



# Prevalencia de acontecimientos adversos asociados a la psicofarmacoterapia en una población de sujetos con retraso mental

---

Trabajo fin de máster de biotecnología y  
bioingeniería

Julio 2016

**Tutores:** Emilio Pol Yanguas y María de la Cruz Pellín Mira

**Autora:** Esmeralda Torres Belmonte

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar quiero agradecer a mis tutores Emilio Pol y María de la Cruz Pellín toda su dedicación, esfuerzo y tiempo empleado, tanto en la realización del trabajo fin de máster, como en mi aprendizaje personal. Sin ellos nada hubiera sido posible. También agradezco a Gloria, Víctor, Paco y Natalia del Centro San Rafael la generosidad que han tenido conmigo, siempre dispuestos a ayudarme. Finalmente, agradecer a todos aquellos que han aportado su granito de arena, especialmente a los discapacitados del Centro, que me han hecho vivir una experiencia única.

**D. Emilio Pol Yanguas**, Profesor Asociado en Ciencias de la Salud del área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica del Departamento de Ingeniería de la Universidad Miguel Hernández de Elche, y Jefe de la Unidad de Farmacia del Centro Sociosanitario para enfermos mentales Dr. Esquerdo y **O!! María de la Cruz Pellín Mira**, Profesora Titular del área de Toxicología del Departamento de Biología Aplicada de la Universidad Miguel Hernández de Elche

**CERTIFICAN:**

Que el trabajo de fin de Master que lleva por título: "**Prevalencia de acontecimientos adversos asociados a la psicofarmacoterapia**", presentado por **Esmeralda Torres Belmonte**, ha sido realizada bajo su dirección en el Instituto de Bioingeniería de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Para que conste y surta los efectos oportunos, firma el presente certificado en Elche, a 28 de junio de 2016.



Fdo.: **María de la Cruz Pellín**



Fdo.: **Emilio Pol Yanguas**

## RESUMEN

La prevalencia de psicofármacos en discapacitados intelectuales es muy elevada. Sin embargo, pocas son las pruebas de su eficacia y es elevado el porcentaje de problemas adversos que pueden ocasionar. En este trabajo se realizó una recapitulación de los efectos adversos, para estudiar la posible asociación con el uso de psicofármacos y otras variables; así como la asociación entre el uso de psicofármacos con las variables ICAP. Los datos fueron obtenidos del historial, la UKU y el ICAP. Posteriormente se realizó un análisis estadístico. En él se identificaron eventos adversos en 1 de cada 3 sujetos, pero la atribución de causalidad al tratamiento fue muy difícil. Las principales asociaciones significativas se encontraron en el consumo de antipsicóticos y de anticonvulsivos, tanto con los efectos adversos como con las variables ICAP, y se llegó a la conclusión de que la detección de eventos adversos en discapacitados intelectuales es muy complicada, a pesar de que pueden llegar a ocasionar graves problemas. Por todo, es importante reducir el uso de psicofármacos y emplear otros métodos no farmacológicos para evitar la aparición de efectos adversos.

**Palabras claves:** discapacitados intelectuales, efectos adversos, psicofármacos, ICAP y UKU.

## ABSTRACT

The prevalence of psychoactive drugs in people with intellectual disabilities is very high. However, there is little evidence of their effectiveness and the percentage of the adverse problems is high. This paper presents a summary of the adverse effects which was performed to study the possible association with the use of psychotropic drugs and other variables. As well as, the association between use of psychotropic drugs with ICAP variables. Data were obtained from the history, the UKU and the ICAP. Subsequently, a statistical analysis was performed. A adverse events were identified in 1 out of 3 subjects, but the attribution of causality due to the treatment was very difficult. The main significant associations were found in the use of antipsychotics and anticonvulsants, both adverse effects as with ICAP variables. This way was concluded that the detection of adverse events in people with intellectual disabilities is very complicated. However it can cause serious problems. Therefore, it is important to reduce the use of psychotropic drugs and use other non- pharmacological methods to avoid them.

