

# La risperidona en el tratamiento de los síntomas psicóticos y trastornos de la conducta en pacientes con demencia

Veiga Fernández, F.\*; Herraiz, M. L.\*\* y el Grupo para el Estudio de la Risperidona en la Demencia<sup>1</sup>

\* Servicio de Geriatría, Complejo Hospitalario Xeral-Calde. Lugo. \*\* Janssen Research Foundation. Madrid.

## RESUMEN

**OBJETIVOS:** Evaluar la eficacia, la dosis óptima y la seguridad de la risperidona en el tratamiento de los síntomas psicóticos y trastornos de conducta de los pacientes con demencia.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** En un estudio abierto, observacional, multicéntrico y prospectivo, se incluyeron un total de 1.047 pacientes con demencia (criterios DSM-IV) con síntomas psicóticos y trastornos de conducta. Una vez considerados elegibles para tratamiento se inició tratamiento con risperidona (dosis media:  $1,24 \pm 0,84$ ). La respuesta terapéutica fue evaluada mediante: Impresión Global Clínica (CGI), Miníexamen Cognoscitivo (MEC), Neuropsychiatric Inventory (NPI), e índice de Barthel, y los efectos secundarios con la subescala UKU para efectos secundarios neurológicos y la declaración espontánea para otros efectos adversos. Los pacientes fueron evaluados a la entrada en el estudio, al mes, a los tres y a los seis meses.

**RESULTADOS:** Reclutados 1.047 pacientes, 1.009 (96,8%) fueron elegidos para tratamiento. Se han perdido 134 durante el seguimiento. El tratamiento con risperidona supuso una mejoría significativa en la puntuación media total de la escala IGC y del NPI desde el primer mes en adelante, así como en cada uno de los síntomas psicóticos, afectivos y de conducta evaluados con el NPI. Las puntuaciones totales del índice de Barthel y del MEC han permanecido estables o mejoraron durante el tratamiento. Los síntomas extrapiramidales (temblor y rigidez) mejoraron significativamente a partir del primer mes en los pacientes que recibían tratamiento neuroléptico antes de entrar en el estudio. La risperidona fue bien tolerada; sólo 11 pacientes (1,1%) suspendieron el tratamiento por causa de efectos secundarios. El 95% no ha tenido efectos adversos, el 5% restante sufrió uno o más efectos secundarios: síntomas extrapiramidales (2,6%) y sedación (1,9%) entre otros.

**CONCLUSIÓN:** La risperidona en dosis bajas es eficaz y bien tolerada en los trastornos de conducta y síntomas psicóticos de la demencia.

## Palabras clave

Demencia. Risperidona. Sintomatología psicótica. Agitación. Trastornos de conducta.

## Risperidone treatment in dementia related behavioural disturbances and psychotic symptoms

<sup>1</sup> Grupo para el Estudio de la Risperidona en la Demencia: Abizanda P, Acosta D, Aguiló A, Ajuriagoechea S, Alamillo I, Albaracín M, Albert I, Alkorta L, Almazán JM, Alonso D, Alsina JM, Alsina JM, Alvear MJ, Andrade J, Anido J, Arbona MA, Arcas L, Ariño S, Arriola E, Aulló E, Ausín L, Ayerdi C, Ballester F, Banatar JS, Barbosa J, Barcalá F, Barcena F, Barrera R, Beltrán A, Benítez MD, Bermúdez JA, Betancor C, Biedma L, Blay E, Borrás B, Borrell J, Boyero I, Brunet J, Bugidos R, Caballero MA, Cabañuz L, Cadiñanos J, Callen C, Camarón JL, Camps AL, Cano JL, Cañadas G, Carbón M, Carceller MA, Cardona A, Carmona J, Carrillo JC, Cartagena J, Cartagena E, Castrillo E, Castro E, Castro J, Catena J, Cavero C, Celaya MA, Celda E, Celadrán M, Charani F, Cielos MJ, Cifuentes R, Collado FJ, Collantes JA, Comet V, Cordeo L, Corral R, Cortés JV, Costizo O, Cots N, Cucullo JM, de Antonio JA, de la Fuente E, de la Maza P, del Coz F, del Rio JA, Delgado G, Díaz FJ, Diaz JM, Domenech JR, Duarte C, Durán JC, Elias A, Enrique MA, Esbri M, Escrivano T, Espejo J, Estañ F, Esteban S, Estivill J, Feijoo E, Fernández JA, Fernández E, Fernández A, Fernández M, Fernández M, Fernández C, Ferreres CF, Fonte L, Formica A, Fortuny N, Francas MA, Francés A, Francés J M, Franco M, Galán JL, Galindo M, Gallego M, Galvá MI, Gamboa B, García MA, García F, García JC, García C, García J, García A, Garriga A, Gasol M, Gasol M, Gastañaga M, Gil J, Gimeno JC, Girón JM, Goikoetxea J, Goirval E, Gómez F, Gómez C, Gómez MT, Gómez C, Gómez A, González A, González JM, González P, González MJ, Gonzalo A, Gracián C, Guerra L, Gutiérrez G, Gutiérrez JR, Gutiérrez V, Hernández JA, Hernández L, Herrera J, Herrera W, Hinojosa J, Idoate FJ, Irizar JM, Irujo JL, Iruretagoyena J, Junyent J, Lachen R, Lázaro

