

Abordaje del paciente con enfermedad mental agudamente descompensada

María Carolina González Romero
Compiladora



González Romero, María Carolina, compiladora

Abordaje del paciente con enfermedad mental agudamente descompensada / María Carolina González Romero y otros trece -- 1 edición-- Medellín: UPB. 2023 -- 251 páginas.

ISBN: 978-628-500-092-8 (versión digital)

1. Psiquiatría 2. Trastornos mentales y psiquiátricos 3. Seguridad de los pacientes

CO-MdUPB / spa / RDA / SCDD 21 /

© Camilo Andrés Agudelo Vélez
 © Carmenza A. Ricardo Ramírez
 © Diego Espíndola Fernández
 © José Gabriel Franco Vásquez
 © Juan Diego Corzo Casadiego
 © Marcela Alviz Núñez
 © María Victoria Ocampo Saldarriaga
 © Postgrado en Psiquiatría
 © Editorial Universidad Pontificia Bolivariana
 Vigilada Mineducación

© María Adelaida Posada Uribe
 © María Botero Urrea
 © María Carolina González Romero
 © María Margarita Villa García
 © Natalia Gutiérrez Ochoa
 © Ricardo Antonio Consuegra Peña
 © Yeison Felipe Gutiérrez Vélez

Abordaje del paciente con enfermedad mental agudamente descompensada

ISBN: 978-628-500-092-8 obra digital

Escuela de Ciencias de la Salud

Postgrado en Psiquiatría

Gran Canciller UPB y Arzobispo de Medellín: Mons. Ricardo Tobón Restrepo

Rector General: Padre Diego Marulanda Díaz

Vicerrector Académico: Álvaro Gómez Fernández

Decano Escuela de Ciencias de la Salud: Marco Antonio González Agudelo

Coordinadora (e) editorial: Maricela Gómez Vargas

Compiladora: María Carolina González Romero

Producción: Ana Milena Gómez Correa

Diagramación: María Isabel Arango Franco

Corrección de estilo: Fernando Aquiles Arango Navarro

Imagen portada: Shutterstock ID 310562189

Dirección Editorial:

Editorial Universidad Pontificia Bolivariana, 2023

Correo electrónico: editorial@upb.edu.co

www.upb.edu.co

Telefax: (0057) (4) 354 4565

A.A. 56006 Medellín-Colombia

Radicado: 2253-13-03-23

Prohibida la reproducción total o parcial, en cualquier medio o para cualquier propósito sin la autorización escrita de la Editorial Universidad Pontificia Bolivariana.

Uso racional de psicofármacos en el adulto mayor

María Victoria Ocampo Saldarriaga*


Resumen

Dentro del grupo de medicamentos con mayor formulación, los psicofármacos ocupan los primeros lugares. No son ajenos al estigma que padecen las patologías psiquiátricas y en general todo lo relacionado con la salud mental, sin embargo, son de gran utilidad en múltiples situaciones. No se trata de mirarlos con temor y desprecio, sino más bien de conocer los detalles que implica su formulación a fin de sacar el máximo provecho y evitar consecuencias indeseables. Su uso se da en todas las etapas del ciclo vital, en adultos mayores son utilizados con bastante frecuencia, en ocasiones de una forma incorrecta. El paciente mayor presenta frecuentemente depresión, ansiedad, cuadros de agitación y alteraciones comportamentales secundarios a deterioro cognitivo tipo demencia y delirium. En estos pacientes es necesario siempre descartar un compromiso orgánico previo al diagnóstico psicopatológico, así como intentar el manejo comportamental antes de decidir el uso de psicofármacos. Aspectos como la polimedicación, las patologías orgánicas de base, la posibilidad de interacciones farmacológicas la fragilidad del paciente, deben siempre tenerse en cuenta.

En este capítulo se hace una revisión de los aspectos generales de este grupo medicamentoso, de los cambios propios del envejecimiento que influyen en su tránsito por el organismo y en la posibilidad de mayores efectos secundarios. Se exponen antidepresivos, antipsicóticos,

* Médico-Psiquiatra, especialista en Psiquiatría de Enlace Universidad Pontificia Bolivariana, docente titular Facultad de Medicina Universidad Pontificia Bolivariana.
Correo electrónico: maría.ocampo@upb.edu.co





sedantes, hipnóticos, estabilizadores de ánimo y anti demenciales, resaltando sus indicaciones, mecanismo de acción, efectos secundarios e interacciones medicamentosas, a fin de que el prescriptor posea una información adecuada en el momento que los necesite.

Palabras clave: Psicofármacos; Adulto mayor; Uso racional

1. Introducción

Los psicofármacos son sustancias que modifican el funcionamiento mental y comportamiento por la acción que poseen sobre el sistema nervioso central. Muchos de ellos fueron descubiertos en forma accidental cuando se intentaba comprobar su efecto para una patología y la observación de los pacientes mostraba su utilidad en otra. Esto sucedió con la clorpromazina en 1952 que se intentó inicialmente como sedante y luego fue descubierto su efecto antipsicótico. De ahí en adelante el avance en este campo ha permitido plantear, partiendo de los mecanismos de acción, las teorías neurobiológicas de trastornos como la depresión, esquizofrenia entre otras.

Los trastornos mentales son entidades complejas que requieren tratamiento porque afectan la calidad de vida del individuo y su entorno. Su abordaje integral requiere una mirada desde lo biológico, psicológico y social.

Hay suficiente evidencia de la utilidad de los psicofármacos cuando se administran para las indicaciones correctas y en las dosis adecuadas, sin embargo, su mala utilización y el desconocimiento de sus efectos secundarios puede traer consecuencias graves e incluso fatales.¹

Los pacientes adultos mayores (> 65 años) tienen cambios fisiológicos inherentes al proceso de envejecimiento, lo cual altera el metabolismo de los fármacos. Frecuentemente son polimedicados debido a mayor número de comorbilidades lo que hace necesario evaluar posibles interacciones medicamentosas. Los estudios han mostrado que este grupo de edad recibe mayor cantidad de psicofármacos por lo que es imperativo que los médicos estén familiarizados con el uso adecuado de estos.²

2. Generalidades

La ocurrencia de eventos adversos asociados al cuidado de la salud es una de las diez principales causas de muerte y discapacidad en el mundo.³ Los medicamentos representan el 38% de eventos serios o fatales en ancianos, de los cuales el 28% eran prevenibles.⁴ Se calcula que aproximadamente el 30% de personas mayores de 65 años reciben más de 5 medicamentos de todo tipo, que, si bien tienen una utilidad indudable en la recuperación de la salud, pueden producir consecuencias indeseables.⁵ Un estudio realizado en pacientes hospitalizados, evidenció que las reacciones adversas a medicamentos se aumentaron de 3 % en el grupo de 20 a 29 años, a 25% en pacientes mayores de 85 años, siendo la edad un factor de riesgo importante.⁶

A nivel mundial, los psicofármacos se disputan el segundo y tercer grupo de medicamentos prescritos con mayor frecuencia, solo superado por los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y antihipertensivos. Un estudio cubano encontró mayor prevalencia del consumo psicofármacos en mujeres entre los 60-69 años, con frecuencia automedicados o sugeridos por personal no médico y 38 % presentaron dependencia a benzodiacepinas.⁷

El aumento de la formulación de psicofármacos en adultos mayores, está relacionado con, la mayor esperanza de vida, lo que lleva a más tiempo viviendo con enfermedades, insomnio, soledad, depresión, ansiedad, mayor número de aprobaciones para el uso de medicamentos, pero también mayor prescripción sin indicación.

