



ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA

Uso de antipsicóticos en pacientes con demencia

The use of antipsychotics in patients with dementia

Pilar Hereu* y Antonio Vallano

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de Bellvitge, Universidad de Barcelona, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Introducción

La demencia es un síndrome clínico que afecta principalmente a personas mayores de 60 años, la prevalencia aumenta con la edad y se caracteriza por el desarrollo progresivo de un deterioro cognitivo y, frecuentemente, por la aparición de síntomas neuropsiquiátricos que alteran y dificultan las relaciones familiares y las actividades sociales. Los síntomas neuropsiquiátricos de la demencia se presentan como trastornos psicológicos y alteraciones de la conducta, a menudo de resolución espontánea y curso recurrente, que incluyen síntomas psicóticos (delirios, alucinaciones), agitación con o sin agresividad, ansiedad, alteraciones de las emociones y del sueño, y otros. Estos síntomas aparecen hasta en un 50% de los pacientes ancianos con demencia, afectan a su calidad de vida y la de sus familiares y cuidadores, y frecuentemente son el motivo de institucionalización de los pacientes¹.

Se han propuesto distintas estrategias no farmacológicas para el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos de la demencia, principalmente terapias conductuales y cognitivas dirigidas a los pacientes y terapias educativas dirigidas a los cuidadores. Sin embargo, la mayoría de los estudios se han realizado en pacientes con demencia leve o moderada y tienen limitaciones metodológicas. Distintas revisiones sistemáticas indican que no existe suficiente evidencia para hacer unas recomendaciones generales y sugieren una aproximación individualizada del paciente^{2,3}. Entre los tratamientos farmacológicos de los síntomas neuropsiquiátricos de los pacientes con demencia se ha propuesto principalmente la utilización de los fármacos antipsicóticos¹. El porcentaje de pacientes ancianos con demencia y en tratamiento con antipsicóticos es elevado, pero existen diferencias significativas en la prescripción de neurolepticos en función de las características sociodemográficas, la gravedad de la demencia y la comorbilidad de los pacientes⁴. En menor proporción, se utilizan otros psicofármacos, como las benzodiazepinas o los antidepresivos, pero su eficacia en los pacientes con demencia no se ha evaluado (benzodiazepinas) o es incierta (antidepresivos). También se ha evaluado la eficacia de los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa, como la rivastigmina, pero sin éxito⁵.

Eficacia de los antipsicóticos en los pacientes ancianos con demencia

De los fármacos antipsicóticos típicos, el haloperidol es el que dispone de más datos de eficacia. En una revisión sistemática de 5 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la eficacia y la seguridad del haloperidol frente a placebo en los pacientes con demencia y agitación, no se observó una mejora significativa de la agitación, pero se constató una mejora de la agresividad⁶. Los efectos adversos fueron más frecuentes en los pacientes tratados con haloperidol, pero no se documentaron diferencias respecto a la tasa de abandonos del tratamiento.

Los fármacos antipsicóticos atípicos son los que tienen más datos sobre su eficacia en el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos en los pacientes con demencia. Una revisión sistemática de los ensayos clínicos publicados hasta el año 2004, realizada por la Colaboración Cochrane, evaluó la eficacia y la seguridad de los antipsicóticos atípicos por vía oral en los pacientes con demencia⁷. Se seleccionaron los ensayos clínicos aleatorizados, con un diseño de grupos paralelos, enmascarados a doble ciego, con una duración mínima del tratamiento de 6 semanas y que evaluaran los efectos sobre la agitación, agresividad y psicosis de los pacientes. Se incluyó a 16 ensayos clínicos: 5 con risperidona, 3 con olanzapina, 3 con quetiapina y 3 con aripiprazol, uno con risperidona y olanzapina y otro con risperidona, quetiapina y olanzapina. Sólo 10 de estos ensayos clínicos pudieron ser metaanalizados. Los pacientes incluidos fueron mayoritariamente pacientes con enfermedad de Alzheimer, pero algunos estudios incluyeron a pacientes con otros tipos de demencia (demencia vascular o demencia mixta). La edad media de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos fue de 79 a 83 años. La duración del tratamiento fue como máximo de 13 semanas, excepto en un ensayo de 26 semanas de duración. Muchos ensayos clínicos evaluaron la eficacia de los tratamientos antipsicóticos mediante un indicador global de los síntomas neuropsiquiátricos, sin especificar el efecto sobre síntomas concretos como la agitación, la agresividad o los síntomas psicóticos. Los resultados indicaron una elevada respuesta al placebo que fue aproximadamente de un 40%. El tratamiento con risperidona (1-2 mg diarios) se asociaba a una significativa mejoría de los síntomas psicóticos y la agitación con agresividad, pero no mejoraba la agitación sin agresividad de los pacientes tratados. El tratamiento con Olanzapina fue efectiva en el tratamiento de la agitación con