J, Lázaro C, Llamazares O, López M P, López JA, López R, López F, Lorente C, Luengo MA, Luengo C, Luna J, Madero E, Marcos S, Marín JM, Marín B, Martín L, Martín C, Martín S, Martín E, Martínez F, Martínez F, Martínez A, Martínez MC, Martínez PC, Mas F, Maturona N, Mayoral MJ, Medina JC, Mellado L, Melo JB, Méndez-Cabeza M, Merino C, Mesa P, Midón J, Miranda MA, Molina M, Moreno C, Moya JA, Muñoz MT, Navarro C, Nuñez A, Olcoz MT, Ortíz JG, Otermín J, Palacios J, Palma J, Pascual B, Pascual J, Payet A, Pedreira C, Perea M, Perelló M, Pérez A, Pérez I, Pérez JL, Pérez S, Pérez L, Perlado F, Pinilla M, Portales S, Portela DF, Prieto A, Prieto A, Puerta A, Puerta C, Puertas A, Ramón E, Ramos P, Rebordosa J, Riba J, Rivera S, Robledillo R, Roca I, Roca E, Roda AM, Rodríguez G, Rodríguez JP, Rodríguez JA, Rodríguez S, Rodríguez A, Rodríguez C, Rodríguez A, Rojas MA, Roldán R, Román M, Romero R, Ros J, Rovira G, Ruiz F, Ruiz R, Salvador X, Nouelo MB, Sánchez JA, Sanchís JF, Sanchís JJ, Santiago P, Santa E, Santoja J, Santos J, Sanz MC, Sarrias R, Segalés D, Seijó M, Shubbi A, Sierras JF, Solá R, Sureda N, Terrón C, Tobaruela JL, Toboso J, Toril J, Torras A, Torreiro S, Torres B, Trellis J, Trias R, Tuero R, Valiño JL, Valdosera J, Vargas J, Vargas M, Vázquez MC, Velacoracho M, Viñuela F, Yanes A, Zemar GA.

Correspondencia: F. Veiga Fernández. Servicio de Geriatría. Complejo Hospitalario Xeral-Calde. Severo Ochoa, s/n. 27004 Lugo. E-mail: fveiga@segg.org.

Recibido el 31-8-00; aceptado el 29-11-00.

## SUMMARY

**OBJECTIVES:** The study objectives were to assess efficiency, dosage, and safety of risperidone in the treatment of psychotic symptoms and behavioural disturbances of patients with dementia.

**PARTICIPANTS AND METHODS:** In an open label, observational, multicentric, and prospective study, we had included a total of 1009 patients diagnosed of dementia according to DSM-IV, together with psychotic symptoms as well as behavioural disturbances. In those considered for treatment low dose risperidone was initiated (mean dose  $1.24 \pm 0.84$  mg daily). Risperidone treatment was assessed by the Clinical Global Impression (CGI), Miniexamen Cognoscitivo (MEC), Neuropsychiatric Inventory (NPI), Barthel index, UKU subscale for neurological side effects, and spontaneous reports for other adverse events. Patients were evaluated at baseline and in months 1, 3, and 6.

**RESULTS:** Of a total 1047 patients, 1009 (96.8%) were eligible for treatment. A hundred and thirty-four patients (13.3%) dropped out. Risperidone produced a significant improvement in the mean total scores of CGI and NPI scales from month 1 onwards, as well as in each of the psychotic, behavioural and affective symptoms of NPI. The Barthel Index and MEC mean total scores were unchanged or improved at the end of the study vs. baseline. The extrapyramidal symptoms (tremor, rigidity) significantly improved from month one onwards in patients who received treatment with other neuroleptics prior to the start of the study. Risperidone was well tolerated, only 11 patients (1.1%) discontinued treatment due to adverse events. Ninety-five percent of the patients did not suffer any adverse events; the remaining 5% suffered one or more side effects: extrapyramidal symptoms (2.6%), and sedation (1.9%) among others.

**CONCLUSION:** Low dose risperidone is an effective, well tolerated drug in dementia related behavioural disturbances and psychotic symptoms.

## Key words

Dementia. Risperidone. Psychotic symptoms. Agitation. Behavioural disturbances.

## INTRODUCCIÓN

Uno de los grandes problemas asociados a la enfermedad física, neurológica y psiquiátrica en el anciano es la pérdida progresiva del control voluntario de la conducta. Esta característica del enfermar del anciano es sobre todo manifiesta en la demencia, en la cual además del problema cognitivo fundamental aparecen con frecuencia síntomas psiquiátricos (ideas delirantes, alucinaciones, trastornos afectivos...) y alteraciones de la conducta (agitación, agresividad...). Gran parte de los trastornos de la conducta pueden englobarse en el término «agitación», definido por Cohen-Mansfield (1) como «comportamiento verbal o motor no apropiado que no se explica por la necesidad o por el delirium en sí». Los trastornos de la conducta y los síntomas psicóticos, que pueden llegar a afectar al 90% de los pacientes con demencia (2-4), suponen el problema más acuciante para el 75% de los familiares y cuidadores (5), se relacionan con abusos tanto al paciente como al cuidador (6), son un motivo importante de prescripción de fármacos psicotropos, sobre todo en residencias (7), y aumentan la morbilidad y la mortalidad (8). En

definitiva, merman la ya deteriorada calidad de vida de los ancianos con demencia, y son en muchos casos el detonante para la institucionalización.

Su tradicional carácter de síntomas secundarios dentro de la demencia, así como circunstancias éticas y prácticas, les ha apartado del objetivo prioritario de los ensayos clínicos rigurosos (9).

Cuando las medidas no farmacológicas son insuficientes es necesario recurrir al control farmacológico de los síntomas. A pesar de ciertas limitaciones los fármacos mejor documentados en esta situación clínica son los neurolépticos (10). La eficacia de los neurolépticos típicos es real pero modesta, como se desprende de los resultados de algunos metaanálisis (11, 12), viéndose limitada por su alto perfil de efectos secundarios en esta población: anticolinérgicos, sedación, síntomas extrapiramidales (SEP) y discinesia tardía.