**Keywords:** Intellectually disabled, side effects, psychotropic drugs, UKU and ICAP.

## **ABREVIATURAS**

AAMR: Asociación Americana de Retraso Mental

ATC: Clasificación Anatómico-Terapéutica de la OMS

CI: Coeficiente de inteligencia

DDD: Dosis Diaria Definida

DS: Desviación Estándar

DSM: Manual Diagnóstico y estadístico de los Trastornos Mentales

ICAP: Inventario para la Planificación de Servicios y Programación Individual.

OMS: Organización Mundial de la Salud

UKU: Udvalg for Kliniske Undersøgelser, (Comité de Ensayos Clínicos)

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 Concepto de discapacidad intelectual.....</b>	<b>10</b>
<b>1.2 Clasificación de la discapacidad intelectual .....</b>	<b>11</b>
<b>1.3 Empleo de psicofármacos en discapacitados intelectuales .....</b>	<b>12</b>
<b>1.3.1 Frecuencia de uso de psicofármacos .....</b>	<b>13</b>
<b>1.3.2 Efectos adversos a los psicofármacos en discapacitados intelectuales .....</b>	<b>15</b>
<b>1.4 Antecedentes.....</b>	<b>16</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
<b>3. METODOLOGÍA .....</b>	<b>18</b>
<b>3.1 Tipo de estudio.....</b>	<b>18</b>
<b>3.2 Características de los usuarios del Centro .....</b>	<b>18</b>
<b>3.3 Clasificación de los fármacos .....</b>	<b>18</b>
<b>3.4 Evaluación de los eventos adversos .....</b>	<b>19</b>
<b>3.5 Evaluación de los problemas de conducta y conducta adaptativa .....</b>	<b>20</b>
<b>3.6 Análisis estadístico.....</b>	<b>21</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>22</b>
<b>4.1 Descripción de la población estudiada .....</b>	<b>22</b>
<b>4.1.1 Características demográficas .....</b>	<b>22</b>
<b>4.1.2 Diagnóstico principal y comorbilidad .....</b>	<b>23</b>

4.1.2.1 Alteraciones de la conducta.....	23
4.1.3 Características fármaco-terapéuticas .....	24
4.2 Prevalencia de eventos adversos .....	26
4.3 Relación de eventos adversos con características demográficas y diagnósticas .....	29
4.4 Relación de eventos adversos con el uso de psicofármacos.....	30
4.4.1 Relación de eventos adversos con las DDD de los psicofármacos .....	35
4.5 Asociación entre las variables ICAP y la aparición de eventos adversos.....	36
4.6 Asociación entre las variables ICAP y el empleo de psicofármacos.....	37
4.7 Análisis multivariante .....	39
5. DISCUSIÓN .....	40
5.1 Prevalencia de eventos adversos .....	40
5.2 Prevalencia de empleo de psicofármacos y su asociación con efectos adversos y problemas de conducta.....	41
5.2.1 Antipsicóticos.....	41
5.2.2 Litio .....	42
5.2.3 Anticonvulsivos.....	43
5.2.4 Antidepresivos.....	44
5.2.5 Ansiolíticos .....	45

5.2.6 Antiparkinsonianos .....	45
5.2.7 Antidemencia .....	46
5.3 Perspectivas de futuro.....	46
5.4 Fortalezas y limitaciones .....	47
6. CONCLUSIÓN .....	48
7. BIBLIOGRAFÍA .....	49
8. ANEXOS.....	55



## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

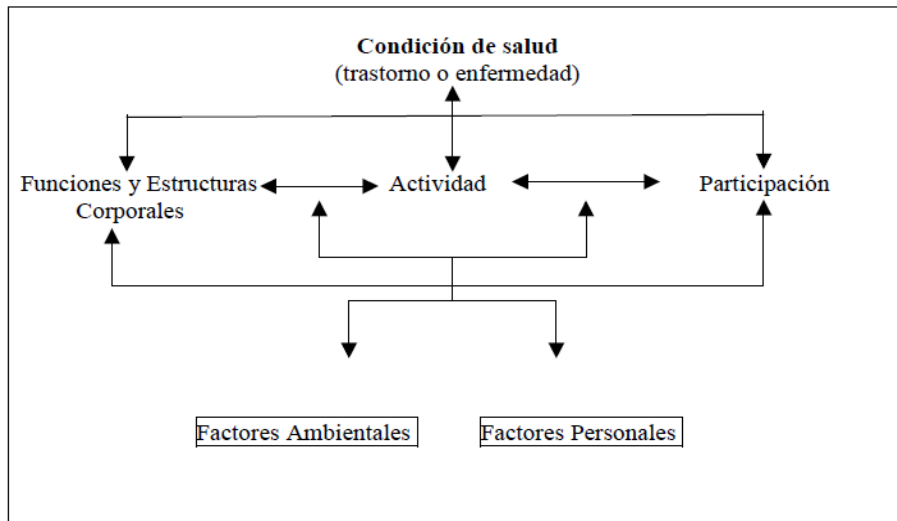
<b>Figura 1.</b> Interacción de los componentes que condicionan la discapacidad intelectual.....	<b>10</b>
<b>Tabla 1.</b> Manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas a la discapacidad intelectual.....	<b>12</b>
<b>Tabla 2.</b> Frecuencia de uso de psicofármacos en discapacitados intelectuales .....	<b>13</b>
<b>Tabla 3.</b> Características cualitativas de los sujetos .....	<b>22</b>
<b>Tabla 4.</b> Características cuantitativas de los sujetos en relación a los psicofármacos.....	<b>24</b>
<b>Tabla 5.</b> Número de fármacos por individuo.....	<b>25</b>
<b>Tabla 6.</b> Resultado del cálculo de DDD de los psicofármacos y otros tipos de fármacos que consumían los sujetos .....	<b>26</b>
<b>Tabla 7.</b> Resultados obtenidos de la UKU.....	<b>27</b>
<b>Tabla 8.</b> Frecuencia de eventos adversos totales y de cada categoría de eventos adversos .....	<b>28</b>
<b>Tabla 9.</b> Gravedad de los eventos adversos frente a su posible relación causal.....	<b>29</b>
<b>Tabla 10.</b> Relación entre los trastornos neuropsiquiátricos y los eventos adversos .....	<b>29</b>
<b>Tabla 11.</b> Relación entre la polifarmacia y los eventos adversos .....	<b>30</b>
<b>Tabla 12.</b> Relación entre las distintas categorías de psicofármacos y las categorías de eventos adversos.....	<b>30</b>
<b>Tabla 13.</b> Diferencias en la aparición de eventos adversos entre los sujetos que recibían y no recibían antipsicóticos.....	<b>33</b>
<b>Tabla 14.</b> Diferencias en la aparición de eventos adversos entre los sujetos que recibían y no recibían anticonvulsivos .....	<b>33</b>

<b>Tabla 15.</b> Diferencias en la aparición de eventos adversos entre los sujetos que recibían y no recibían antidepresivos .....	<b>33</b>
<b>Tabla 16.</b> Diferencias en la aparición de eventos adversos entre los sujetos que recibían y no recibían antiparkinsonianos.....	<b>34</b>
<b>Tabla 17.</b> Diferencias en la aparición de eventos adversos entre los sujetos que recibían y no recibían antidecencia .....	<b>34</b>
<b>Tabla 18.</b> Asociación entre los eventos adversos y las DDD de los psicofármacos.....	<b>35</b>
<b>Tabla 19.</b> Asociación los entre eventos adversos y las variables ICAP .....	<b>36</b>
<b>Tabla 20.</b> Resultados del ICAP en sujetos a los que se les suministra antipsicóticos.....	<b>37</b>
<b>Tabla 21.</b> Resultados del ICAP en sujetos a los que se les suministra anticonvulsivos.....	<b>38</b>
<b>Tabla 22.</b> Análisis multivariante .....	<b>39</b>