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pHEREU@bellvitgehospital.cat (P. Hereu).

agresividad. No había datos suficientes para evaluar la eficacia de los otros antipsicóticos atípicos. Tampoco se pudo evaluar el efecto de los antipsicóticos atípicos sobre el deterioro cognitivo.

El estudio CATIE-AD, un ensayo clínico de tipo pragmático promovido por el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos, comparó la eficacia y la seguridad del tratamiento con olanzapina, risperidona, quetiapina y placebo durante un máximo de 36 semanas, en 421 pacientes ambulatorios con enfermedad de Alzheimer y síntomas neuropsiquiátricos (alucinaciones, delirio, agitación o agresividad) que limitaban la capacidad funcional del paciente y que, según el criterio del investigador, justificaban el tratamiento con antipsicóticos⁸. La pauta de dosificación del tratamiento podía modificarse según el criterio del médico a lo largo del estudio. La variable primaria principal fue el tiempo hasta interrupción del tratamiento por cualquier causa (falta de eficacia, problemas de toxicidad o tolerabilidad del tratamiento), que era valorada por el paciente, el cuidador y el médico. La variable secundaria principal fue el número de pacientes con una mejoría en una escala clínica global a las 12 semanas. No se documentaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de interrupción del tratamiento por cualquier causa (mediana de 7 semanas con risperidona, 8 con olanzapina, 5 con quetiapina y 8 con placebo). Tampoco se observaron diferencias en la mejoría clínica global de los pacientes. El tiempo hasta la interrupción del tratamiento por falta de eficacia fue mayor con risperidona (26 semanas) y olanzapina (22 semanas) con respecto al placebo (9 semanas). La probabilidad de interrupción del tratamiento por toxicidad o tolerabilidad fue mayor en todos los grupos de tratamiento con antipsicóticos (25% olanzapina, 16% quetiapina y 18% con risperidona) respecto al placebo (5%). Se documentó un mayor riesgo de parkinsonismo y extrapiramidismo, sedación, confusión y, paradójicamente, también de síntomas psicóticos en los pacientes tratados con los fármacos antipsicóticos que en los tratados con placebo. Sin embargo, este ensayo clínico tuvo algunas limitaciones metodológicas reconocidas por los propios autores del estudio, como la posible infradosificación de los fármacos antipsicóticos, especialmente la quetiapina, y la heterogeneidad de los síntomas neuropsiquiátricos que presentaban los pacientes. Además, sólo se incluyó a pacientes ambulatorios y no fueron incluidos los pacientes ingresados en residencias ni en unidades de larga estancia⁹.

También se han evaluado la eficacia y la seguridad de la retirada de los fármacos antipsicóticos en los pacientes ancianos con demencia. El ensayo clínico DARD-AD evaluó la eficacia de la retirada de los antipsicóticos en 128 pacientes con enfermedad de Alzheimer que habían sido tratados con varios fármacos antipsicóticos (tioridacina, haloperidol, clorpromazina, trifluperacina y risperidona) durante los 3 meses anteriores¹⁰. Los pacientes fueron aleatorizados a continuar el tratamiento antipsicótico o recibir placebo durante 12 meses. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la función cognitiva a los 6 meses respecto a valor basal (variable principal), ni tampoco en la frecuencia de los síntomas neuropsiquiátricos (variable secundaria), aunque se observó una mejora de estos síntomas con la continuación del tratamiento en el subgrupo de pacientes con una sintomatología más grave. Sin embargo, este estudio presentó limitaciones metodológicas porque el número de pacientes incluidos fue reducido, una proporción importante de pacientes no inició el tratamiento asignado, y hubo un elevado porcentaje de pérdidas.