La nueva generación de antipsicóticos (neurolépticos atípicos) son al mismo tiempo antagonistas de la dopamina y de la serotonina. Con la misma eficacia antipsicótica tienen un perfil de efectos secundarios más favorable. Uno de ellos, la risperidona, se está utilizando cada vez con más frecuencia para el control de los síntomas psicóticos y las alteraciones de la conducta (13) desde que varios estudios pusieron de manifiesto su potencial para controlar la ideación delirante, la agresividad y la agitación en los pacientes con demencia, y eso con una baja incidencia de SEP y de otros efectos adversos (14-20). En general las dosis utilizadas han sido más bajas que en el tratamiento de la esquizofrenia, pero la dosis óptima aún está por definir (21). El único estudio aleatorizado que ha comparado la risperidona con el placebo para esta indicación en ancianos institucionalizados confirma las anteriores observaciones (22).

Ante la creciente evidencia de la utilidad de la risperidona en el tratamiento de los síntomas psicóticos y trastornos de la conducta en pacientes con demencia hemos planteado el presente estudio con objeto de evaluar la eficacia, la dosis óptima y la seguridad de la risperidona en esta situación clínica.

## MATERIAL Y MÉTODOS

En un estudio abierto, observacional, multicéntrico y prospectivo se incluyeron un total de 1.009 pacientes con demencia (diagnosticados según criterios DSM-IV) y presencia de síntomas psiquiátricos y conductuales que justificasen el tratamiento con neurolépticos. Los objetivos eran: 1) evaluar si la administración de risperidona se asocia con el control de estos síntomas, 2) explorar el intervalo de dosis al que se controlan, y 3) definir la seguridad de risperidona en esta población.

Los pacientes se incluyeron según las directrices para la realización de estudios de farmacovigilancia del Ministerio de Sanidad y Consumo (23): ausencia de eficacia o

intolerancia a la medicación previa y expectativas de beneficio y mejoría con el tratamiento en estudio. El protocolo de estudio fue diseñado de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki.

Constituyeron criterios de exclusión: el delirium, la presencia de enfermedades psiquiátricas (esquizofrenia, depresión mayor...), enfermedades concomitantes graves que desaconsejaban la inclusión en el estudio o interfiriesen en los parámetros en investigación, y el haber sido tratado con risperidona en los seis meses previos al comienzo del estudio. No se incluyeron pacientes con historia de hipersensibilidad manifiesta a los neurolépticos, ni los que cumplían criterios de probable demencia de Cuerpos de Levy. No era imprescindible la presencia de síntomas psicóticos (ideas delirantes o alucinaciones), permitiéndose el ensayo terapéutico en cualquier trastorno de conducta de suficiente entidad en el que hubiese fracasado el tratamiento no farmacológico.

Se han definido como criterios de retirada del estudio: ineffectiva terapéutica, intolerancia a la medicación, utilización concomitante de otros antipsicóticos y cualquier motivo que implice la necesidad de suspender la medicación. Todos los pacientes que han abandonado el estudio han sido documentados.

En los pacientes elegibles para el estudio se inició tratamiento con risperidona a la dosis de 0,5-1 mg/día hasta alcanzar el control de los síntomas, recomendando no utilizar dosis superiores a los 4 mg/día. La dosis podía modificarse de acuerdo con el estado clínico del paciente. Durante el estudio se ha permitido la utilización concomitante de inhibidores de colinesterasa, benzodiacepinas, clometiazol, vasodilatadores y nootropos, inductores del sueño, antidepresivos y fármacos necesarios para enfermedades distintas a la enfermedad objeto del estudio.

Además de la evaluación basal en el momento de la entrada en el estudio, se han realizado controles periódicos a los 1, 3 y 6 meses de comenzado el tratamiento.

Los instrumentos utilizados para valorar la eficacia de la risperidona fueron: la *Impresión Global Clínica* (IGC) (24), el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) (25), y el *Minie-xamen Cognoscitivo* (MEC) (26). La seguridad se evaluó mediante la *subescala UKU* para efectos adversos de tipo neurológico (27), y la comunicación espontánea de cualquier otro efecto adverso. Para determinar la repercusión del tratamiento sobre la capacidad funcional y cognitiva se ha utilizado el índice de Barthel (28) y el MEC respectivamente. La IGC, el NPI, y la subescala UKU se han utilizado en la versión traducida al castellano por los autores.

El análisis estadístico se ha realizado de acuerdo al principio de intención de tratar. Las comparaciones estadísticas para la media de la puntuación total de la ICG y del NPI (basal vs. mes 1º, 3º y 6º) y del índice de Barthel y del MEC (basal vs. 6º mes) se realizaron con el test U de

TABLA I. Características de los pacientes.

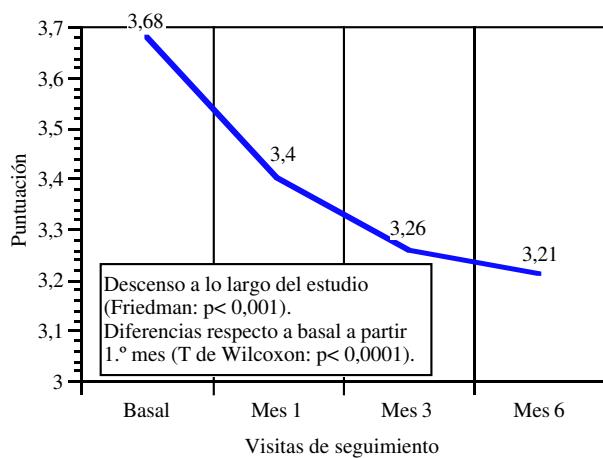
Mujeres/hombres	673 (66,7%)/336 (33,3%)
Edad	79,0 ± 8,3 años
Diagnóstico	
– Enf. de Alzheimer (probable)	452 (44,8%)
– Enf. de Alzheimer ( posible)	83 (8,2%)
– Demencia vascular (probable)	216 (21,4%)
– Demencia vascular ( posible)	62 (6,2%)
– Otras (degenerativas, mixtas)	196 (19,4%)
Tiempo de evolución de la demencia	3,6 ± 3,0 años
Perdidos en el seguimiento	134 (13,3%)