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Concepto de discapacidad intelectual

El concepto de discapacidad intelectual ha cambiado a lo largo de los últimos años dejando de considerarse una característica de la persona, para pasar a considerarse la expresión de la interacción entre la persona con limitación en dos o más áreas de habilidades adaptativas y el entorno (Fig. 1). Este hecho se constata en la definición de discapacidad intelectual de la Asociación Americana de Retraso Mental (AAMR): “La discapacidad intelectual es caracterizada por limitaciones significativas tanto en el funcionamiento intelectual como en la conducta adaptativa, expresada en habilidades adaptativas, conceptuales, sociales y prácticas” (AAMR, 2010).



**Figura 1.** Interacción de los componentes que condicionan la discapacidad intelectual (OMS, 2001).

En este contexto existen dos sistemas más aparte del AAMR, la Clasificación Internacional de las Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10) y el manual DSM-V de la Asociación Psiquiátrica Americana. Todos ellos comparten tres criterios en común para el diagnóstico del retraso mental (OMS, 2001) (AAMR, 2010) (Asociación Americana de Psiquiatría, 2014).

- Funcionamiento intelectual significativamente inferior a la media, definida

por el cociente de inteligencia (CI) obtenido por evaluación mediante uno o más test de inteligencia, administrados individualmente. Una capacidad intelectual significativamente inferior al promedio se define como un CI situado por debajo de 70 puntos.

- Limitaciones relacionadas con lo anterior en al menos dos de las siguientes áreas: comunicación, autocuidado, vida en el hogar, habilidades sociales, uso de la comunidad, autodirección, salud y seguridad, habilidades académicas funcionales, ocio y/o trabajo.
- Inicio antes de los 18 años.

## **1.2 Clasificación de la discapacidad intelectual**

Las categorías o grados de la discapacidad intelectual se establecen en función del CI. La OMS propone la siguiente clasificación:

- Discapacidad intelectual leve (CI= 50-69). Los individuos con discapacidad leve pueden desarrollar habilidades sociales y de comunicación. Pueden realizar tareas cotidianas, aunque las realizan de forma más pausada. La mayor dificultad la encuentran a nivel escolar, aunque pueden formarse y desempeñar trabajos, consiguiendo una cierta independencia.
- Discapacidad intelectual moderada (CI= 35-49). Este grupo desarrolla habilidades de comunicación y sociales aunque limitadas. Encuentra mayores dificultades para progresar en la educación. Las personas moderadamente discapacitadas intelectuales raramente consiguen una vida completamente independiente.
- Discapacidad intelectual grave (CI= 20-34). En esta categoría se refleja un marcado déficit motor, lenguaje mínimo, generalmente incapacidad para progresar en el aprendizaje.
- Discapacidad intelectual profunda (CI <20). Los afectados de retraso mental profundo suelen tener una movilidad muy restringida o inexistente. Esto hace que necesiten ayuda y supervisión constantes (OMS, 2001).

### 1.3 Empleo de psicofármacos en discapacitados intelectuales

Las personas con discapacidad intelectual son una de las poblaciones a las que se les prescribe con mayor frecuencia fármacos antipsicóticos, principalmente por los trastornos psiquiátricos. Sin embargo, el diagnóstico de trastornos psiquiátricos para este grupo de personas no ha avanzado, son evaluados siguiendo unas pautas que no fueron pensadas para un grupo con una etiología y fisiopatología de su diagnóstico tan heterogéneo y que puede conducir al error (Verhoeven *et al.*, 2009). Esto lleva a unas tasas de prevalencia de trastornos psiquiátricos que oscilan entre un 7 y un 9% (Tabla 1) (Cooper *et al.*, 2007)

**Tabla 1.** Manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas a la discapacidad intelectual (Cooper *et al.*, 2007).