Toxicidad de los antipsicóticos en pacientes ancianos con demencia

Los pacientes con demencia tratados con antipsicóticos pueden presentar con frecuencia efectos indeseados anticolinérgicos, hipotensión ortostática, confusión, somnolencia, trastornos extra-

piramidales y otros¹¹. Desde hace tiempo también se conoce el incremento del riesgo de efectos indeseados extrapiramidales graves, que pueden ser mortales, en el subgrupo de los pacientes con demencia y cuerpos de Lewy que son tratados con fármacos antipsicóticos¹². Después de la publicación de los resultados de varios estudios se ha generado una gran controversia sobre la seguridad de los fármacos antipsicóticos en tratamiento de los pacientes con demencia. Los resultados del ensayo clínico CATIE-AD sugirieron que en los pacientes con enfermedad de Alzheimer el riesgo de los efectos adversos asociados al tratamiento con los fármacos antipsicóticos atípicos era superior al posible efecto beneficioso⁸. En una nota informativa del 9 de marzo de 2004, la AEMPS informó sobre el incremento de riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes ancianos con demencia tratados con risperidona u olanzapina¹³. En los ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de risperidona y olanzapina se ha advertido un incremento del riesgo de accidente vascular cerebral de tipo isquémico asociado al uso de estos antipsicóticos^{8,11,14}, aunque se desconoce el tipo de mecanismo subyacente que explicaría este grave efecto indeseado. En una cohorte de más de 32.000 adultos mayores de 65 años con demencia tratados con antipsicóticos no se observaron diferencias en la incidencia de ingresos hospitalarios por accidente vascular cerebral entre los antipsicóticos de primera (típicos) y los de segunda generación (atípicos)¹⁵. Tampoco se observaron diferencias entre los diferentes antipsicóticos atípicos.

En abril de 2005, la Food and Drug Administration informó de que el tratamiento con fármacos antipsicóticos atípicos de los trastornos de la conducta de los pacientes con demencia se asociaba a un aumento de la mortalidad. Un metaanálisis de ensayos clínicos indicó que el tratamiento con fármacos antipsicóticos atípicos se asociaba a un pequeño, pero significativo, incremento de la mortalidad en los pacientes con síntomas conductuales asociados a la demencia¹⁶. En el metaanálisis se incluyeron 15 ensayos clínicos de grupos paralelos controlados con placebo, en los que se evaluaron varios antipsicóticos (aripirazol, clozapina, olanzapina, risperidona y ziprasidona). La duración de los ensayos fue de 10 a 12 semanas. Se analizaron 3.553 pacientes con demencia y síntomas conductuales asociados asignados a un tratamiento antipsicótico y 1.757 asignados a placebo. La publicación incompleta de los resultados impidió analizar las causas de muerte en muchos casos. Hubo más muertes en el grupo asignado a antipsicóticos (un 3,5% en el grupo tratado frente a un 2,3% en el grupo placebo) (*odds ratio* = 1,54 [intervalo de confianza del 95%, 1,06-2,23]). En 2 ensayos clínicos evaluados en este metaanálisis también se incluyó un grupo tratado con haloperidol, y entre estos pacientes el riesgo de muerte fue de magnitud similar al asociado a los antipsicóticos atípicos^{17,18}. Posteriormente, también se constató un aumento de riesgo de mortalidad en los pacientes ancianos con demencia tratados con cualquier clase de fármacos antipsicóticos (típicos o atípicos), utilizados tanto a corto plazo (12 semanas) como a largo plazo (más de 48 meses) y un aumento del riesgo relacionado con la dosis y la duración del tratamiento con fármacos antipsicóticos^{10,19-21}. Por otra parte, en los pacientes con demencia tratados con fármacos antipsicóticos también se ha evaluado el efecto de la retirada del tratamiento en la mortalidad de los pacientes. En el ensayo clínico DARD-AD, ya descrito anteriormente, los pacientes que continuaron el tratamiento con fármacos antipsicóticos tuvieron una mortalidad a los 2 años de seguimiento significativamente mayor que los pacientes a los que se retiró el tratamiento²¹. En conclusión, los resultados de los estudios sugieren un aumento de la morbilidad y de la mortalidad en los pacientes con demencia tratados con los fármacos antipsicóticos, tanto los típicos como los atípicos. El mecanismo de esta asociación entre mortalidad y antipsicóticos no queda muy claro, y podría deberse a un efecto directo de la medicación o a la fisiopatología subyacente a los síntomas neuropsiquiátricos que provocan el uso de estos fármacos.