Al respecto existen posturas contrarias, como la de suspender los psicofármacos en adultos mayores aduciendo que no hacen ningún bien al paciente, contrastando con la posición que plantea que sus beneficios superan los riesgos potenciales. Lo importante es evaluar cada caso en particular y reevaluar periódicamente su utilidad.⁸

3. Farmacocinética de psicofármacos en el adulto mayor

La farmacocinética estudia la manera como un fármaco se moviliza dentro del cuerpo, en otras palabras, es lo que el cuerpo hace con el fármaco.⁹

En general la edad se asocia con concentraciones más altas y variables de los medicamentos. Los estudios sobre farmacocinética en ancianos derivan de los realizados en población general, pues este grupo etario es excluido de las investigaciones.

3.1 Absorción

Durante el envejecimiento en el sistema gastrointestinal puede disminuirse el flujo gastrointestinal y esplácnico, y aunque la absorción de nutrientes puede verse mermada, la absorción de psicofármacos permanece estable. Sin embargo, puede verse alterada por antiácidos y suplementos de fibra.¹⁰

3.2 Distribución

Se incrementa el volumen de distribución por la disminución de la masa muscular y aumento del tejido adiposo, y como los psicofármacos son en gran mayoría liposolubles se prolonga su vida media y la posibilidad de acumulación. Medicamentos hidrosolubles como el litio tendrán volúmenes de distribución más pequeños y tendencia a niveles más altos en sangre, incrementando la posibilidad de efectos adversos. Con la edad hay disminución de la albumina plasmática y aumento de la Alfa1- glicoproteína acida a partir de la enfermedad, lo que lleva a menor capacidad de unión con las proteínas plasmáticas y mayor cantidad de medicamento libre, el cual es farmacológicamente activo, ocurriendo esto principalmente en los fármacos lipofílicos.^{10,11} La permeabilidad de la barrera hematoencefálica aumenta con la edad, permitiendo el paso de sustancias hacia el cerebro.¹⁰

3.3 Metabolismo

Con la edad puede disminuir el tamaño del hígado y el flujo sanguíneo de este órgano. La alteración de la actividad del sistema enzimático de

la CYP no se da de igual forma en todos los individuos. Se considera que su disminución no es proporcional con la edad, sino más bien con factores individuales como la genética. La enzima CYP 2D6 es responsable del 30% de las reacciones de oxidación. Metaboliza antidepresivos tricíclicos (ADT) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), venlafaxina, risperidona, antipsicóticos de primera generación, opiáceos y medicamentos cardiovasculares. Medicamentos como la fluoxetina, la paroxetina, son inhibidores potentes de la enzima.

La CYP 3 A4 realiza el 30-40% de la actividad metabólica hepática y el 70% de la del intestino delgado. Es responsable por el metabolismo de primer paso. Es sustrato de múltiples medicamentos como antidepresivos, antipsicóticos, antiarrítmicos, antifúngicos azólicos, macrólidos, opiáceos, inmunosupresores, antineoplásicos, antiparkinsonianos y esteroides entre otros. La fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, haloperidol, son inhibidores de esta enzima, siendo la fluvoxamina el más potente. Son inductores de su metabolismo la carbamazepina, fenitoína, topiramato, modafinilo, hierba de San Juan.

Toxicidad importante se puede producir cuando se administran medicamentos como terfenadina, midazolam, triazolam (sustratos de la enzima) asociados a inhibidores de esta como el de jugo de toronja, macrólidos, antifúngicos triazólicos, inhibidores de la proteasa.¹⁰

La CYP 1 A, responsable del metabolismo de olanzapina, clozapina, fluvoxamina, es inhibida por vegetales crucíferos, comidas al carbón y cigarrillo.

La fluoxetina y fluvoxamina pueden inhibir la CYP2C9 que metaboliza medicamentos como la warfarina, ibuprofen y fenitoína.¹⁰

3.4 Excreción

Puede alterarse con el deterioro de la función renal que aumenta con la edad y empeora cuando hay comorbilidades del tipo hipertensión arterial y diabetes y uso concomitante de AINES. Esto puede alterar la excreción del litio y metabolitos de psicofármacos como venlafaxina y bupropión.^{10,11}

4. Farmacodinámica de psicofármacos en el adulto mayor

La farmacodinámica estudia la interacción de los fármacos con sus receptores, allí se ejerce el mecanismo de acción y se inicia el efecto terapéutico.⁹

Con el envejecimiento, los mecanismos homeostáticos (regulación ortostática circulatoria, balance hídrico, control postural y termorregulación) son menos activos, lo que puede interferir con la adaptación a los medicamentos. El adulto mayor es más sensible a los efectos de psicofármacos aun a dosis bajas. Algunos riesgos importantes son:

4.1 Aumento de riesgo de caídas y fracturas incluso con ISRS

4.2 Aumento de posibilidad de sangrado con ISRS solos o en combinación con anticoagulantes y aines. La fluoxetina y fluvoxamina interfieren con el metabolismo de la warfarina, reduciendo su eliminación.

4.3 Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética por ISRS, venlafaxina, CBZ.

4.4 Mayor sensibilidad a efectos de antipsicóticos y antidepresivos por disminución de la producción de dopamina y acetilcolina.