<b>Trastornos Psiquiátricos</b>	<b>Prevalencia</b>
Trastorno Psicótico	4,4
Trastorno del espectro autista	7,5
Desorden de personalidad	1
Pica	2
Trastorno afectivo	6,6
Trastorno de ansiedad	3,8
<b>Problema de conducta</b>	
Comportamientos problemáticos	22,5

Otro motivo de peso del empleo de psicofármacos en discapacitados intelectuales es la conducta problemática (Tabla 1), a pesar de la falta de evidencias que apoyen este uso y de las pruebas que sostienen una elevada potencialidad de padecer efectos secundarios (De Kuijper *et al.*, 2013) (Evenhuis *et al.*, 2012). Se entiende por problemas de conducta “un comportamiento culturalmente anormal de tal intensidad, frecuencia o duración que pone en peligro la integridad física de alguna persona, o bien comportamientos que puedan limitar a otra persona”. Los estudios muestran una prevalencia de comportamientos problemáticos que oscila entre el 10-22,5% en personas con discapacidad intelectual (Emerson *et al.*, 2001) (Tyrrer *et al.*, 2006) (Cooper *et al.*, 2007). Dentro de estos los problemas de conducta más destacados

incluyen la agresividad, conducta destructiva, autolesivas, rabietas, hiperactividad, gritos, esparcir los objetos de alrededor, conducta errante, perturbación de la noche, hábitos personales objetables, comportamientos antisociales, delincuencia sexual y el comportamiento de búsqueda de atención (Deb *et al.*, 2001). La principal causa de estos comportamientos se debe a problemas emocionales debidos a las dificultades a las que deben hacer frente los discapacitados intelectuales en su día a día, en cuyo caso no tendría sentido un tratamiento con psicofármacos, ya que el problema no es neurológico. El tratamiento en la actualidad es poco más que la farmacoterapia sintomática, es decir no tiene en cuenta el motivo que conduce a esos problemas (Verhoeven *et al.*, 2009).

### 1.3.1 Frecuencia de uso de psicofármacos

Los discapacitados intelectuales son una población objeto para el suministro de psicofármacos, por dos motivos principales la conducta problemática y los trastornos psiquiátricos. De todos los psicofármacos los que más se prescriben son principalmente los antipsicóticos (Tabla 2) (Frigi *et al.*, 2011).

**Tabla 2.** Frecuencia de uso de psicofármacos en discapacitados intelectuales.

Referencia	Pacientes	Frecuencia de medicación	Tipo de fármaco		Localización
(McGillivray y McCabe, 2004)	873	853 (97,7%)	Antipsicóticos	664 (77,8%)	Australia
			Antidepresivos	179 (21%)	
			Ansiofíticos/ sedantes	150 (17,6%)	
			Anticonvulsivo/ estabilizadores del ánimo	133 (15,6%) 35 (4,1%)	
			Psicoestimulante	68 (8%)	
			Otro tipo	4 (0,5%)	
			Desconocido		
(Scheifes <i>et al.</i> , 2016)	103	92 (89,3%)	Antipsicóticos	63 (53,8%)	
			Antidepresivos	27 (15%)	
			Ansiofíticos /sedantes	38 (10%)	

			Anticonvulsivo/ estabilizadores del ánimo	9 (6,8%) 7 (6,8%)	
			Psicoestimulante	12 (9,3%)	
			Otro tipo	0 (0%)	
			Desconocido		
(Tsiouris <i>et al.</i> , 2013)	4069	2361 (58%)	Antipsicóticos	1847(45%)	Estados Unidos, Nueva York
			Antidepresivos	921 (23%)	
			Ansiolíticos/ sedantes	664 (16%)	
			Anticonvulsivo/ estabilizadores del ánimo	789 (19%)	
			Psicoestimulante	79 (2%)	
			Otro tipo	85 (2%)	
			Desconocido	0 (0%)	
(Pol Yanguas, 1999)	861	453 (52,6%)	Antipsicóticos	198 (23,1%)	España
			Litio	3 (0,3%)	
			Antidepresivos	11 (1,3%)	
			Ansiolíticos/ sedantes	101 (11,8%)	
			Anticonvulsivos/ estabilizadores del animo	200 (23,3%)	
			Psicoestimulante	2 (0,2%)	
			Antiparkinsonianos	71 (8,3%)	
			Otro tipo	21 (2,4%)	
			Desconocido	0 (0%)	

