



Asumindo o Servizo Galego de Saúde as responsabilidades de prescrición e avaliación da farmacoterapia así como o uso racional dos medicamentos e produtos sanitarios, en desenvolvemento do artigo 13 do DECRETO 43/2013, do 21 de febreiro, polo que se establece a estrutura orgánica do Servizo Galego de Saúde, constitúese pola orde Orde do 9 de abril de 2010 a Comisión Autonómica Central de Farmacia e Terapéutica (CACFT), como órgano interno de asesoramento da Consellería de Sanidade, que ten como obxectivo xeral realizar un seguimento da utilización dos recursos farmacoterapéuticos nos centros da rede asistencial do Servizo Galego de Saúde e propoñer estratexias de mellora na xestión eficiente dos recursos canto a calidade, seguridade e eficiencia do seu emprego, e na equidade de acceso a eles.

Segundo recolle o artigo 3 de dita Orde, a CACFT elaborará información obxectiva e independente sobre os medicamentos, produtos sanitarios e dietoterápicos e establecerá recomendacións de emprego comúns para todos os profesionais sanitarios do Servizo Galego de Saúde. Entre as súas funcións está a de elaborar protocolos farmacoterapéuticos e facer un seguimento dos diferentes procedementos de aplicación do Real decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, para dar unha resposta homoxénea no Servizo Galego de Saúde en canto á utilización destes medicamentos.

Para elo, e segundo o artigo 9, a CACFT funcionará en pleno, sen prexuízo de que se poderá acordar a creación de subcomisións ou grupos de traballo para o estudo de temas concretos.

De conformidade dito artigo 9 de dita Orde e en exercicio das súas funcións, a CACFT acorda na reunión do 27 de febreiro de 2019, autorizar a prescrición do medicamento Quetiapina en condicións diferentes ás establecidas na súa ficha técnica, e establecer os criterios excepcionais de uso, no marco do **“Protocolo de utilización de quetiapina para o tratamento das alteracións conductuais asociadas á demencia”** (anexo 1)

Esta resolución é comunicada, nesta data, á Comisión de Farmacia e Terapéutica do seu hospital.

Santiago de Compostela, 20 de maio de 2019

O presidente da Comisión Autonómica Central de Farmacia e Terapéutica



Xerentes das xerencias de Xestión Integrada





PROTOCOLO DE UTILIZACIÓN DE QUETIAPINA PARA O TRATAMENTO DAS ALTERACIÓNS CONDUCTUAIS DA DEMENCIA.

I) ALTERACIÓNS CONDUCTUAIS ASOCIADAS Á DEMENCIA

A demencia é unha síndrome clínica caracterizada por un déficit adquirido en máis dun dominio cognitivo, que representa unha perda respecto ao nivel previo e que reduce de forma significativa a autonomía funcional. A demencia cursa frecuentemente con síntomas conductuais e psicolóxicos (SCPD), tamén denominados síntomas conductuais e emocionais ou síntomas neuropsiquiátricos¹

O grupo asesor da Sociedade Española de Neuroloxía estableceu os seguintes criterios diagnósticos:

I. Alteracións de polo menos dúas das seguintes áreas cognitivas:

- | | |
|---------------------------|----------------------------|
| a. Atención/concentración | e. Praxias |
| b. Linguaxe | f. Funcións visuoespaciais |
| c. Gnosias | g. Funcións executivas |
| d. Memoria | h. Conduta |

II. Estas alteracións deben ser:

- Adquiridas, con deterioro das capacidades previas do paciente, confirmado a través dun informador fiable ou mediante avaliacións sucesivas.
- Obxectivadas na exploración neuropsicolóxica.
- Persistentes durante semanas ou meses e constatadas no paciente con nivel de conciencia normal.

III. Estas alteracións son de intensidade suficiente como para interferir nas actividades habituais do suxeito, incluíndo as ocupacionais e sociais.

IV. As alteracións cursan sen trastorno do nivel de conciencia ata fases terminais, aínda que poden acontecer perturbacións transitorias intercorrentes.

Os **Síntomas Psicolóxicos e Conductuais** das Demencias comprenden unha serie de síntomas relacionados coa alteración da percepción, o contido do pensamento, o ánimo e la conduta que poden presentarse nas persoas afectadas de demencia, e que constitúen parte da expresión da enfermidade¹.





As persoas con demencia poden presentar tres tipos principais de SCPD:

- Trastornos do estado de ánimo (depresión, ansiedade e apatía).
- Axitación (agresividade, irritabilidade, inquietude, gritos e deambular errático).
- Síntomas psicóticos (alucinacións visuais, auditivas e delirios).