4.5 Alteración en el funcionamiento cognitivo y delirium con el uso de medicamentos con propiedades anticolinérgicas.¹¹

5. Psicofármacos

Los psicofármacos se agrupan en antidepresivos, ansiolíticos e hipnóticos, antipsicóticos (típicos y atípicos) estabilizadores de ánimo. La prescripción de este grupo de medicamentos ha tenido un fuerte aumento en los adultos mayores en los últimos años. Un estudio realizado en población mayor por Santos-Pérez en España reportó una prevalencia de consumo en mayores de 65 años en manejo ambulatorio de 30,7%. El mayor consumo fue de ansiolíticos 53%, seguido por antidepresivos con un 33%, antipsicóticos 13%. El consumo en todos los grupos fue

mayor en el sexo femenino. Un 31% de la muestra recibía dos o más psicofármacos.² Es mejor evitar medicamentos con gran poder de inhibición o de inducción del sistema enzimático hepático, se prefieren medicamentos que sean metabolizados por varias vías. Debe convertirse en un práctica rutinaria, consultar posibles interacciones medicamentosas cuando se desconocen o se duda al respecto.¹²

5.1 Antidepresivos

La depresión tiene una prevalencia en ancianos entre 10-15%. Si no se trata se altera la capacidad funcional y cognitiva del paciente, se aumentan las tasas de suicidio y se incrementa la mortalidad por todas las causas, disminuyendo significativamente la calidad de vida y aumentando la probabilidad de institucionalización del paciente. Por sí sola aumenta el riesgo de caídas en relación con alteraciones motoras, inatención, des acondicionamiento físico.¹³

Los antidepresivos se usan también en el tratamiento de trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, cefalea, dolor crónico, insomnio. La selección del antidepresivo depende de las comorbilidades que presente el paciente y del perfil de efectos secundarios del medicamento. Se recomienda iniciar con dosis bajas y titular lentamente.^{12,13}

5.1.1 Antidepresivos tricíclicos: son eficaces en depresión, pero su seguridad es limitada y tienen un importante perfil de efectos adversos. A nivel cardiovascular retardan la conducción auriculo ventricular, incrementando el riesgo de arritmias y muerte súbita, especialmente en pacientes con enfermedad coronaria. Por su efecto anticolinérgico producen boca seca, constipación, retención urinaria, empeoramiento de síntomas cognitivos en pacientes con demencia y pueden generar delirium.^{10,14} No se recomienda su uso en ancianos.

5.1.2 Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Es la primera línea de tratamiento para depresión en jóvenes y adultos mayores. Los miembros de este grupo (fluoxetina, serotonina, escitalopram, citalopram, fluvoxamina, paroxetina) son equivalentes en eficacia. Su escogencia depende de las comorbilidades que presente el paciente y del perfil de efectos adversos. Los más comunes son molestias gastrointestinales, náuseas, inapetencia, insomnio, disfunción sexual y



síntomas de activación e inquietud al inicio del tratamiento. Frenan la recaptación de serotonina a nivel plaquetario, alterando la función de coagulación de estas células, lo que podría favorecer sangrado a nivel gastrointestinal y en el postoperatorio entre otros. Su asociación con AINES puede potenciar este efecto.^{10,14}

En el Sistema Nervioso Central (SNC) pueden producir temblor y efectos extrapiramidales por la inhibición que hacen de la liberación de dopamina en el circuito nigro-estriado. Este efecto limita su uso en pacientes con enfermedad de Parkinson.¹² En general tienen poco efecto sedante, excepto paroxetina y fluvoxamina. La sedación es indeseable en el anciano, pues altera su calidad de vida y favorece las caídas. Un 25% de adultos mayores que toman este grupo de medicamentos pueden presentar hiponatremia y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD) con síntomas como enlentecimiento motor, bradipsiquia, delirium. El riesgo de este síndrome aumenta con uso de diuréticos tiazídicos, sodio basal bajo, sexo femenino y presencia de enfermedades crónicas.^{12,14}

A nivel cardiovascular se consideran seguros, excepto citalopram y escitalopram que prolongan el intervalo QT por lo que no se recomiendan dosis mayores de 10 mgs día en pacientes ancianos.^{14,15}

En general no producen aumento de peso excepto paroxetina. No deben asociarse a inhibidores de la monoamino oxidasa A o B como selegilina, rasagilina o el antibiótico Linezolid porque pueden producir síndrome serotoninérgico, una reacción grave producida por aumento de la actividad de la serotonina en SNC, asociada a formulación de medicamentos que tienen su acción sobre este neurotransmisor. Produce síntomas como temblor, hiperreflexia, mioclonías, clonus, trismos, rigidez (poco frecuente) síntomas disautonómicos, diarrea, náuseas, vómito, inquietud, ansiedad, delirium, hipertermia entre otros, requiriendo la suspensión inmediata de los medicamentos responsables y el manejo sintomático de las complicaciones descritas.¹²

La retirada de ISRS debe hacerse lento porque puede producir un síndrome de discontinuación.

5.1.3 Antidepresivos duales

5.1.3.1 Venlafaxina a dosis bajas tiene acción serotoninérgica y en dosis mayores de 150 mgs día predomina su acción noradrenérgica. En po-

blación general, se ha descrito aumento de la frecuencia cardiaca en 3 latidos por minuto y elevación de la presión arterial en dosis mayores a 225 mgs día. Dosis usual en población adulta está entre 75-300 mgs.¹⁵ Estudios recientes realizados en población adulta mayor sana han mostrado que la hipotensión ortostática, es el efecto más común en este grupo de edad y que la hipertensión asociada a este medicamento es baja. Tampoco se encontró prolongación del intervalo QT ni otras alteraciones electrocardiográficas.¹⁶

5.1.3.2 Desvenlafaxina es otro antidepresivo dual, metabolito activo de la venlafaxina, tiene un metabolismo menos directo por la CYP 2D6 por lo cual puede ser mejor tolerada que la venlafaxina. Pocos estudios en población mayor, pero en términos generales deben tenerse las mismas precauciones que con la venlafaxina.¹⁶ Dosis habituales en población general adulta 50- 100 mgs día.

5.1.3.3 Duloxetina tiene usos aprobados para depresión, trastorno de ansiedad generalizada, neuropatía diabética y fibromialgia. A dosis altas inhibe la 2D6 y 2B6, interfiriendo con el metabolismo de opiáceos y bupropión. Sus acciones sobre frecuencia cardiaca y presión arterial son más débiles que las de venlafaxina, pero podría ocasionar hipotensión ortostática y caídas en ancianos o en pacientes de riesgo.^{16,17} Estudios en pacientes con neuropatía diabética y con enfermedad cardiovascular lo han reportado seguro a nivel cardiaco. En manejo de dolor pueden utilizarse 30 mgs por día, la dosis antidepresiva en adultos es de 60-120 mgs día.