Los anticonvulsivos constituyen la segunda clase de medicación psicotrópica más común prescrita en esta población, por detrás de los antipsicóticos (Antonacci *et al.*, 2008). Aunque su prescripción puede variar (Tabla 2). Desde la década de los 90 con la aparición de los nuevos fármacos antiepilépticos han aumentado la oferta de principios activos con indicaciones antiepilépticas. En España el consumo de estos fármacos ha incrementado hasta situarse en el doble desde 1992 hasta el 2006 (De la Fuente Honrubia *et al.*, 2006). Este hecho repercute directamente sobre la población de

discapacitados intelectuales que supone uno de los principales consumidores de los mismos.

Otro de los medicamentos psicotrópicos más empleados son los antidepresivos, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), debido principalmente a su utilidad en el tratamiento de problemas de conducta en discapacitados intelectuales (Antonacci *et al.*, 2008).

### **1.3.2 Efectos adversos a los psicofármacos en discapacitados intelectuales**

Las personas con discapacidad intelectual pueden ser más susceptibles de padecer efectos secundarios que la población general ante el consumo de psicofármacos. Los cambios más graves a largo plazo implican daño fisiológico y neurológico. Los neurológicos afectan al sistema extrapiramidal dando como posible resultado parkinsonismo, discinesia tardía etc. Los síntomas neurológicos pueden resultar difíciles de identificar ya que muchos de estos suponen movimientos anormales que se pueden confundir por síntomas centrales de la discapacidad intelectual (Matson y Mahan, 2010). Otros efectos a largo plazo inducidos por antipsicóticos son los síntomas metabólicos, tales como aumento de peso, desregulación de la glucosa, dislipidemia y un mayor riesgo de padecer síndrome metabólico (que comprende la presencia de al menos tres de los cinco componentes: exceso de grasa abdominal, hiperglucemia, hipertrigliceridemia, demasiada baja proporción de lipoproteínas de alta densidad y la hipertensión). Además, el uso de antipsicóticos puede conducir a desregulaciones hormonales, sobre todo aumentando la hormona prolactina y posteriormente disminuyendo los niveles de hormona sexual. Esto último puede dar lugar a trastornos del metabolismo óseo, entre los que consta una pérdida de calcio óseo aumentando el riesgo de osteoporosis (De Kuyper *et al.*, 2013). Estos efectos adversos resultan más difíciles de identificar en discapacitados intelectuales, debido a los problemas que tienen para comunicarse, así como para reconocer e interpretar los síntomas. Además, el efecto adverso puede ser confundido con un síntoma de la psicopatología que padece el paciente (Scheifes *et al.*, 2016).



## 1.4 Antecedentes

Los individuos con discapacidad intelectual representan una población vulnerable y por tanto existen dificultades añadidas para su participación en ensayos clínicos (Sawyer *et al.*, 2014). Como resultado de este hecho existe una falta de estudios controlados que permitan determinar de manera concluyente la eficacia del tratamiento farmacológico sobre los comportamientos problemáticos (Matson y Neal, 2009). La escasa literatura que existe en la que se señala cierta eficacia de los antipsicóticos frente a los problemas de conducta en discapacitados intelectuales, muestran fallos como medidas inapropiadas, un método de selección no siempre claro, la enfermedad psiquiátrica no se distingue de los problemas de comportamiento, o bien, los antipsicóticos se utilizan como tratamiento complementario a uno impuesto anteriormente (Antonacci *et al.*, 2008).