Mann-Whitney. Para detectar diferencias entre porcentajes se utilizó el test de la chi cuadrado de Pearson. Para comparar medias entre datos continuos se ha utilizado el test de la t de Student, o sus equivalentes para datos no paramétricos (test de Wilcoxon y test de la U de Mann-Whitney). Con el test de Friedman analizamos los datos secuenciales, ya que permite detectar ordenamientos no explicables por el azar. En todos los análisis estadísticos utilizamos valores de p con *dos colas*; se han considerado significativos valores de p ≤ 0,05.

## RESULTADOS

Entre enero y julio de 1998 se evaluaron 1.047 pacientes, de los que 1.009 (96,8%) fueron elegidos para tratamiento. Ciento treinta y cuatro pacientes (13,3%) abandonaron el estudio de forma prematura debido a fallecimiento (n= 47; 4,7%), pérdida de seguimiento (n=36; 3,6%), ingreso hospitalario (n= 13; 1,3%), ineffectiva del fármaco (n= 12; 1,2%), intolerancia (n= 11; 1,1%) y otras causas (n= 15; 1,5%).

Las características demográficas de los pacientes que participaron en el estudio se datallan en la tabla I. Tenían una edad media de 79,0 ± 8,3 años. El 66,5% eran mujeres. El 62% vivía en la comunidad, mientras que el 38% estaba institucionalizado. El tiempo de evolución de la enfermedad fue de 3,6 ± 3,0 años. La etiología de la demencia fue principalmente la enfermedad de Alzheimer (EA) (criterios NINCDS-ADRDA), el 44,8% (n= 452) de los casos EA probable, con un adicional 8,2% (n= 83) de EA posible. 216 pacientes (21,4%) cumplían criterios NINDS-AIREN de demencia vascular probable y 62 (6,2%) de DV posible. Los restantes 196 (19,4%) tenían otros tipos de demencia (degeneración frontotemporal, otras demencias degenerativas, demencia mixta...). La demencia era la única enfermedad en sólo el 19,9% (n= 201) de los pacientes, mientras que en los restantes había otra enfermedad concomitante. El 43,9% (n= 443) de los pacientes presentaban dos o más enfermedades concomitantes. Las enfermedades asociadas más frecuentes han sido la hipertensión arterial (22,6%;



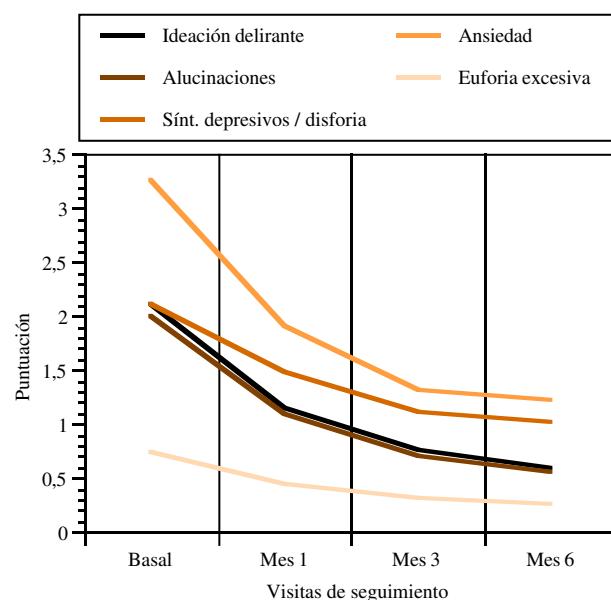
**Figura 1.** Impresión Clínica Global. Puntuaciones totales medias.

n= 228), la diabetes (16%; n= 161), y la insuficiencia cardíaca (15,2%; n= 153).

El 56,1% (n= 566) de los pacientes estaba recibiendo tratamiento farmacológico para el control de estos síntomas antes de entrar en el estudio. Los fármacos más utilizados eran los neurolépticos convencionales, concretamente el haloperidol (30,7%; n= 313) y la tiroidacina (18,7%; n= 189). Los motivos para el cambio del tratamiento han sido: falta de eficacia terapéutica (58,8%), falta de eficacia terapéutica acompañado de mala tolerancia (24,9%) y mala tolerancia (11,6%). Sólo 61 pacientes (6%) recibían tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa.

La dosis media de risperidona utilizada fue  $1,2 \pm 0,84$  mg/día.