5.2 Antidepresivos atípicos

5.2.1 Mirtazapina: este medicamento aumenta la transmisión noradrenérgica (por antagonismo central de los receptores alfa 2) y serotoninérgica (por bloqueo de los receptores 5HT2 y 5HT3.) Tiene propiedades antihistamínicas por lo que produce aumento del apetito y sueño, efecto que aparece desde el inicio de la medicación. Tiene propiedades antieméticas y produce aumento de peso.¹² No afecta el metabolismo de otros medicamentos. Se inicia en dosis de 7.5-15 mgs en la noche hasta 30 mgs. Estudios en pacientes con depresión post infarto no han reportado eventos adversos a nivel cardiovascular, pero algunos han planteado la posibilidad de hipotensión ortostática como explicación al mareo que en ocasiones produce.^{16,18}



5.2.2 Bupropion: uso aprobado en depresión y dependencia al tabaco. Es inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina. Es un potente inhibidor de la CYP D6 por lo que podría aumentar los niveles plasmáticos de la beta bloqueadores que son metabolizados por esta enzima.¹⁵ En dosis altas aumenta el riesgo de presentar convulsiones. Disminuye el apetito y afecta poco la función sexual. No es útil en el manejo de la ansiedad ni es favorable en pacientes que presenten insomnio severo. Un estudio realizado en pacientes con promedio de edad de 69 años que padecían depresión y enfermedad cardiaca, mostró aumento leve de la presión arterial sistólica (5 mmsHg) y diastólica (3 mmHg) en posición supina, con caída ortostática de la presión arterial de 4 mmHg.¹⁹ Otros estudios no han mostrado estos hallazgos en población mayor y en términos generales se considera seguro. Evitar utilizar dosis mayores de 300mgs día.¹⁶

5.2.3 Agomelatina: es un agonista de receptores M1 y M2 de melatonina y un antagonista de receptor serotoninérgico 5HT2C. Se plantea que mejora la depresión a través de la modulación del ritmo circadiano. Los pocos estudios en adultos mayores han reportado seguridad a nivel cardiovascular en pacientes hasta de 75 años. Después de esa edad se desaconseja su uso. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o si se triplican los niveles de transaminasas hepáticas. Estas se deben medir periódicamente durante el tratamiento.¹⁶

5.2.4 Ketamina y esketamina: tienen algunos estudios en población mayor de 65 años donde se ha encontrado aumento transitorio de la presión arterial sistólica y diastólica durante la infusión. No sería aconsejable su uso en pacientes hipertensos no controlados y con enfermedad cardiovascular. La esketamina nasal aprobada por la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), en el tratamiento de depresión refractaria está contraindicada en pacientes con, aneurismas, malformaciones arteriovenosas o historia de sangrado en SNC.¹⁶

5.2.5 Trazodona: es un inhibidor de la recaptación de 5HT. Como anti-depresivo requiere dosis >150mgs/día. Habitualmente su efecto sedante se utiliza como hipnótico a dosis de 25 hasta 200 mgs al acostarse. Puede producir hipotensión ortostática aumentando el riesgo de caídas en pacientes ancianos. Puede además mejorar la agitación y ansiedad.

Carece de efectos anticolinérgicos. Puede producir priapismo en 1 de cada 6000 pacientes aun a bajas dosis.¹⁰

6. Antipsicóticos

Son medicamentos indicados en el tratamiento de las psicosis, trastornos del estado de ánimo en combinación con estabilizadores, agitación y comportamiento violento, delirium, psicosis asociada a demencia, antieméticos, hipo, coadyuvantes en el manejo de dolor.²⁰ A mayor edad, mayor sensibilidad a sus efectos secundarios, por prolongación de la vida media del medicamento.

Se dividen en típicos de baja potencia (clorpromazina, levomepromazina) y de alta potencia (haloperidol, flufenazina). Son los más antiguos y ejercen su mecanismo de acción por antagonismo de los receptores de dopamina D2. También por la inhibición de estas vías dopaminérgicas a nivel central, se producen sus efectos secundarios más frecuentes: acatisia, distonía, extrapiramidalismo, hiperprolactinemia. La disquinesia tardía es más frecuente en ancianos que los reciben en forma continua 25% vs 5 % en pacientes jóvenes.²¹ Pueden producir otros efectos como: hipotensión ortostática, sedación y efectos anticolinérgicos por acción a nivel de receptores alfa adrenérgicos, histaminérgicos y muscarínicos. Se metabolizan a nivel hepático por la enzima CYP 2D6 y 3A4.

A partir de los años noventa se desarrollaron los antipsicóticos atípicos, también llamados de segunda generación, que, si bien tienen menos efectos a nivel extrapiramidal, pueden producir alteraciones metabólicas importantes entre otros efectos. Su mecanismo de acción es mediante el antagonismo de receptor 5HT2A y bloqueo de receptores D2 dopaminérgicos a los cuales se unen fugazmente, produciendo el efecto antipsicótico, pero sin producir los efectos adversos.

Son representantes de este grupo clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, amisulpride, lurasidona.²⁰

Algunas consideraciones importantes relacionadas con los antipsicóticos son:

6.1 Hipotensión ortostática: producida por los típicos de baja potencia como la levomepromazina. También por clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona.

6.2 Mayor sensibilidad a efectos extrapiramidales producidos por los antipsicóticos típicos, relacionado con degeneración de neuronas dopamínicas. Se presentan en más del 50% de pacientes mayores de 60 años que los reciben, por lo que se recomienda el uso de dosis menores.

6.3 Sedación es frecuente en antipsicóticos típicos de baja potencia por lo que se usan como inductores del sueño. Esta sedación puede aumentar el riesgo de caídas.

6.4 Efectos anticolinérgicos cuando se usan típicos de baja potencia y clozapina, lo cual puede favorecer la aparición de delirium o el empeoramiento de los síntomas demenciales.

6.5 Pacientes ancianos en tratamiento con antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina, quetiapina) deben tener medición de niveles de glucosa en sangre, por riesgo de diabetes de Novo e incluso cetoacidosis diabética.

6.6 Pueden limitar la movilidad y favorecer cuadros de trombosis venosa en pacientes con demencia.

6.7 Agregar fluoxetina a pacientes tomando antipsicóticos típicos y risperidona puede llevar a aumentar los niveles del antipsicótico.

