

### **Risperidona y acontecimientos adversos cerebrovasculares en los pacientes ancianos con demencia**

#### **Sr. Director:**

Hemos leído con gran atención el interesante comentario clínico sobre la controversia en el uso de neurolépticos en el anciano con demencia, recientemente publicado en su revista<sup>1</sup>. Como apuntan los autores, a raíz de un análisis procedente de 4 ensayos doble ciego y controlados con placebo<sup>2</sup> se ha sugerido la posible existencia de una asociación entre el tratamiento con risperidona y una mayor incidencia de acontecimientos adversos cerebrovasculares (AACV), tales como accidentes cerebrovasculares (ACV) establecidos y accidentes isquémicos transitorios (AIT), aunque estos estudios (a corto plazo; menos de 12 semanas) no estaban diseñados para evaluar los factores de riesgo previamente existentes para AACV<sup>3,4</sup>, y no en todos ellos se confirmaba esta asociación<sup>5,6</sup>.

Por ello nuestro grupo de trabajo diseñó un estudio multicéntrico con el objetivo de evaluar, en pacientes ancianos con demencia, la posible existencia o no de una asociación entre la toma de risperidona y un mayor riesgo de padecer AACV<sup>7</sup>. Se evaluaron de manera consecutiva 320 pacientes mayores de 64 años con demencia procedentes de 6 centros. Se valoró la existencia de factores de riesgo cardiovascular, de ACV o AIT previo y si los pacientes tomaban algún tipo de tratamiento antiagregante, anticoagulación oral y tratamiento con algún neuroléptico. Se incluyó a los pacientes en el grupo en tratamiento con neuroléptico cuando lo habían tomado al menos durante 15 días consecutivos debido a que era práctica habitual en los pacientes incluidos que la toma de neuroléptico fuese a demanda, según si presentaban o no alteraciones conductuales. La variable principal registrada fue si los pacientes habían tenido algún tipo de ACV o AIT durante el período de seguimiento desde el inicio del control por demencia.

Se trataba de 214 mujeres (67%) y 106 varones con una media de edad de 81,1 (6,8) años. Había transcurrido una media de 31,1 (24) meses desde el momento del diagnóstico de la demencia. Los valores medios de la escala de deterioro global (GDS) de Reisberg eran de 5,3 (1,1). Respecto a los factores de riesgo cardiovascular: 166 pacientes (52%) recibían tratamiento para la hipertensión, 69 pacientes (22%) para la diabetes y 43 pacientes (13%) por algún tipo de dislipemias. Ciento treinta pacientes (41%) tomaban tratamiento antiagregante y 15 pacientes (5%) anticoagulante oral. En un 24% existían antecedentes clínicos de un AACV previo. En 37 pacientes (12%) existía el diagnóstico previo de fibrilación auricular, 11 de ellos en tratamiento con anticoagulantes orales.

Respecto al tratamiento específico para la demencia, 79 pacientes tomaban galantamina, 43 donepezilo, 20 rivastigmina, 25 memantina sola y 15 memantina en asociación con otro inhibidor de la acetilcolinesterasa, mientras que el resto de los pacientes (138) no ingería ningún fármaco. Se había administrado tratamiento con neuroléptico a 191 (60%) pacientes. La mayoría habían tomado tratamiento con risperidona, 168 (53%) pacientes, 10 haloperidol, 6 levomepromazina, 4 olanzapina, 2 quetiapina y tioridacina. La dosis diaria de risperidona era variable, pero estaba entre 0,5-3 mg/24 horas, y el tiempo medio desde el inicio del tratamiento con risperidona era de 10,1 (12) meses.