O curso máis habitual das demencias é o inicio de síntomas mnésicos, con deterioro na capacidade atencional ou de concentración. Non é infrecuente, que co avance da síndrome (meses/anos) aparezan alteracións **conductuais** que empeoran notablemente o pronóstico e aumentan a carga da enfermidade. Ditas alteracións poden estar en relación con múltiples factores polo que ante o inicio das mesmas o máis importante é descartar que poda estar concorrendo algún proceso subxacente²(infección, retención urinaria, fármacos...).

Causas médicas que poden desencadear un cadro de axitación:

- | | |
|--|--|
| - Presencia de dor | - Deshidratación |
| - Estrinximento | - Descompensación dunha cardiopatía |
| - Infección (principalmente respiratoria o urinaria) | - Descompensación de enfermidade renal crónica |
| - Fame | - Efecto secundario dun medicamento |

En ocasións, a axitación pode prolongarse días ou semanas despois da corrección da causa desencadeante, polo que, nestes casos é necesario ampliar a abordaxe.

Cando nun paciente con demencia moderada-grave orixínase un cadro brusco de axitación con ou sen agresividade e/ou síntomas psicóticos, este pode non estar relacionado directamente coa fisiopatoloxía da enfermidade e deberse a outras causas médicas. Require por tanto non só dun tratamento farmacolóxico específico, senón dun tratamento sobre a causa orgánica subxacente.

Por outra parte, os anciáns con demencia son unha das poboacións de maior risco de presentar efectos secundarios a fármacos, polo que se recomenda realizar unha revisión sistemática da medicación³, buscando:

- Medicamentos que poden orixinar axitación e/ou delirio
- Medicamentos que poden orixinar causa médica (estrinximento, deshidratación, descompensación da insuficiencia cardíaca, enfermidade renal crónica, etc)
- Medicamentos que poden empeorar a función cognitiva





A maior parte das guías clínicas e protocolos para o tratamento dos síntomas psicolóxicos e conductuais nos pacientes con demencia aconsellan como primeira elección os tratamentos non farmacolóxicos. As intervencións non farmacolóxicas están, principalmente, encamiñadas a mellorar o entorno ambiental e evitar cambios innecesarios neste, establecer hábitos nas actividades da vida diaria, medidas de hixiene do sono, estimulación do exercicio físico, terapia ocupacional, terapia de estimulación cognitiva, terapia de estimulación sensorial (musicoterapia), mellorar a comunicación coidador-paciente, etc).²

II) TRATAMENTO FARMACOLÓXICO DAS ALTERACIÓNS CONDUCTUAIS ASOCIADAS Á DEMENCIA

No caso de que estas medidas non farmacolóxicas haxan resultados ineficaces, ou a urxencia e gravidade dos síntomas o requiran, propóñense diferentes alternativas farmacolóxicas en función da intensidade da alteración e da etiología psicopatolóxica da mesma.

Antidepressivos:

A evidencia dispoñible para o tratamento da **depresión na demencia**, especialmente máis alá das 12 semanas, é de calidade variable e non proporciona un forte apoio á eficacia dos antidepressivos⁴. Respecto ao tratamento da **axitación na demencia**, en dous estudos os ISRSs sertralina e citalopram asociáronse con unha redución dos síntomas da axitación en comparación con placebo. Ao parecer os ISRSs e a trazodona toléranse razoablemente ben comparados con placebo, antipsicóticos típicos e antipsicóticos atípicos⁵.

Antipsicóticos:

A evidencia sobre o uso de antipsicóticos para o tratamento das alteracións conductuais asociadas á demencia favorece a risperidona, con niveis de evidencia máis baixos para quetiapina.

Haloperidol, está indicado no tratamento da agresividade persistente e os síntomas psicóticos en pacientes con demencia tipo Alzheimer moderada ou grave e demencia vascular que non responde a tratamentos non farmacolóxicos e cando hai risco de que o paciente se dane a si mesmo ou a outros⁶. Polos seus efectos adversos extrapiramidais e sedación a doses menores que as que se necesitan para reducir a agresividade, e maior risco de mortalidade respecto a os antipsicóticos atípicos neste tipo de pacientes, ten limitado o seu uso a situacións de urxencia (delirium ou axitación moi grave)².





Risperidona está indicado no tratamento a curto prazo (ata 6 semanas) da agresividade persistente que pode aparecer en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a grave que non responden a outras medidas non farmacolóxicas e cando hai un risco de dano para eles mesmos ou para os demais⁷.

A pesar de que **Quetiapina** non dispón da indicación autorizada para o tratamento das alteracións conductuais da demencia e da falta de ensaios clínicos pivotaís que avalen dita indicación, na práctica clínica o uso de quetiapina está estendido debido a un perfil de seguridade máis favorable a doses baixas con respecto a risperidona, caracterizándose por un menor risco de efectos extrapiramidais (a doses < 200 mg), e unha maior somnolencia/ sedación^{8,9}.