Tyrer *et al.*, 2008 realizó un experimento para comprobar la eficacia de antipsicóticos en los problemas de agresión en discapacitados intelectuales. Para ello se distribuyeron los participantes en tres grupos. A uno se le suministró risperidona, a otro haloperidol y al tercero placebo. Los resultados obtenidos mostraron una disminución de los problemas de agresión en los tres grupos, siendo el de placebo el que mayor cambio denotaba. Sin embargo, esto difiere de los resultados obtenidos por otros autores, lo que se explica porque este experimento ha seguido unas pautas más rigurosas y estandarizadas. La conclusión a la que se llega a través de este estudio es que los antipsicóticos no tienen cabida en algunos aspectos del problema de conducta y en la rutina de la prescripción (Tyrer *et al.*, 2008). Por ello, existe la necesidad de identificar las causas subyacentes de la conducta y actuar en consecuencia, estableciendo principalmente estrategias que reduzcan o no requieran el empleo de medicación y reducir los efectos adversos que supone un gran problema en discapacitados intelectuales (Matson y Wilkins, 2008) (Edelsohn *et al.*, 2014).

Actualmente existe la necesidad de obtener más información sobre los efectos adversos que el consumo de psicofármacos ocasiona en discapacitados intelectuales, ya que supone el gran problema de esta población. Sin embargo, realizar ensayos clínicos con discapacitados intelectuales implica grandes dificultades. Por ello, es necesario realizar estudios observacionales, para determinar posibles efectos adversos que afectan a personas con características distintas, como son los discapacitados

intelectuales. Sin olvidar la dificultad que ello supone.

## **2. OBJETIVOS**

El objetivo de este estudio es:

- 1) Realizar una recapitulación de los efectos adversos asociados a discapacitados intelectuales en tratamiento con psicofármacos y registrados con la UKU.
- 2) Determinar posibles relaciones entre la ocurrencia de los acontecimientos adversos detectados y el uso de las diferentes categorías de psicofármacos.
- 3) La asociación entre el uso de las distintas categorías de psicofármacos y el padecimiento de eventos adversos con las puntuaciones directas en las habilidades adaptativas y en los problemas de conducta.

### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1 Tipo de estudio**

Se efectuó un estudio observacional basado en la descripción de los efectos adversos relacionándolos con los fármacos, empleando los datos recogidos mediante el historial, la escala UKU (Udvalg for Kliniske Undersøgelser) y el Inventario para la Planificación de Servicios y Programación Individual (ICAP). A partir del historial se obtuvieron los datos de edad, sexo, grado de discapacidad intelectual, otros diagnósticos asociados, y la medicación empleada. La escala UKU nos permitió obtener los datos de los efectos adversos. El ICAP aportó la información de las variables que determinan la conducta adaptativa y los problemas de conducta. Con ello, se pretendió correlacionar el uso de psicofármacos al menos de los grandes grupos anatómo-terapéuticos con los eventos adversos, así como con los resultados del ICAP.

#### **3.2 Características de los usuarios del Centro**

Los usuarios del Centro San Rafael se encontraban en dos situaciones. Por un lado, aquellos más autosuficientes que vivían en pisos tutelados. Por otro lado estaban los residentes permanentes que se distribuían entre las cinco viviendas, siempre atendiendo a las compatibilidades que existen entre ellos. En este Centro se prestaba mucha importancia a la toma de decisiones de los usuarios, con el fin de que no se perdiera su identidad. Es importante considerar la situación en la que se encontraba los sujetos, puesto que el abuso de psicotrópicos en las personas con discapacidad intelectual se ve influida por el aprendizaje y los factores ambientales, y una gran cantidad de problemas de conducta pueden ser tratados mediante un enfoque conductual.

