores son un grupo absolutamente heterogéneo, dentro del cual el único que podría tener características más específicas, al respecto de lo que hablamos, sería el litio. Y los ISRS – o incluso los Tricíclicos- podrían usarse en una amplia gama de patologías. Es decir, la práctica asistencial hace de los psicofármacos unos medicamentos esencialmente “sintomáticos” o –en todo caso– con un valor añadido de producir una cierta profilaxis en la aparición de nuevos episodios de algunos trastornos.

Sin embargo, nuestra legislación establece que usar fármacos fuera de su uso “autorizado” (es decir, “específico”), es un uso “compasivo” de los mismos que obliga a una serie de trámites de más que infrecuente cumplimentación. No pueden obviarse las implicaciones legales, al menos potenciales, que todo ello puede conllevar. Por otro lado, este uso teórico “nosológico” de cada fármaco implica que las compañías farmacéuticas deben diseñar, promover, financiar etc, ensayos clínicos para cada una de las indicaciones a la que aspire ser autorizada. Aunque hay autores que consideran que esto es algo fomentado y perseguido por los propios fabricantes⁴⁷, da la impresión de que, en la práctica y en las condiciones actuales de expirabilidad de las patentes, esta política sólo conduce un gran incremento del gasto y, por ende, del coste final de cada fármaco.

Y dada la cuasi eterna separación de la Psiquiatría con el resto de especialidades médicas, podemos reflexionar sobre el impacto que podría tener en Medicina la no autorización de fármacos como el ácido acetilsalicílico, dados sus riesgos de hemorragias, Síndrome de Reye, úlceras y perforaciones gastrointestinales, etc. O, por ejemplo, de diversas quimioterapias usadas en las neoplasias, ante su riesgo potencial de hepatotoxicidad, pancitopenias, alteración del sistema inmunológico, etc.

Para bien o para mal, vivimos en Psiquiatría una era abiertamente iatroquímica, en la que los medicamentos son la piedra angular de la terapéutica... incluso de la llamada Psiquiatría Ligera. Puesto que parece difícil, en estos momentos, dar un giro a esta situación, deberá modificarse la actual concepción de los psicofármacos como remedios específicos, que además

de ser ilógica, tiene unas implicaciones médico – legales que tal vez no tardemos en experimentar.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Millán Rusillo, T. Nuevos datos de seguridad sobre los antipsicóticos olanzapina y Risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con Psicosis ó Trastornos de Conducta asociados a Demencia. Nota Informativa. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ref. 2004/03. 9 de Marzo de 2004.
- ² Gómez, JC. Zyprexa, Zyprexa Velotab, Zyprexa Polvo para solución inyectable. Carta personalizada a psiquiatras españoles. Laboratorios Lilly. Marzo.2004.
- ³ Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre risperidona. Nota Informativa. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Ref: 2004/04. 10 de mayo de 2004
(http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_risperidona.htm)
- ⁴ Fernández de Mesa M. Información importante de seguridad Risperdal® (risperidona). Carta a los médicos, no personalizada. Janssen-Cilag .Mayo 2004.
- ⁵ Woollorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. CMAJ 2002 167: 1269-1270
- ⁶ Woollorton E. Olanzapine (Zyprexa): increased incidence of cerebrovascular events in dementia trials. CMAJ 2004 170: 1395.
- ⁷ The European Agency for the evaluation of Medicinal Products. EMEA public statement on the safety of olanzapina (zyprexa, zyporexa velotab). Doc. Ref.: EMEA/CPMP/856/04/Final. London: 9 March 2004. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/085604en.pdf>
- ⁸ Ficha técnica de Risperdal en EEUU: <http://www.janssen.com/files/risperdal.pdf>
- ⁹ Herrmann N, Mamdani M, Lanctôt KL. Atypical Antipsychotics and Risk of Cerebrovascular Accidents. Am J Psychiatry 2004 161: 1113-1115 [[Abstract](#)]
(<http://ajpp.psychiatryonline.org/cgi/content/abstract/161/6/1113>)
- ¹⁰ Alzheimer A. On certain peculiar disease of old age. (Versión inglesa por Förstl H y Levy R). Hist Psychiatry 1991; 2: 71-101
- ¹¹ Wragg RE, Jeste DV. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 1989, 146, 577-587
- ¹² Burns A. Psychosis of dementia of the Alzheimer type. En Katona C y Levy R (eds): Delusions and hallucinations in old age. Royal College of Psychiatrists - Gaskell, London, 1992; pp 216-227.
- ¹³ Ballard CG, Saad K, Patel A et al. The prevalence and phenomenology of psychotic symptoms in dementia sufferers. Int J Geriatr Psychiatry 1995; 10: 477-485
- ¹⁴ Kahn RL. The mental health system and the future aged. Gerontologist 1975; 15: 24-31
- ¹⁵ Ballard C, Oyebode F. Psychotic symptoms in patients with dementia. Int J Geriatr Psychiatry 1995; 10: 743-752
- ¹⁶ American Psychiatric Association. **DSM-III-R**: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales; 3ª Edición. Barcelona: Masson, 1983
- ¹⁷ American Psychiatric Association. DSM-III-R: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales; 3ª Edición, revisada. Barcelona: Masson, 1988
- ¹⁸ American Psychiatric Association. DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales; 4ª Edición. Barcelona: Masson, 1995
- ¹⁹ McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology 1984; 34: 939-944
- ²⁰ Deutsch LH, Bylsma W, Rovner BW, Steele L, Folstein MF. Psychosis and physical aggression in probable Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 1991, 148, 1159-1163
- ²¹ Förstl H, Burns A, Levy R, Cairns N. Neuropathological correlates of psychotic phenomena in confirmed Alzheimer's disease. Br J Psychiatry 1994; 165: 53-59
- ²² Berrios GE, Brook P. Delusions and the psychopathology of the elderly with dementia. Acta Psychiatr Scand 1985, 72, 296-301
- ²³ OMS. CIE-10. Madrid: Meditor, 1992
- ²⁴ Förstl H, Burns A, Jacoby R, Levy R. Neuroanatomical correlates of clinical misidentification and misperception in dementia of the Alzheimer type. J Clin Psychiatry 1991; 52: 268-271