El 43,1% (n= 435) de los pacientes permanecieron en monoterapia con risperidona durante todo el período de estudio; 86 (8,5%) requirieron hipnóticos; 85 (8,4%) ansio-

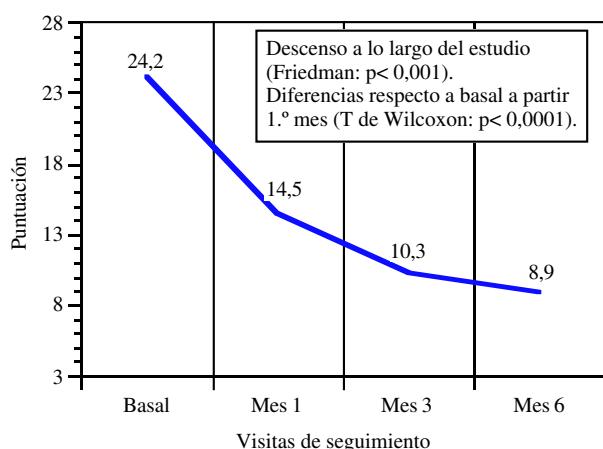


**Figura 3.** Neuropsychiatry Inventory. Puntuaciones medias en síntomas psicóticos y afectivos.

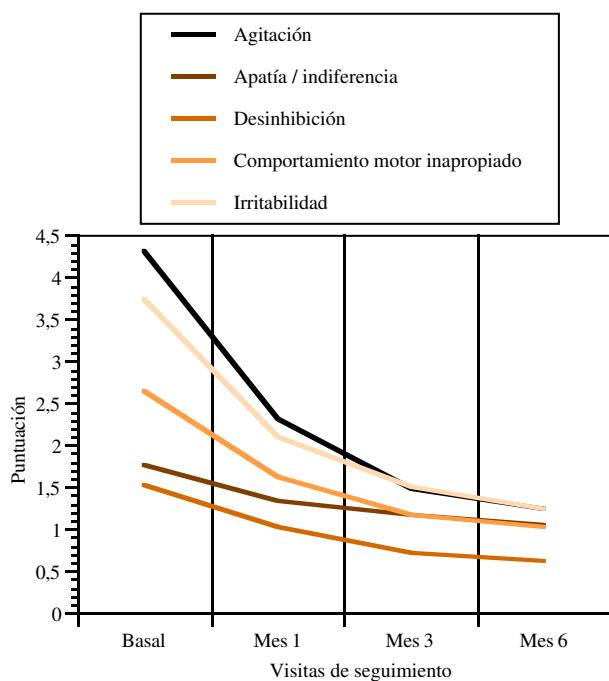
líticos, y 56 (5,6%) antidepresivos. En 17 pacientes (1,6%) se ha iniciado tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa durante el estudio. La mayoría de los pacientes (67,4%; n= 680) recibieron otros tratamientos (vasodilatadores, antihipertensivos, hipoglucemiantes...) para el control de enfermedades asociadas.

Los cambios medios basal vs. final (momento del abandono o a los seis meses de tratamiento) en las puntuaciones totales de las escalas utilizadas para valorar la eficacia de la risperidona, Impresión Clínica Global (ICG) y Neuropsychiatry Inventory (NPI), se muestran en las figuras 1 y 2 respectivamente. Se detectaron mejorías estadísticamente significativas en las dos escalas desde el primer mes de tratamiento. En el análisis individualizado de cada ítem de la escala NPI se detectaron mejorías estadísticamente significativas a partir del primer mes de tratamiento con risperidona en todos los síntomas evaluados: psicóticos, afectivos y de conducta (Figs. 3 y 4). La mejoría más evidente ha correspondido a la agitación (4,33 vs. 1,35; Friedman:  $p < 0,0001$ ), a la irritabilidad (3,75 vs. 1,25; Friedman:  $p < 0,0001$ ) y a la ansiedad (3,27 vs. 1,22; Friedman:  $p < 0,0001$ ). La mejoría sintomática ha sido independiente del tiempo de evolución de la demencia, del tipo de demencia, y manifiesta tanto en los pacientes con o sin tratamiento neuroléptico previo.

Utilizamos el índice de Barthel y el Miníexamen cognitivo (MEC) para evaluar la repercusión sobre las actividades de la vida diaria y sobre la función cognitiva respectivamente. Las puntuaciones totales medias en el índice de Barthel han permanecido estables, observándose incluso una mejoría significativa con respecto a la basal (49,8 vs. 50,5; T de Wilcoxon:  $p = 0,01$ ), así como en las puntuaciones individuales de algunas actividades (traslado



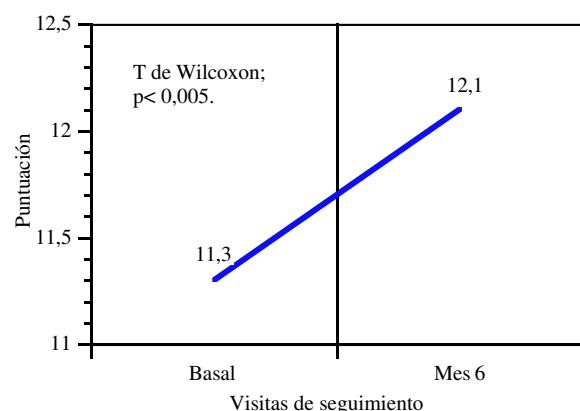
**Figura 2.** Neuropsychiatry Inventory. Puntuación media total.



**Figura 4.** Neuropsychiatry Inventory. Puntuaciones medias en síntomas conductuales.

cama-sillón y arreglarse) (tabla 2). En las restantes actividades (alimentación, lavado, baño, deambulación, deposición, micción, escaleras...) no se detectaron cambios significativos a lo largo de los seis meses de tratamiento. Los cambios basal vs. final en el MMSE se reflejan en la figura 5, observándose una tendencia a la mejoría que resultó significativa (11,3 basal vs. 12,1 final; T de Wilcoxon:  $p < 0,0001$ ).