Neste contexto fanse as seguintes recomendacións:

1. Para casos leves de axitación podería valorarse iniciar tratamento con ISRS (preferentemente Sertralina)
2. Risperidona considérase que pode ser unha alternativa preferente para o control da axitación con agresividade e/ou síntomas psicóticos en demencia tipo Alzheimer, demencia vascular ou mixta, e demencia frontotemporal/ frontal, polo seu maior nivel de evidencia científica e menor custo.
3. Considérase que Quetiapina é de elección en demencia por corpos de Lewy e demencia asociada a enfermidade de Parkinson, e unha alternativa adecuada a Risperidona en demencia tipo Alzheimer, demencia frontotemporal/ frontal, demencia vascular ou mixta, no tratamento de alteracións conductuais moderadas/ graves e incapacitantes.

Non obstante, debe terse en conta que as guías de práctica clínica e recomendacións actuais^{1,10} para os pacientes con demencia reservan o uso de antipsicóticos para os pacientes nos que se estime que o beneficio sexa maior que o risco, que non responden a medidas non farmacolóxicas e cando hai un risco de dano para eles ou para os demais.

II.1 QUETIAPINA: CRITERIOS EXCEPCIONAIS DE USO EN CONDICIÓNS DIFERENTES ÁS AUTORIZADAS

Considérase adecuado a utilización de quetiapina, como alternativa a outros antipsicóticos con indicación aprobada, no marco do *Real Decreto 1015/2009, do 19 de xuño, polo que se regula a dispoñibilidade de medicamentos en situacións especiais*, para casos estritamente necesarios de pacientes diagnosticados de demencia no que





primen as **alteracións conductuais moderadas/ graves e incapacitantes, que cumpran os seguintes criterios:**

Tratamento dos síntomas psicóticos e/ou agresividade ou axitación moderada/ grave e persistente, en pacientes diagnosticados de demencia (**tipo Enfermidade de Alzheimer, demencia frontotemporal/ frontal, demencia vascular ou mixta, demencia por corpos de Lewy e demencia asociada a enfermidade de Parkinson**) por un facultativo do Sistema Nacional de Salud, nos que os síntomas non remitan coas medidas non farmacolóxicas habituais, e que resulten moi incapacitantes ou poñan en risco ao paciente e/ou aos que o rodean.

II.2 RECOMENDACIÓNS PARA O INICIO E SEGUIMENTO DO TRATAMENTO CON QUETIAPINA:

Cando se administre Quetiapina a un paciente con alteracións conductuais asociadas á demencia deben terse en conta as seguintes consideracións^{2,3}:

1. Antes de iniciar o tratamento debe revisarse que outros medicamentos está a tomar o paciente para evitar posibles interaccións. **No caso de que o paciente tivese prescrito outro antipsicótico deberá evitarse a combinación.**

2. Os antipsicóticos deben iniciarse á dose mínima dispoñible e con un seguimento estreito do paciente co obxectivo de usar a dose mínima eficaz, durante o menor tempo posible e vixiar os posibles efectos adversos (incluída a perda de función cognitiva):

- Iniciar cunha dose de 25 mg preferentemente pola noite, xa que estas alteracións maniféstanse tipicamente a partir das 6 -7 da tarde co descenso da luz solar.
- En caso de non resultar unha dose eficaz, pode axustarse cada 3-4 días en función da clínica (aumentos progresivos de 25 mg, ata chegar a unha dose máxima diaria orientativa de 250 mg).
- A toma será preferentemente nocturna, pero no caso de que as alteracións sexan durante o día pódese repartir en varias tomas.
- Considérase, en xeral, que as formas de liberación prolongada de quetiapina non teñen unha farmacocinética adecuada para o seu uso neste contexto.

3. Reavaliación da dose e a eficacia do tratamento:

- Débese revisar inicialmente o tratamento tras 1 e 2 semanas da prescrición.
- En caso de cambio de dose, convén revisalo cada 2-3 semanas.
- En fase de mantemento aconséllase revisar cada 3 meses ou como máximo cada 6.





4. Reavaliación da necesidade de tratamento e valoración da discontinuación:

Unha revisión Cochrane¹⁰ de 2013 (9 ECAs en pacientes institucionalizados con enfermidade de Alzheimer) concluíu que os pacientes con demencia estabilizados por un mínimo de 3 meses con antipsicóticos para o tratamento dos síntomas conductuais e psicolóxicos da demencia, a retirada gradual do antipsicótico non empeorou os síntomas en comparación a aqueles que continúan tomado neurolépticos. Non se observaron cambios na cognición, mortalidade e calidade de vida. Os datos de seguimento da mortalidade a longo prazo do estudo DART- AD indicaron que a suspensión dos antipsicóticos asociouse cunha redución da mortalidade aos 12, 24 e 36 meses¹¹.