Recomendaciones de utilización de los fármacos antipsicóticos

Existen distintas guías de práctica clínica con recomendaciones sobre el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos en los pacientes con demencia²²⁻²⁷. Generalmente, las guías recomiendan un abordaje individualizado del tratamiento según las características del paciente. La mayoría de las guías coinciden en recomendar inicialmente intervenciones terapéuticas no farmacológicas informativas o educacionales dirigidas a los familiares o cuidadores, y de estimulación sensorial o interacción social dirigidas a los pacientes. En las guías no se recomienda la utilización de los fármacos antipsicóticos en los pacientes con síntomas leves o moderados. Las guías recomiendan valorar el tratamiento con antipsicóticos solo en los pacientes con síntomas graves persistentes o recurrentes o bien cuando existe un riesgo de daño para el paciente, sus familiares o sus cuidadores y plantean su utilización principalmente para tratar los síntomas psicóticos, la agitación y la agresividad de los pacientes. Las guías coinciden en la necesidad de valorar junto con los familiares o cuidadores los posibles beneficios y riesgos del tratamiento antipsicótico y seleccionar conjuntamente el tratamiento más adecuado. Existen guías que no especifican el tipo de fármaco antipsicótico y proponen la selección del fármaco antipsicótico según el perfil de efectos indeseados del fármaco y las características de los pacientes^{22,24,25}. Sin embargo, otras guías sugieren los fármacos de elección y la risperidona es el fármaco que con más frecuencia se menciona como fármaco de elección para tratar estos síntomas^{26,27}. Existe consenso entre las recomendaciones de las diferentes guías sobre las pautas de utilización de los fármacos antipsicóticos. Se recomienda utilizar la dosis más baja posible durante el menor período necesario y hacer un seguimiento continuado y periódico de la respuesta clínica y de los posibles efectos indeseados del tratamiento cada 3 meses. Las guías recomiendan valorar la posibilidad de reducción de la dosis o la retirada del tratamiento en caso de estabilización o remisión de los síntomas. Se recomienda una suspensión gradual del tratamiento antipsicótico, reduciendo un 50% de la dosis cada dos semanas y finalizar el tratamiento tras 2 semanas de administrar la dosis mínima.

La risperidona es el único fármaco antipsicótico que tiene autorizada en España la indicación del tratamiento sintomático de los cuadros psicóticos y episodios de agresividad severos en pacientes diagnosticados de demencia que no respondan a medidas no farmacológicas y para los que se haya descartado otras etiologías. En una nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) se indicaba que el uso de risperidona estaba restringido solo a las indicaciones establecidas en la ficha técnica y aconsejaba que la duración del tratamiento debía ser lo más corta posible, valorar en cada visita la necesidad de continuar el tratamiento y vigilar más estrechamente a los pacientes con antecedentes de episodios isquémicos cerebrales²⁸. Otros antipsicóticos atípicos, como olanzapina, aripiprazol y quetiapina, no están autorizados en esta indicación y tienen en la ficha técnica una advertencia sobre el riesgo de ictus o aumento de la mortalidad en los pacientes ancianos con demencia. En una nota informativa de la AEMPS se advirtió que el uso de los antipsicóticos clásicos, como el haloperidol, en pacientes ancianos con demencia también se asociaba a un incremento de mortalidad y de trastornos isquémicos cerebrales y que se incorporaba esta información a sus fichas técnicas²⁹.

Conclusión

El tratamiento de las alteraciones psicológicas y del comportamiento en los pacientes con demencia con frecuencia es difícil. El primer paso incluye el tratamiento de las enfermedades inter-