Los efectos secundarios de tipo extrapiramidal (rigidez y temblor) fueron evaluados mediante la subescala UKU para efectos adversos de tipo neurológico. Se ha detectado una disminución significativa en la severidad de los síntomas extrapiramidales en los pacientes que recibían tratamiento con neurolépticos típicos antes de entrar en el estudio (Fig. 6). No se ha detectado empeoramiento signifi-

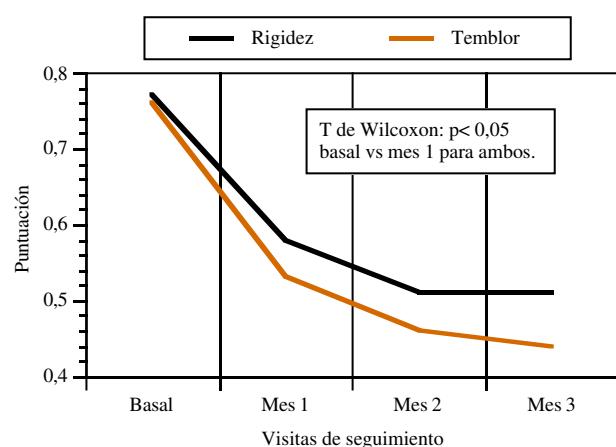


**Figura 5.** Mini Examen Cognitivo. Puntuaciones totales medias.

cativo de los síntomas extrapiramidales a lo largo de los seis meses de estudio en los pacientes sin tratamiento neuroléptico previo.

La risperidona fue un fármaco bien tolerado. De 1.009 pacientes únicamente 11 (1,1%) abandonaron el estudio de forma prematura por intolerancia. Durante los seis meses de tratamiento con risperidona, el 95% de los pacientes no ha sufrido ningún efecto adverso; el 5% restante presentó una o más reacciones adversas. La tabla 3 muestra la incidencia de los efectos adversos notificados espontáneamente: SEP (2,6%; n= 25), sedación (1,9%; n= 18), sialorrea (0,4%; n= 4), insomnio (0,2%; n= 2) e hipotensión (0,2%; n= 2), entre otros.

Cuarenta y siete pacientes han muerto durante el seguimiento. Las causas de muerte han estado relacionadas con enfermedades intercurrentes y en ningún caso han sido consideradas por los investigadores como relacionadas con el tratamiento en estudio. Las dos causas más frecuentes de muerte han sido la insuficiencia car-



**Figura 6.** Subescala UKU para efectos adversos neurológicos. Evolución de los síntomas extrapiramidales.

**TABLA II.** Índice de Barthel. Puntuaciones medias.

	Basal	Final
Total*	49,8	50,4
Arreglarse*	1,20	1,40
Traslado sillón-cama*	9,24	9,48
Escalones	5,21	5,24
Deambulación	10,20	10,29
Retrete	4,41	4,47
Deposición	4,84	4,86
Vestirse	3,83	3,98

\* T de Wilcoxon:  $p < 0,05$  basal vs final.

TABLA III. Efectos adversos más frecuentes.

	<i>nº pacientes</i>	%	Abandonos	%
EPS	25	2,6	4	0,4
Somnolencia	18	1,9	5	0,5
Sialorrea	4	0,4	—	—
Hipotensión	2	0,2	1	0,1
Insomnio	2	0,2	—	—
Otros	17	1,7	4	0,4

díaca (21,3%; n= 10) y la insuficiencia respiratoria (21,3%; n= 10).

## DISCUSIÓN

Presentamos la serie más extensa de la literatura internacional, hasta este momento, de tratamiento con risperidona de los síntomas psiquiátricos y conductuales de la demencia.

La risperidona en dosis relativamente bajas (1,24 mg/día ± 0,84) ha sido eficaz para el control los síntomas psiquiátricos no cognitivos y los trastornos de conducta en pacientes ancianos con demencia de diversa etiología. Se ha observado mejoría significativa tanto de los síntomas psiquiátricos (ideación delirante, alucinaciones, síntomas afectivos) como de los conductuales, principalmente agitación, falta de cooperación, hostilidad, e incluso de la conducta motora sin finalidad, resistente a los tratamientos convencionales (29). En definitiva, y aunque no es posible extraer conclusiones en cuanto a eficacia de un estudio abierto y sin control de placebo, es de trascendencia clínica el que solamente 12 pacientes (1,2%) hayan abandonado el tratamiento por falta de respuesta.

El estudio no nos permite sacar conclusiones definitivas con respecto a si la mejoría de los trastornos de la conducta está en relación con el control de los síntomas psiquiátricos, o si hay un efecto directo sobre el control fisiopatológico de la agitación y la agresividad, o si puede estar mediado por ambos mecanismos. El que la risperidona actúe primordialmente sobre el sistema serotoninérgico (30) de demostrada participación en el comportamiento agresivo (31) nos permite hipotetizar una participación directa sobre las bases biológicas de la agitación. Hemos observado mejoría estadísticamente significativa en los diez ítems de la escala NPI, pero el beneficio ha sido superior en aquellos que miden agitación e irritabilidad que en los que valoran ideación delirante y alucinaciones. En el estudio de Katz (22) el control de la agresión en un subgrupo de pacientes sin síntomas psicóticos también ha sido satisfactorio, lo que apoya dicha hipótesis. En la práctica, sin embargo, es necesario considerar en cada caso la contribución de la psicosis y de la depresión al es-

tado de agitación de los pacientes con demencia (32). El control de la ansiedad es crucial en el manejo del paciente agitado, siendo difícil el diagnóstico diferencial entre agitación y ansiedad en el paciente con demencia (33). En este sentido, la risperidona en dosis bajas se ha mostrado más ansiolítica que sedante en los pacientes de nuestro estudio.