Ningún antipsicótico ha sido aprobado por la FDA para tratar agitación en pacientes con demencia. En Alemania está aprobada la risperidona. Se estima una prevalencia de 45 % de uso de estos medicamentos en personas mayores de 65 años, especialmente en el grupo de pacientes con demencia y delirium. Incidencia de demencia es de 2-5 % en > de 60 años y de 15-40% en mayores de 85 años.^{10,22}

6.8 Eventos adversos: el aumento de la mortalidad en pacientes ancianos y en especial de los que sufren demencia y que reciben antipsicóticos típicos o atípicos podría estar relacionado con los siguientes eventos adversos:


Hay un aumento del riesgo de neumonía debido al bloqueo de receptores D2, colinérgicos e histaminérgicos que llevan a dificultades en la deglución, en la consistencia de las secreciones y sedación. La disquinesia tardía está especialmente asociada a riesgo de neumonía.¹⁰

La prolongación del intervalo QT, efecto en el que han sido implicados los típicos, especialmente el haloperidol cuando se utiliza por vía venosa (no aprobada por la FDA, pero utilizada frecuentemente en la práctica clínica diaria) y prácticamente todos los atípicos. En este grupo la ziprasidona es la que más lo prolonga y el que menos es el aripiprazol.²³ Olanzapina, quetiapina y risperidona son difíciles de estratificar en cuanto a este efecto. Un estudio realizado por Huybrechts *et al.* en 75.000 pacientes residentes en hogares y que recibían antipsicóticos reportó mayor incremento del riesgo de mortalidad con haloperidol OR de 2.7 vs quetiapina OR de 0.81. Risperidona y olanzapina tuvieron riesgo intermedio.²⁴

Es importante resaltar que hay factores de riesgo para la prolongación del QT como: sexo femenino en edad reproductiva, consumo de sustancias ilícitas, bradicardia, extrasístoles ventriculares, hipomagnesemia, hipocalcemia, prolongación congénita, metadona, antibióticos. Mas del 85% de casos descritos de prolongación del QT con antipsicóticos tienen dos o más factores de riesgo.²³ Cuando hay más de un factor de riesgo debe hacer electrocardiograma (ekg) basal y seguimiento. También en caso de uso de haloperidol intravenoso especialmente en dosis altas.

Los pacientes con demencia presentan frecuentemente alteraciones comportamentales como apatía, irritabilidad, depresión, deambulación, gritos agitación (50% de pacientes con enfermedad de Alzheimer) Pueden ocurrir episodios de ira y comportamiento violento cuando lo que se les exige excede sus capacidades cognitivas. La evaluación de la psicopatología debe hacerse luego de que condiciones médicas tipo infección urinaria, deshidratación, desbalance hidroelectrolítico han sido descartadas.

Los síntomas como alucinaciones (visuales y auditivas) se presentan en 5-15 % de pacientes con demencia. Pueden presentar también delirios poco sistematizados de tipo paranoide. Estos síntomas son por lo general intermitentes por lo que no requieren uso continuado de antipsicóticos. Estudios de uso de antipsicóticos controlados con placebo muestran superioridad de estos en el tratamiento de las psicosis y



alteraciones comportamentales de los pacientes con demencia.²⁵ La risperidona fue asociada inicialmente a mayor riesgo de accidente cerebrovascular e isquemia cerebral transitoria en pacientes ancianos con demencia.²⁶ Posteriormente antipsicóticos típicos y atípicos fueron implicados en este tipo de riesgo y la FDA incluyó una advertencia para su uso en este grupo de pacientes.²⁷ La decisión de iniciar el tratamiento será sopesando riesgo beneficio y según condición clínica del paciente.

A continuación, se relatan datos importantes con relación a estos medicamentos.

6.8.1 La clozapina no se recomienda en ancianos.

6.8.2 Haloperidol a dosis de 2-3 mgs tiene pocos efectos extrapiramidales.

6.8.3 Risperidona, iniciar con 0,5 mgs diarios e incrementar cada semana hasta 2 mgs, dosis mayores tienen mayor probabilidad de efectos extrapiramidales (2,6%) y disquinesia tardía. Vida media de 20-22 horas por lo que puede administrarse en una dosis diaria. Es muy útil en agitación severa y psicosis. La presentación de depósito carece de estudios en este grupo de pacientes.

6.8.4 Olanzapina: bloquea receptores serotoninérgicos/ dopaminérgicos en proporción de 8/1. Además, H1 alfa1. Vida media de 30 horas por lo que se puede dar una vez al día. Vía oral se inicia con 2,5 mgs por día y se incrementa en forma gradual, dosis recomendada en adulto mayor 5 mgs día. Poco efecto hipotensor a estas dosis. Produce aumento de peso, alteraciones metabólicas y sedación. Puede utilizarse vía intramuscular en manejo de agitación en pacientes ancianos, pero a dosis 2,5 a 5 mgs. la segunda dosis no debe darse antes de dos horas de la primera. Máximo 3 aplicaciones en 24 horas.¹⁵

6.8.5 Quetiapina: bloquea receptores D1 D2, 5 HT1A, 5HT2. H1 Alfa 1 y 2. No bloquea receptores colinérgicos. Se debe administrar en dos dosis diarias. Dosis óptima no ha sido documentada rango de 12,5 a 200mgs día. Pueden darse dosis mayores según tolerancia, dosis máxima de 800 mgs.¹⁵ Perfil más benigno de efectos secundarios.

6.8.6 Aripiprazol se considera de segunda línea en ancianos con demencia. Iniciar con dosis de 2-5 mgs día.

6.8.7 No se deben usar fármacos anticolinérgicos asociados a los antipsicóticos en pacientes con demencia. Si un antipsicótico produce efectos extrapiramidales es mejor cambiarlo a otro de mejor perfil. Se debe monitorizar el compromiso de los medicamentos sobre las actividades diarias del paciente.

La duración del tratamiento estará de acuerdo con la resolución de los síntomas que se tratan, en general las alucinaciones e ideas delirantes no son persistentes pero la agitación y el comportamiento violento suele ser persistente durante el curso de la enfermedad. Algunos autores recomiendan prolongar el tratamiento más de 8 meses en caso de mejoría relacionada con síntomas psicóticos, y discontinuarlo si la mejoría no se da.²⁸

Los pacientes con demencia de cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson son extremadamente sensibles a efectos extrapiramidales de los antipsicóticos, especialmente los típicos. En ellos se prefiere la quetiapina y en los segundos la clozapina.

Algunos autores desaconsejan totalmente el uso de antipsicóticos en pacientes ancianos.²⁹ Actualmente existen medicamentos en estudios de fase III, moduladores de las señales serotoninérgicas y que podrían ser útiles para el manejo de la agitación y las alteraciones comportamentales de los pacientes con demencia.³⁰

149

7. Benzodiacepinas e hipnóticos

Las benzodiacepinas son medicamentos que se unen al receptor GABA A abriendo los canales de cloro. La subunidad alfa 1 de este receptor se relaciona con el efecto sedante y la alfa 2 media los efectos ansiolíticos. Se absorben bien por vía oral, se metabolizan principalmente a nivel hepático por enzimas del sistema CYP 450 generando metabolitos activos que prolongan su acción. El lorazepam y oxacepam se metabolizan de una manera simple por glucorono- conjugación, lo que hace preferi-

ble su uso en pacientes ancianos y con falla hepática. Las benzodiacepinas se acumulan en tejido graso por su alta liposolubilidad.³¹

Se clasifican según su vida media de acción. Las de vida media larga con 40-200 horas son diazepam y flurazepam, las de vida media intermedia de 20 a 40 horas de duración de acción son clonazepam, flunitrazepam y bromazepam. Vida media corta entre 5-20 horas lorazepam, temazepam y oxazepam, alprazolam. La de vida media entre 1 hora y 1,5 horas se considera de acción ultracorta como midazolam y triazolam.