-
- ²⁵ Rubin EH, Kinscherf DA. Psychopathology of very mild dementia of the Alzheimer type. *Am J Psychiatry* 1989, 146, 1017-1021
- ²⁶ Berlyne N. Confabulation. *Br J Psychiatry* 1972, 120, 31-39
- ²⁷ Cabaleiro Goas M. Temas Psiquiátricos. Algunas cuestiones psicopatológicas generales. Paz-Montalvo, Madrid, 1966
- ²⁸ Sims ACW. Symptoms in the Mind. An Introduction to Descriptive Psychopathology. Ballière-Tyndall, London, 1988
- ²⁹ Hamilton M. Psicopatología Clínica de Fish. Madrid: EMALSA, 1986
- ³⁰ Roth M, Myers DH. The diagnosis of dementia. *Br J Hosp Med* 1969, 2, 707-717
- ³¹ Delay J., Brion S. - Le syndrome de Korsakoff. Masson, Paris, 1969
- ³² Jeste DS, Wragg RE, Salmon DP, Harris MJ, Thal LJ. Cognitive deficits of Alzheimer's disease patients with and without delusions. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 184-189
- ³³ Berrios GE. Presbyophrenia: Clinical aspects. *Br J Psychiatry* 1985, 147, 76-79
- ³⁴ Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. I: Disorders of thought content. *Br J Psychiatry* 1990, 157, 72-76
- ³⁵ American Psychiatric Association. DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales; 4ª Edición, Texto Revisado. Barcelona: Masson, 2001.
- ³⁶ Mace NL. The management of problem behaviors. En NL Mace (ed): Dementia care patient family and community. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1990; págs 74-112
- ³⁷ Zubenko GS, Rosen J, Sweet RA, Mulsant BH, Rifai AH. Impact of psychiatric hospitalisation on behavioural complications of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 1484-1491
- ³⁸ Jeste DV, Finkel SI. Psychosis of Alzheimer's disease and related dementias. Diagnostic criteria for a distinct syndrome. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2000; Winter.8(1):29-34
- ³⁹ Sunderland T, Silver MA. Neuroleptics in the treatment of dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1988; 3: 79-88
- ⁴⁰ McShane R, Keene J, Gedling K, Fairburn C, Jacoby R, Hope T. Do neuroleptic drugs hasten cognitive decline in dementia? Prospective study with necropsy follow up. *BMJ* 1997; 314: 266-70.
- ⁴¹ Kirchner V, Kelly C A, Harvey RJ. Thioridazine for dementia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd [[Abstract](#)] (<http://www.update-software.com/abstracts/AB002852.htm>)
- ⁴² Kirchner V, Kelly C A, Harvey RJ. Thioridazine for dementia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd [[Abstract](#)]. (<http://www.update-software.com/abstracts/AB000464.htm>)
- ⁴³ Real Decreto 223/2004, por el que se regulan los Ensayos Clínicos con medicamentos. BOE 7 de febrero de 2004
- ⁴⁴ López-Muñoz F y Alamo C. Psicofarmacología: el nacimiento de una nueva disciplina. En: F López-Muñoz y C Alamo, editores. Historia de la Neuropsicofarmacología. Madrid. Ediciones Eurobook S.L. y Servicio de Publicaciones Universidad de Alcalá, 1998; p 191-06.
- ⁴⁵ Rubio G y López-Trabada JR. Historia del tratamiento biológico de los trastornos psiquiátricos, antes de la era psicofarmacológica. En: F López-Muñoz y C Alamo, editores. Historia de la Neuropsicofarmacología. Madrid. Ediciones Eurobook S.L. y Servicio de Publicaciones Universidad de Alcalá, 1998; p 155-90.
- ⁴⁶ Lonergan ET, Cameron M, Luxenberg J. Valproic acideas delirantes for agitation in dementia (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd [[Abstract](#)]. <http://www.update-software.com/abstracts/AB003945.htm>
- ⁴⁷ Shorter E, Tyrer P. Separation of anxiety and depressive disorders: blind alley in psychopharmacology and classification of disease. *BMJ* 2003; 327: 158 - 160.