Observamos que la influencia beneficiosa sobre los trastornos de conducta no derivan de efectos secundarios del neuroléptico que le hiciesen actuar como una «contención química» o causar somnolencia, ya que el control de la agitación coincide con una mejoría significativa de la puntuación global del índice de Barthel. En este punto debemos considerar que la mejoría significativa de la puntuación global en el índice de Barthel (49,8 vs. 50,5; p< 0,05) puede no tener una traducción clínica significativa. El análisis de los diferentes ítems del índice de Barthel sugiere mejoría de la función de las extremidades inferiores más que de otras actividades complejas de la vida diaria, por lo que la reducción de los síntomas extrapiramidales en los pacientes tratados previamente con neurolépticos típicos pudiera explicar gran parte de la mejoría funcional, que no puede atribuirse por completo al efecto de la risperidona. No obstante, la ausencia de deterioro funcional es un hallazgo de importancia que disipa la preocupación de muchos clínicos de retrasar el inicio del tratamiento neuroléptico en pacientes dementes con trastornos de conducta por miedo a acelerar el deterioro.

A diferencia de lo que podría esperarse de los neurolépticos típicos, sobre todo aquellos con más actividad anticolinérgica, la situación cognitiva no ha empeorado durante los seis meses de tratamiento, observándose por el contrario una mejoría significativa en la puntuación global del MEC. Otros autores ya habían apuntado una cierta mejoría de la función cognitiva de los pacientes con demencia y síntomas psiquiátricos no cognitivos tratados con risperidona (34); un importante hallazgo, si se llega a confirmar que la aparición de estos síntomas acelera la progresión natural de la demencia. Debemos interpretar con cautela estos datos, ya que la mejoría estadísticamente significativa en la puntuación global del MEC (11,3 vs. 12,1; p< 0,005) es posible que no signifique una mejoría clínica evidente, y por otra parte este instrumento es poco sensible para valorar los dominios cognitivos (memoria de trabajo y función ejecutiva) que han mejorado específicamente con risperidona en la esquizofrenia.

Nuestro estudio incorpora todo tipo de demencias, a excepción de DCL probable, según se ha definido en los criterios de inclusión. Esta heterogeneidad con respecto a la etiología de la demencia, debida a que la selección de los pacientes se ha basado en la presencia de síntomas psiquiátricos y conductuales, por una parte dificulta el extraer conclusiones fisiopatológicas del estudio, pero por otra le acerca más a la realidad cotidiana del tratamiento de los síntomas no cognitivos de los pacientes con cualquier tipo de demencia.

La severidad de la demencia, determinada por el MEC a la entrada en el estudio, es menor en nuestros pacientes, muchos de ellos ambulatorios ( $11,3 \pm 6,6$ ), que en los pacientes institucionalizados de otros estudios (22) ( $6,6 \pm 6,3$ ). Estos resultados confirman la utilidad de la risperidona en estadios no tan avanzados de demencia, en los que hasta ahora apenas se había publicado experiencia clínica. El promedio de duración de la enfermedad de 3,6 años puede parecer corto para una puntuación del MEC relativamente baja, lo que significa retraso en el diagnóstico, ya que el tiempo de evolución ha sido determinado desde el momento del diagnóstico y no inferido de la historia clínica. A pesar de un deterioro considerable muchos son ambulatorios, lo que contrasta con estudios en otras poblaciones donde la institucionalización es precoz.

Podemos confirmar la mejoría significativa de los síntomas en el momento de la primera revisión (al mes de iniciado el tratamiento). De acuerdo con el diseño del estudio (directrices del MSC para estudios de farmacovigilancia) no ha sido posible incluir un período de lavado de los fármacos que se estaban utilizando. Esto es significativo, ya que casi la mitad de los pacientes estaban tratados con un neuroléptico típico, y es posible que parte de la mejoría observada durante el primer mes (el período de seguimiento donde la mejoría ha sido más notable) corresponda al efecto de la retirada del neuroléptico típico. En todos los pacientes en que el tratamiento con risperidona ha sido eficaz se ha mantenido durante todo el período de estudio. Aunque la psicosis y los trastornos de conducta recurren con frecuencia en los pacientes con demencia (35), suelen ser episódicos (2), por lo que es probable que una vez desaparecido el síntoma o grupo de síntomas a tratar pudiese disminuirse la dosis hasta retirar el fármaco, como ya se ha hecho con cierto éxito en algún estudio con neurolépticos típicos (36).

La tolerancia del tratamiento ha sido buena, en consonancia con los resultados de otros estudios (16, 22), y muy superior a la de los que han valorado la seguridad de los neurolépticos típicos y de los fármacos no neurolépticos en situaciones clínicas similares (12, 37-39). Solamente el 1,1% abandonó el estudio por intolerancia, y el 95% no sufrió ningún efecto secundario durante los seis meses de tratamiento. Destacamos que estos índices tan favorables de tolerancia tienen lugar en ancianos frágiles con demencia y amplia pluripatología de base. El efecto adverso más frecuente ha sido la aparición de sintomatología extrapiramidal.

## CONCLUSIONES

Estos resultados indican que la risperidona en dosis bajas es eficaz y segura para el tratamiento de los síntomas psiquiátricos y conductuales asociados a la demencia. Este favorable perfil riesgo-beneficio no debe hacernos pasar por alto una cuidadosa evaluación del paciente demente con agitación y alteraciones de conducta e iniciar

las medidas no farmacológicas oportunas. Cuando sea necesario un tratamiento farmacológico para el control de dichos síntomas, la risperidona en dosis entre 0,5 y 1,5 mg al día es una buena alternativa.