Las benzodiacepinas tienen múltiples efectos adversos en esta población: sedación, ataxia, caídas con aumento del riesgo de fracturas especialmente de cadera, delirium, amnesia anterógrada, mareo. Pueden producir tolerancia, dependencia y abstinencia. Algunos estudios han mostrado la posibilidad de aparición de demencia tipo Alzheimer en pacientes que las usan crónicamente, aunque los estudios a este respecto han sido contradictorios. También pueden producir depresión respiratoria y no se deben administrar en pacientes con apnea del sueño.

Su uso se debe limitar a episodios agudos de agitación, en bajas dosis (la mitad de la dosis del adulto) y utilizando las de vida media más corta como el alprazolam y lorazepam y solo si otras medicaciones han sido ineficaces.

Se desaconseja el uso de benzodiacepinas de vida media larga. Siempre se debe evaluar si el paciente está recibiendo otros fármacos depresores del SNC. En algunos pacientes pueden producir un efecto paradójico llevando a excitación.^{10,15} La suspensión abrupta aun de dosis bajas que se han utilizado por tiempos prolongados puede producir síntomas de abstinencia como insomnio, palpitaciones, ansiedad, sudoración.³²

Los hipnóticos no benzodiacepinicos como zolpidem, zopiclona, zaleplon y eszopiclona actúan en sitios diferentes del receptor GABA teniendo efecto prominente como hipnóticos, pero no son ansiolíticos ni relajantes musculares. Inducen poca depresión respiratoria y en teoría poca potencial de abuso, sin embargo, el abuso de estos medicamentos no es raro en la práctica médica habitual y su uso debería estar limitado a insomnio de corta duración únicamente³³ La prevalencia de

insomnio en adultos mayores se estima entre 40-69%, algunos estudios realizados con eszopiclona en población mayor de 65 años han mostrado buena eficacia y pocos efectos adversos (cefalea, sabor amargo en la boca y nasofaringitis). El estudio fue realizado durante 12 semanas y los pacientes no presentaron insomnio de rebote con la suspensión del tratamiento.³⁴

8. Estabilizadores de ánimo

8.1 Litio


Medicamento utilizado para las fases maníacas y depresivas de trastorno afectivo bipolar, tiene además efecto anti suicida, neurotrófico y neuro protector. Es un ion y su eliminación es exclusivamente renal. La utilización de diuréticos tiazídicos, antiinflamatorios no esteroideos (aínes) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iecas) y lactulosa aumentan sus niveles en sangre.

Antes de iniciar el tratamiento con litio se debe ordenar creatinina, función tiroidea, electrocardiograma (pacientes mayores de 40 años). Cinco días después de iniciado se pide la primera litemia y tras cada aumento de dosis. En los primeros 6 meses de tratamiento se controla la función renal y tiroidea cada 2-3 meses y posteriormente cada 6 meses.

En ancianos la vida media de eliminación se duplica por lo que requiere la mitad o un tercio de la dosis habitual, con ascensos lentos y controlando en forma estricta los niveles de litemia, que se recomienda mantener entre 0,4-0,6 miliequivalentes por litro.³⁵

Entre sus efectos secundarios a nivel de SNC: temblor, ataxia, delirium, disfunción cerebelar (raro). La neurotoxicidad se aumenta en pacientes de mayor edad.

A nivel tiroideo puede producir hipotiroidismo en un tercio de las pacientes que la reciben, efecto mayor en mujeres y después de los 50 años. Puede aumentar los niveles de hormona paratiroidea y calcio.



A nivel renal disminuye la habilidad para concentrar la orina, efecto al parecer mediado por su acción a nivel del agua y canales de sodio del riñón, pudiendo ocasionar en 20-80% de pacientes, diabetes insípida con polidipsia y poliuria. En el uso crónico (10-20 años) el riesgo de progresión a enfermedad renal crónica es bajo, (0,5-1%) este riesgo se aumenta con dosis altas, sexo femenino, ancianos, intoxicaciones repetidas, enfermedades que afecten la función renal. La administración en una sola dosis diaria y mantener los niveles más bajos posibles son factores protectores del daño renal.

A nivel cardiaco se ha considerado seguro, pero en casos de intoxicación se han descrito casos de disfunción del nodo sinusal y bradicardia. Hay reportes de casos de bloqueo auriculoventricular en niveles terapéuticos. No está contraindicado en pacientes con enfermedad cardiaca pero estos pacientes deben tener control con electrocardiograma (EKG) al igual que pacientes mayores de 50 años donde además se recomienda monitorear el pulso. Otros efectos incluyen el aumento de peso, alopecia.³⁶

8.2 Acido valproico y derivados

En psiquiatría es utilizado en tratamiento de las fases agudas y mantenimiento de la enfermedad bipolar. También se ha utilizado en el manejo de la agitación en pacientes con demencia, generalmente en dosis menores de 1 gramo diario (mejor tolerancia) y con niveles sanguíneos al menos 40 ugs por ml. También en el manejo del delirium hiperactivo.

Mejora la irritabilidad y agresión en pacientes con diferentes patologías incluyendo trastornos de la personalidad, trastorno explosivo intermitente, trastorno por estrés postraumático. También es utilizado para disminuir el deseo de consumo en pacientes con dependencia a sustancias psicoactivas. Su metabolismo no se realiza por el sistema CYP 450, sino por glucoronidación y oxidación.

En pacientes ancianos la fracción libre está aumentada y la vida media de eliminación, prolongada.³⁵

Los efectos secundarios más comunes son el temblor, que se asemeja al temblor esencial y aumento de peso. Con frecuencia produce efectos a

nivel gastrointestinal, (náuseas, vómito, epigastralgia, diarrea, anorexia), puede producir pancreatitis y hepatotoxicidad especialmente cuando se usa con otros anticonvulsivantes. La sedación es frecuente al inicio del tratamiento, por lo que puede administrarse toda la dosis en la noche.

El aumento del apetito y de peso se produce hasta en un 30% de pacientes siendo mayor a dosis altas. Puede producir leucopenia y trombocitopenia que usualmente mejoran con reducción de la dosis, por esta razón se recomiendan pruebas hepáticas y hemograma al iniciar el tratamiento y cada 6 meses.