Seis pacientes tuvieron un nuevo ACV durante el seguimiento (promedio: 20 meses), tres de ellos en el grupo de risperidona y los otros tres en el grupo sin risperidona (dos sin tratamiento neuroléptico y 1 paciente con tioridacina), sin existir diferencias significativas entre ambos grupos ( $p = 1$ ). Cuatro pacientes tuvieron un AIT durante el seguimiento (promedio: 18,4 meses), uno en el grupo de risperidona y tres en el grupo sin risperidona (dos sin tratamiento neuroléptico y un paciente con levomepromazina), diferencia que no era significativa ( $p = 0,34$ ). Globalmente, 10 pacientes tuvieron algún AACV durante el seguimiento (promedio de 19 meses), cuatro en el grupo de la risperidona y seis en el grupo sin risperidona (4 sin tratamiento neuroléptico, uno con tioridacina y otro con levomepromazina), sin existir diferencias significativas ( $p = 0,52$ ). Liperoti et al<sup>6</sup> en un estudio con 1.130 casos y 3.658 controles no ha comprobado ninguna asociación entre risperidona y un mayor riesgo de AACV, datos que apoyarían nuestros resultados. Recientemente, en un estudio con 32.710 pacientes mayores de 64 años, con demencia, se ha encontrado que el riesgo de ACV no es mayor en las personas que toman neurolépticos atípicos que en las que toman neurolépticos típicos<sup>8</sup>.

Al buscar explicaciones que justifiquen esta asociación se ha sugerido, entre otros mecanismos, un posible aumento en la hipotensión ortostática por parte de la risperidona, aunque

no se han observado variaciones posturales de la tensión arterial en los pacientes tratados con risperidona frente a placebo en dos estudios en los que se dispone de estas determinaciones<sup>4,5</sup>. Otra posibilidad sería que la risperidona provocase un aumento del riesgo de enfermedad tromboembólica, aunque en estudios *in vitro* ni la risperidona, ni su metabolito activo produjeron alteraciones de la forma de las plaquetas o su agregación<sup>9,10</sup>. Otras causas realmente muy improbables serían que un aumento de la sedación comportase una cierta deshidratación o que un posible aumento de secreción de prolactina desencadenase una aceleración de la arteriosclerosis.

En definitiva, en nuestro estudio retrospectivo<sup>7</sup> no se ha encontrado ninguna asociación entre la toma de risperidona y el padecer más ACV o AIT. A la espera de estudios de investigación bien diseñados que den una respuesta, actualmente sigue vigente la indicación terapéutica de risperidona en pacientes con demencia para el tratamiento sintomático de cuadros de agresividad graves o síntomas psicóticos graves que no respondan a medias no farmacológicas, en los que se han descartado otras etiologías.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cruz Jentoft AJ, Gil Gregorio P, Altimir Losada S. La reciente controversia sobre el uso de neurolépticos en el anciano con demencia. *Rev Clin Esp.* 2005;205:67-9.
2. Wooltorton E. Risperidone (risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ.* 2002;167:1269-70.
3. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64:134-43.
4. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg LPJ, Eriksson S, et al. A randomized trial of risperidone, placebo and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology.* 1999;52:946-55.
5. Kalz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolito J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. *Risperidone Study Group. J Clin Psychiatry.* 1999;60:107-15.
6. Liperoti R, Gambassi G, Lapane K, Pedone C, Mor V, Bernabei R. Cerebrovascular events among elderly patients treated with conventional or atypical antipsychotics [abstract]. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52 Suppl 1:9A.
7. Formiga F, Fort I, Pérez-Castejón JM, Ruiz D, Duaso E, Riu S. Association between risperidone treatment and cerebrovascular adverse events in elderly patients with dementia. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1446-8.
8. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, 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.
9. De Clerk F, Beetens J, de Chaffoy de Courcelles D, Freyne E, Jansen PA. R 68 070: thromboxane A2 synthetase inhibition and thromboxane A2/prostaglandin endoperoxide receptor blockade combined in one molecule. Biochemical profile *in vitro*. *Thromb Haemost.* 1988;61:35-42.
10. De Clerk F, Xhonneux B, Leysen J, Jansen PA. Evidence for functional 5-HT2 receptor sites on human blood platelets. *Biochem Pharmacol.* 1984;33:2807-11.

F. Formiga, I. Fort, J. M. Pérez-Castejón,  
D. Ruiz, E. Duaso y S. Riu

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari de Bellvitge.  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).