## AGRADECIMIENTOS

Este estudio ha sido financiado parcialmente por la Janssen Research Foundation.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cohen-Mansfield J, Marx M, Werner P. Agitation in elderly persons: An integrative report of findings in a nursing home. *Int Psychogeriatr* 1992; 4:221-40.
- Marin DB, Green CR, Schmeidler J, Harvey PD, Lawlor BA, Ryan TM, et al. Noncognitive disturbances in Alzheimer's disease: frequency, longitudinal course, and relationship to cognitive symptoms. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:1331-8.
- Reisberg B, Kluger A. Assessing the progression of dementia: Diagnostic considerations. En: Salzman C, ed. *Clinical Geriatric Psychopharmacology*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 432-62.
- Jost BC, Grossberg GT. The evolution of psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A natural history study. *J Am Geriatr Soc* 1996;44: 1078-81.
- Rabins PV, Mace HL, Lucas MJ. The impact of dementia in the family. *JAMA* 1982;248:333-5.
- Coine AC, Reichman WE, Berbig LJ. The relationship between dementia and elder abuse. *Am J Psychiatry* 1993;150:643-6.
- Malone ML, Thompson L, Goodwin JS. Aggressive behaviours among the institutionalized elderly. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:853-6.
- Evan LK, Stumpf NE. Tying down the elderly: A review of the literature on physical restraints. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:65-74.
- Olazarán J, Bermejo F. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer: logros y perspectivas. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1998; 33:27-41.
- American Psychiatric Association. Work Group on Alzheimer's Disease and Related Dementias. Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. *Am J Psychiatry* 1997;154(Supl 5):1-39.
- Salzman C. Treatment of agitation in the elderly. En: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: a generation of progress*. New York: Raven Press; 1987. p. 1167-76.
- Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc* 1990;38: 553-63.
- Lasser RA, Sunderland T. Newer psychotropic medication use in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:202-7.
- Lipski PS, Death JW. Risperidone in the treatment of agitated and aggressive patients with dementia. *Aust J Ageing* 1995;13:151-4.
- Jeanblanc W, Davis YB. Risperidone for treating dementia-associated aggression. *Am J Psychiatry* 1995;152:1239.
- Goldberg RJ, Goldberg J. Risperidone for dementia-related disturbed behavior in nursing home residents: a clinical experience. *Int Psychogeriatr* 1997;9:65-8.
- Zarate CA Jr, Baldessarini RJ, Siegel AJ, Makamura A, McDonald J, Muir-Hutchinson LA, et al. Risperidone in the elderly: a pharmacoepidemiologic study. *J Clin Psychiatry* 1997;58:311-7.
- Frenchman IB, Prince T. Clinical experience with risperidone, haloperidol, and thioridazine for dementia-associated behavioral disturbances. *Int Psychogeriatr* 1997;9:431-5.

19. Lavretsky H, Sultzer D. A structured trial of risperidone for the treatment of agitation in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998;6:127-35.
20. Herrmann N, Flvard MF, Flynn M, Ward C, Pabheru K, Campbell B. Risperidone for the treatment of behavioural disturbances in dementia a case series. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:220-3.
21. Kumar V. Use of atypical antipsychotic agents in geriatric patients: A review. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1997;1:15-23.
22. Katz IR, Jeste DV, Mintzer JE, Clyde C, Napolitano J, Brecher M. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioural disturbances associated with dementia: A randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 1999;60:107-15.
23. Directrices para la realización de estudios de farmacovigilancia. Circular nº 18/ 90 de 21 de noviembre de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1990.
24. Guy W. Early Clinical Drug Evaluation (ECDEU). Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised. Rockville: US Dept Health Education and Welfare ADM 76-338. National Institute of Mental Health; 1976.
25. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gombeim J. The neuropsychiatric inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-14.
26. Lobo A. «Screening» de trastornos psíquicos en la práctica médica. Secretariado de publicaciones. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 1984.
27. Lingjaerde O. The UKU side-effects rating scale. Scale for the registration of unwanted effects of psychotropics. Scandinavian Society for Psychopharmacology Committee of Clinical Investigations; 1986.
28. Mahoney FL, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Maryland State Med J* 1965;14:61-5.
29. Stoppe G, Brandt CA, Staedt JH. Behavioural problems associated with dementia: The role of newer antipsychotics. *Drugs Aging* 1999; 14:41-54.
30. Megens AA, Awouters FH, Schotte A, Meert TF, Dugovic C, Niemegeers CJ, Leysen JE. Survey of the pharmacodynamics of the new antipsychotic risperidone. *Psychopharmacology* 1994;114:9-23.
31. Coccaro EF. Central serotonin and impulsive aggression. *Br J Psychiatry* 1989;8:52-62.
32. Kunik ME, Snow-Turek AL, Iqbal N, Molinari VA, Orengo CA, Workman RH, Yudofsky SC. Contribution of psychosis and depression to behavioural disturbances in geropsychiatric inpatients with dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1999;54:157-61.
33. Jeste DV, Eastham JH, Lohr JB, Salzman C. Diagnosis of disordered behavior and psychosis. En: Salzman C, ed. *Clinical Geriatric Psychopharmacology*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 97-105.
34. Jeste DV, Eastham JH, Lohr JB, Salzman C. Treatment of disordered behaviour and psychosis. En: Salzman C, ed. *Clinical Geriatric Psychopharmacology*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 106-49.
35. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, Bravi D, Calvani M, Carta A. Longitudinal assessment of symptoms of depression, agitation, and psychosis in 181 patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1438-43.
36. Bridges-Parlet S, Knopman D, Steffes S. Withdrawal of neuroleptic medications from institutionalized dementia patients: Results of a double-blind, baseline-treatment-controlled pilot study. *J Geriatr Psychiatr Neurol* 1997;10:119-26.
37. Devanand DP, Marder K, Michaels KS, Sackeim HA, Bell K, Sullivan MA, et al. A randomized, placebo-controlled dose-comparison trial of haloperidol for psychosis and disruptive behaviours in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1998;155:1512-20.
38. Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, Cox CA, Pael S, Jakimovich L, Irvine C, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry* 1998;155:54-61.
39. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Berisford MA, Mahler ME. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997;5:60-9.