currentes y de los factores ambientales y físicos desencadenantes, y la valoración de intervenciones no farmacológicas. Los fármacos antipsicóticos son ampliamente utilizados en estos pacientes, a pesar de que las pruebas científicas indican que sus efectos beneficiosos son modestos y que se asocian a un riesgo de efectos indeseados graves. Por tanto, se debería valorar la relación beneficio/riesgo del uso de los fármacos antipsicóticos en el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos de los pacientes ancianos con demencia. Según las recomendaciones de las guías de práctica clínica, se podría considerar el uso de estos fármacos en los pacientes con síntomas graves de psicosis, agitación y agresividad en los que existe un riesgo de daño para los pacientes, familiares o cuidadores. Se debería utilizar la mínima dosis posible de los antipsicóticos y durante el menor período posible, hacer un seguimiento continuado y periódico de sus efectos clínicos, y valorar la retirada en caso de estabilización o remisión de los síntomas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- O'Brien J. Antipsychotics for people with dementia. *BMJ*. 2008;337:64-5.
- Ayalon L, Gum AM, Feliciano L, Aréan PA. Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia. *Arch Intern Med*. 2006;166:2182-8.
- Livingston G, Johnston K, Katona C, Paton J, Lyketsos CG. Old Age Task Force of the World Federation of Biological Psychiatry. Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1996-2021.
- Fort F, Formiga F, Robles MJ, Regalado P, Rodríguez D, Barranco E. Alta prevalencia de consumo de neurolepticos en las personas ancianas con demencia. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:101-6.
- Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, et al. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ*. 2005;330:874. doi:10.1136/bmj.38369.459988.8F.
- Loneragan E, Luxenberg J, Colford J, Birks J. Haloperidol para la agitación en la demencia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. N.º: CD002852. DOI: 10.1002/14651858.CD002852.
- Ballard CG, Waite G, Birks J. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. N.º: CD003476. DOI: 10.1002/14651858.CD003476.pub2.
- Schneider LS, Tarió PN, Dagerman KS, Davis SM, Siao JK, Ismail S, et al. Effectiveness of atypical antipsychotics drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006;355:1525-38.
- Regalado PJ, Azpizua P, Pujol J. Psicogeriatría 2006-2007. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2008;43:120-4.
- Ballard C, Margallo-Lana M, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Jacoby R, et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial in dementia patients continuing or stopping neuroleptics (The DART-AD Trial). *Plos Medicine*. 2008;5:587-99.
- Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14:191-210.
- Mckeith I, Fairbairn A, Perry R, Thompson P, Perry E. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ*. 1992;305:673-8.
- Anónimo. 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. Nota informativa de la AEMPS 2004/03, 9 de marzo de 2004. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/olanzapina.htm>.
- Sachetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotics drugs. A systematic review. *Drug Saf*. 2010;33:273-88.
- Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2005;330:445. doi:10.1136/bmj.38330.470486.8F.
- Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia. Meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294:1934-43.
- De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology*. 1999;53:946-55.
- Tariot PN, Schneider LS, Katz IR, Mintzer JE, Street JS. Quetiapine in nursing home residents with Alzheimer's dementia and psychosis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10(2 Suppl 1):93.

19. Rochon PA, Normand SL, Gomes T, Gill SS, Anderson GM, Melo M, et al. Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. *Arch Intern Med.* 2008;168:1090-6.
20. Trifirò G, Verhamme KM, Ziere G, CaPuti AP, CH Stricker BH, Sturkenboom MC. All-cause mortality associated with atypical and typical antipsychotics in demented outpatients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:538-44.
21. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2009;8:151-7.
22. National Institute for Health and Clinical Excellence. Dementia (NICE). A NICE-SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. National Clinical Practice Guideline number 42. Issue date November 2006. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10998/30320/30320.pdf>.
23. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with dementia. 86 A national clinical guideline. February 2006. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign86.pdf>.
24. American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. 2nd ed, Arlington: American Psychiatric; Association (APA); 2007. Disponible en: <http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/PracticePDFs/AlzPG101007.pdf>.
25. Jeste DV, Blazer D, Casey D, Meeks T, Salzman C, Schneider L, et al. ACNP White Paper: Update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology.* 2008;33:957-70.
26. Bpac NZ. Antipsychotics for dementia: an update and remainder. Best Practice Guide. March 2010. Disponible: http://www.bpac.org.nz/magazine/2010/march/docs/bpj26_a4d_pages24-31.pdf.
27. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Poperscu BO, Rektorova I, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2010;17:1236-48, doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03040.x.
28. Anónimo. Risperidona: riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia. Restricción de las condiciones de uso. Nota informativa de la AEMPS 2004/04, 10 de mayo de 2004. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/risperidona.htm>.
29. Anónimo. Antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia. Nota informativa de la AEMPS 2008/19, 28 de noviembre de 2008. Disponible en: <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI.2008-19.antipsicoticos.htm>.