La concentración libre de este medicamento se aumenta cuando se asocia con aspirina. Su administración conjunta con lamotrigina aumenta los niveles de esta última.³⁷ El valproato desplaza a la warfarina de los sitios de unión a proteínas, aumentando su fracción libre y por tanto el efecto anticoagulante.³⁸


8.3 Carbamazepina

Se utiliza como estabilizador de ánimo, en dolor neuropático, anticonvulsivante. Poco útil en población mayor por la gran cantidad de dificultades que plantea su administración. Es un inductor enzimático del sistema CYP 450 especialmente de la 2D6 que metaboliza el 25% de todos los medicamentos entre ellos antidepresivos, antipsicóticos, antihipertensivos, llevando a potenciales interacciones farmacológicas.

Como efectos adversos a nivel SNC puede producir sedación, agitación, diplopía, visión borrosa, nistagmos. También hiponatremia por secreción inadecuada de hormona antidiurética, retención urinaria, reacciones dermatológicas que en ocasiones son graves (Steven Jonhson en 1 de cada cien mil pacientes). Las alteraciones hematológicas como leucopenia son más frecuentes en personas mayores, la mayoría de los casos son leves, pero algunos casos podrían llegar a ser graves y producir anemia aplásica.³⁵

8.4 Lamotrigina

Puede ser una opción útil en tratamiento de pacientes ancianos con enfermedad bipolar en fase depresiva, pero este grupo de pacientes es



más susceptible a los efectos secundarios.¹⁵ Tiene metabolismo hepático, facilitado además por el sistema enzimático de la uridin glucoronil transferencia (UGT), se requiere dosificar con cuidado pues su eliminación se reduce en personas mayores en 20 - 35%. Puede presentar reacciones dermatológicas severas por lo que se recomienda iniciar con dosis de 25 mgs y titular lentamente, cada 2 semanas. Dosis máxima en población adulta 200-400 mgs. Pacientes ancianos responden bien a dosis bajas Se debe descontinuar inmediatamente si el paciente presenta alguna reacción cutánea.³⁵

8.5 Antidemenciales

Son medicamentos aprobados para el tratamiento de la demencia tipo Alzheimer y es importante recordar que ayudan a ralentizar el proceso demencial y a controlar los síntomas comportamentales. Se dividen en inhibidores de la colinesterasa que son la rivastigmina, (oral y parches transdérmicos) galantamina y donepezilo, estos últimos en presentación oral únicamente. El otro grupo son antagonistas del receptor N-metil D- aspartato (NMDA) como la memantina.

Los primeros ejercen su acción aumentando la disponibilidad de acetilcolina en SNC. Sus principales efectos secundarios son náuseas, vómito y diarrea. Se titulan lentamente para minimizar estos efectos y se administran con los alimentos. Pueden producir efectos vagales como bradicardia y síncope, por lo que no se recomiendan cuando hay alteraciones de la conducción cardiaca. También pueden dar broncoconstricción, se deben utilizar con cuidado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma. Ellos aumentan la acción de los relajantes musculares despolarizantes y antagonizan la acción de los relajantes musculares no despolarizantes. Se debe suspender dos semanas antes de cirugía que requiera el uso de estos medicamentos.

Pueden empeorar los efectos extrapiramidales de los antipsicóticos. No se recomienda su uso con medicamentos anticolinérgicos (antiespasmódicos, antihistamínicos, antiparkinsonianos, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos de baja potencia). Todos los medicamentos que tienen este efecto empeoran el funcionamiento cognitivo en pacientes con demencia y pueden producir delirium.

La memantina es un medicamento bien tolerado. Debe reducirse la dosis en pacientes con alteración de la función renal moderada y grave, pues su eliminación es por esta vía. Se inicia con 5 mgs día y se hacen ascensos semanales de 5 mgs hasta llegar a dosis de 20 mgs.¹²

9. Conclusión

Los psicofármacos son medicamentos útiles en multitud de patologías según lo han demostrado diversos estudios a lo largo de varias décadas. Tienen potencial para generar efectos secundarios como todos los medicamentos utilizados en medicina. Se hace necesario conocer sus mecanismos de acción, reacciones indeseables e interacciones farmacológicas, aspecto este de especial relevancia en población mayor de 65 años, grupo etario que presenta un riesgo especial, por cambios en la farmacocinética y farmacodinámica propios de la edad, múltiples comorbilidades y frecuente polimedicación. Existen posturas antagónicas respecto a su utilización en adultos mayores, sin embargo, las alteraciones psicopatológicas en estos pacientes deben ser tratadas. Es necesaria que cada médico realice la individualización y análisis de cada paciente al iniciarlos y la evaluación periódica para determinar su continuación o suspensión.

Referencias

1. Torales J, Arce A. Principios de psicofarmacología: una introducción. *Medicina Clínica y Social*. 2017; 1(1): 54-99. Disponible en: <https://doi.org/10.52379/mcs.v1i1>
2. Santos-Pérez MI, Fierro I, Salgueiro Vázquez ME, Gallardo-Lavado M, Sáinz-Gil M, Martín-Arias L. A cross-sectional study of psychotropic drug use in the elderly: Consuming patterns, risk factors and potentially inappropriate use. *Eur J Hosp Pharm*. 2021; 28:88–93. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2019-001927>
3. World Health Organization. Patient Safety. [Consultado enero 28/ 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/patient-safety>
4. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR *et al*: Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003; 289(9):1107–1116. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.289.9.1107>
5. Jennifer Kim, Abby Luck Parish. Polypharmacy and Medication Management in Older Adults. *Nursing Clinics of North America*. 2017; 52(3):457-468. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.04.007>