Recomendacións:

- Podería valorarse facer unha proba de discontinuación do tratamento en pacientes con demencia a tratamento antipsicótico fronte a síntomas conductuais, nos que este tratamento leve polo menos 3 meses instaurado e os síntomas estén estabilizados^{2,12} ou, polo contrario, non se observa unha resposta adecuada despois de 2-4 semanas¹¹. Así mesmo, os pacientes que estean sufrindo efectos adversos derivados do tratamento antipsicótico tamén poden beneficiarse dunha redución de dose ou retirada.

- Recoméndase un seguimento estreito do paciente e facer unha retirada lenta e progresiva: reducir un 25% da dose orixinal cada semana, e interromper ao chegar á dose mínima segundo as formas de dosificación dispoñibles.

Os pacientes con síntomas conductuais graves, con doses altas e uso prolongado de antipsicóticos poden necesitar unha redución máis lenta e seguimento estreito, cun plan que saliente o tratamento non farmacolóxico concomitante.

- Se reaparecen os síntomas, recoméndase insistir nas medidas non farmacolóxicas e revisar os factores e medicamentos potencialmente desencadeantes. Sempre se ten a opción de reiniciar o tratamento á menor dose eficaz posible. Se isto ocorre, podemos facer un novo intento de discontinuación máis lento (reducir un 10% da dose cada 1-2 semanas) pasados 3 meses, coa idea de facer, polo menos, 2 intentos en cada paciente¹³.

É importante e necesario que o proceso de suspensión do tratamento sexa pactado e consensuado coa familia e/ou coidadores.

Estas recomendacións de prescrición son extensibles a pacientes anciáns sen demencia e sen antecedentes de enfermidade psiquiátrica aos que se lles prescribe antipsicótico por síndrome confusional agudo.



- 1 Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07
- 2 Ortiz, Luis Agüera, et al. "Documento De la SocieDaD eSpañola De pSicogeriatría Sobre el uSo De antipSicóticoS en perSonaS De eDaD avanzaDa." *Psicogeriatría* 2017; 7 (Supl 1): S1-S37. Disponible en: <https://sepg.es/wp-content/uploads/2016/08/Documento-SEPG-antipsic%C3%B3ticos-PARA-SOCIOS-v01.pdf>
- 3 Gómez-Pavón J, González García. Recomendaciones en la prevención de reacciones adversas a medicamentos en personas mayores con demencia. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2010;45(2):89–96. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-pdf-S0211139X09002868>
- 4 Dudas R, Malouf R, McCleery J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 8. Art. No.: CD003944. DOI: 10.1002/14651858.CD003944.pub2
- 5 Seitz DP, Adunuri N, Gill SS., Gruneir A, Herrmann N, Rochon P. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD008191. DOI: 10.1002/14651858.CD008191.pub2
- 6 Haloperidol. Ficha técnica. AEMPS [INTERNET]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58343/FT_58343.html
- 7 Risperdal. Ficha técnica. AEMPS [INTERNET]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60336/FT_60336.html
- 8 Centre for effective practice Use of Antipsychotics in Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia Discussion Guide: Primary Care Edition/ Closing The Gap Between Evidence And Practice In Healthcare. Centre For Effective Practice/ Closing The Gap Between Evidence And Practice In Healthcare. [Internet]. Centre for effective Practice. Ontario. 2016. Disponible en: https://effectivepractice.org/assets/pdf/bpsd_discussion_guide.pdf
- 9 Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease, *N Engl J Med* 2006; 355: 1525-1538.
- 10 Guía de buena practica clinica en Alzheimer y otras demencias. 2ª edición. Organización Médica Colegial. Ministerio de Sanidad y politica social. 2010.
- 10 Declercq T, Petrovic M. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (3):CD007726
- 11 Ballard C, Hanney ML. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurology.* 2009;8: 151 –157.
- 12 Bjerre LM, Farrell B. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia. Evidence-based clinical practice guideline. *Canadian Family Physician* January 2018, 64 (1) 17-27.
- 11 The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dementia: supporting people with dementia and their carers in health and social care. [Internet]. Londres: NICE; 2016. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg42>.
- 13 Best Practice Advocacy Centre New Zealand. Antipsychotics in dementia: best practice guide. Dunedin, NZ: Best Practice Advocacy Centre New Zealand; 2009