6. Valenzuela E. Uso de fármacos en el adulto mayor. [¿2002?] Universidad Católica de Chile. Facultad de Medicina. [Consultado 28 enero / 2023]. Disponible en: <https://onx.la/b6466>
7. Verdaguer-Pérez L, Machín -Rodríguez VT, Montoya-Deler MA, Borrero Gorgas L. Consumo de psicofármacos en adultos mayores de un área de salud. Policlínico Comunitario “30 de noviembre”, Santiago de Cuba. Acta Médica del Centro. 2021; 15(4). Disponible en: <https://doi.org/ISSN 2709-7927>
8. Santos-Pérez MI, Fierro I, Salgueiro- Vázquez ME *et al.* A cross-sectional study of psychotropic drug use in the elderly: Consuming patterns, risk factors and potentially inappropriate use. Eur J Hosp Pharm. 2021; 28:88-93. Disponible en: <https://acortar.link/umphXZ>
9. Jiménez J. Farmacodinámica y farmacocinética: Definición y sus diferencias. Revista Ocronos. 2022; (5)11. [Consultado Feb 4/ 2023]. Disponible en: <https://lc.cx/c28w6N>
10. Roose SP, Pollock, BG, Devanand, DP. Treatment During Late Life. En: Schatzberg, AF, Nemeroff, CB. Textbook of Psychopharmacology. 5a ed. Washington DC. The American Psychiatric Publishing. 2017; 2342-2399.
11. Andrés TM, McGrane T, McEvoy M, Allen B. Geriatric Pharmacology: An update. Anesthesiology. 2019; 475-492. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2019.04.007>
12. Owen JA; Crouse EL, Kirkwood CK, Levenson JL. Psychopharmacology. En: Textbook of Psychosomatic Medicine and consultation liaison Psychiatry. 3ª ed. Washington. American Psychiatric Publishing. 2019; 823-876.
13. Van Poelgeest EP, Pronk AC, Rhebergen D, Van der Velde N. Depression, antidepressants and fall risk: therapeutic dilemmas a clinical review. European Geriatric Medicine. 2021; 12:585–596. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s41999-021-00475-7>
14. Angora-Cañego R, Esquinas-Requena JL, Agüera-Ortiz LF. Guía de selección de psicofármacos en el anciano con patología médica concomitante. Psicogeriatría. 2012; 4(1):1-19. Disponible en: https://www.viguera.com/sep/pdf/revista/0401/401_0001_0019.pdf
15. Stahl SM. Psicofarmacología esencial de Stahl. Guía del prescriptor. 5ª ed. Madrid. Grupo Aula Médica. 2015.
16. Behlke L, Lenze E, Carney RM. The Cardiovascular Effects of Newer Antidepressants in Older Adults and Those with or At High Risk for Cardiovascular Diseases. CNS Drugs. 2020; 34(11): 1133–1147. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00763-z>
17. Sobieraj DM, Martínez BK, Hernández AV, Coleman CI, Ross JS, Berg KM *et al.* Adverse Effects of Pharmacologic Treatments of Major Depression in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2019; 67(8):1571-1581. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jgs.15966>
18. Honig A, Kuyper AM, Schene AH, Van Melle JP, de Jonge P, Tulner DM *et al.* Treatment of post-myocardial infarction depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial with mirtazapine. Psychosom Med. 2007; 69(7):606-613. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31814b260d>
19. Roose SP, Dalack GW, Glassman AH, Woodring S, Walsh BT, Giardina EG. Cardiovascular effects of bupropion in depressed patients with heart disease. Am J Psychiatry. 1991; 148(4):512–516. Disponible en: <https://doi.org/10.1176/ajp.148.4.512>
20. García, J. Antipsicóticos. En Palacio CA., Toro AC. Fundamentos de Medicina. Psiquiatría. 6ª ed. Medellín. CIB. Fondo Editorial. 2018. 381-389.
21. Nasrallah HA, Tandon R. Classic Antipsychotic Medications. En: Schatzberg, AF, Nemeroff, CB. Textbook of Psychopharmacology. 5ª ed. Washington DC. The American Psychiatric Publishing. 2017; 937-962.
22. Rajamaki B, Hartikainen S, Tolppanen AM. Psychotropic Drug-Associated Pneumonia in Older Adults. Drugs Aging. 2020; 37:241-261. Disponible en: <https://acortar.link/c7Bwx5>

23. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA *et al.* QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics*. 2018; 59(2):105-122. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.psym.2017.10.009>
24. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, Olfson M, Avorn J, Levin R *et al.* Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population-based cohort study. *BMJ*. 2012; 344: e977. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.e977>
25. 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(2):134-143. Disponible en: <https://doi.org/10.4088/jcp.v64n0205>
26. Woollorton E. Risperidone (Risperdal): increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ*. 2002; 167(11):1269-1270. Disponible en: <https://doi.org/PMC134141>
27. Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self-controlled case series study. *BMJ*. 2008; 337. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.a1227>
28. Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK, Andrews HF, Sultzer DL, de la Pena D *et al.* Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012; 367(16):1497-1507. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114058>
29. Luke DK, Hashmi AZ. Geriatrics update 2018: Challenges in mental health, mobility, and postdischarge care. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2018; 85(12). Disponible en: <https://doi.org/10.3949/ccjm.85a.18059>
30. Marcinkowska M, Śniecikowska J, Fajkis N, Paško, Franczyk Kołaczkowski M. Management of Dementia-Related Psychosis, Agitation and Aggression: A Review of the Pharmacology and Clinical Effects of Potential Drug Candidates. *CNS Drugs*. 2020; 34:243–268. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00707-7>
31. Stahl SM. Mood Disorders and the Neurotransmitter Networks Norepinephrine and γ-Aminobutyric Acid. En: Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications. 5ª ed. Cambridge University Press. 2021; 244-282.
32. Domínguez V, Collares M, Ormaechea G, Tamosiunas G. Uso racional de benzodiacepinas: hacia una mejor prescripción. *Rev urug.med.interna*. 2016; 3:14-24. Disponible en: <https://lc.cx/j8qqy>
33. Nishino S, Sakai N, Mishima K, Mignot E, Dement WC. Sedative-hypnotics. En: Schatzberg, AF, Nemeroff, CB. *Textbook of Psychopharmacology*, 5ª ed. Washington DC. The American Psychiatric Publishing. 2017; 1642-1691
34. Ancoli-Israel S, Krystal AD, Vaughn W, Schaefer K, Wilson A, Claus R, Rubens R, Roth T. A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Effect of Eszopiclone 2 mg on Sleep/Wake Function in Older Adults with Primary and Comorbid Insomnia. *SLEEP*. 2010; 33(2)
35. Ljubic N, Ueberberg B, Grunze H, Assion H-J. Treatment of bipolar disorders in older adults: a review. *Ann Gen Psychiatry*. 2021; 20:45. Disponible en: <https://acortar.link/tOf90N>
36. Kamali M, Krishnamurthy VB, Baweja R, Saunders E FH, Gelenberg AJ. Lithium. En: Schatzberg, AF, Nemeroff, CB. *Textbook of Psychopharmacology*. 5ª ed. Washington DC. The American Psychiatric Publishing. 2017; 1394-1446
37. Bowden Ch. Valproate En: Schatzberg, AF, Nemeroff, CB. *Textbook of Psychopharmacology*, Fifth Edition. Washington DC. The American Psychiatric Publishing. 2017; 1447-1474
38. Zhou CH, Sui Y, Zhao W, Dong CH, Ren L, Song P. The critical interaction between valproate sodium and warfarin: case report and review. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2018; 19:60 Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40360-018-0251-0>