#### **3.3 Clasificación de los fármacos**

Los psicofármacos se clasificaron a partir del código de Clasificación Anatómo-Terapéutica de la OMS (ATC), que se obtuvo empleando dos páginas webs [www.whooc.no](http://www.whooc.no) y [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es). Se trata de una clasificación que permite la comparación de los datos obtenidos según el grupo terapéutico (Laporte y Tognoni,

1983). Este código es un índice que permite organizar los medicamentos en 13 grupos principales y son posteriormente subdivididos en un segundo y tercer nivel. En este estudio se determinó 6 grupos anatómo-terapéuticos principales:

- Antipsicóticos: N05A. El litio fue considerado aparte dentro del grupo de antipsicóticos.
- Anticonvulsivos: N03A
- Antidepresivo: N06A
- Ansiolíticos y sedantes: N05B y N05C
- Antiparkinsonianos: N04A
- Antidemencia: N06D

El resto de fármacos que no se encontraban dentro de esta clasificación, se incluyeron en el grupo de otros.

Para poder comparar las dosis de fármacos se empleó como unidad de medida la dosis diaria definida (DDD). Se asume que la DDD corresponde a una dosis promedio de un día de tratamiento para el fármaco cuando se usa en su indicación principal. El número de DDD permite comparar el uso de medicamentos en distintos periodos y lugares. En modo alguno se considera que la DDD sea la dosis recomendada del fármaco, sino tan solo un valor medio establecido de manera arbitraria, en función de las recomendaciones del laboratorio, de las recomendaciones de los libros de texto y de la experiencia acumulada de cada producto (Laporte y Tognoni, 1983).

### **3.4 Evaluación de los eventos adversos**

La presencia de eventos adversos fue medida mediante la escala UKU creada por el Comité de Investigación Clínicas de la Sociedad Escandinava de Psicofarmacología. En ella se recoge la intensidad del efecto adverso dentro de cinco niveles: no evaluable, no perceptible, leve, moderado y grave. Una vez determinado ese punto se recoge la posible relación causal con el empleo de psicofármacos, que puede ser improbable, posible, probable. A su vez los eventos adversos son clasificados en cuatro categorías

distintas: efectos psíquicos, efectos neurológicos, efectos autónomos y otros efectos. En la categoría de otros entran principalmente cambios del metabolismo, problemas con la piel, cambios hormonales, problemas de carácter sexual y cefaleas (Anexo 1) (Lingjaerde *et al.*, 1987).

### **3.5 Evaluación de los problemas de conducta y la conducta adaptativa**

Tanto los problemas de conducta como la conducta adaptativa fueron evaluados empleando el Inventario ICAP. Las variables del ICAP dentro de la conducta adaptativa consideradas para el estudio fueron las siguientes:

- Conducta motora, capacidad de movilidad de las extremidades de manera independiente o si requiere algún tipo de ayuda.
- Conducta social y comunicativa, lenguaje tanto expresivo como receptivo.
- Destrezas de la vida personal, satisfacer las necesidades más inmediatas de manera independiente, por ejemplo comer.
- Destrezas de la vida en comunidad, habilidad para las acciones de la vida cotidiana, como por ejemplo utilizar el dinero.

Los valores de todas ellas cuanto más elevados indicaban más capacidad para realizar esas conductas de manera independiente.

Las variables del ICAP dentro de los problemas de conducta consideradas para el estudio fueron las siguientes:

- Índice interno, agrupa las conductas autolesivas, atípicas y repetitivas y retraimiento o falta de atención.
- Índice asocial, conductas socialmente ofensivas y las no colaboradoras.
- Índice externo, agrupa heteroagresividad, destructiva y conductas disruptivas.
- Índice general, engloba las tres áreas anteriores.

Los valores de estas variables oscilaban entre 10 y -70, cuanto más negativo fue el valor mayores problemas de conducta padece el sujeto (Montero, 1993).

### **3.6 Análisis estadístico**

Las variables de tipo cualitativo y las de tipo ordinal se expresaron en porcentaje con respecto a la muestra total.

Las variables cuantitativas se describieron mediante la media y la desviación típica, así como la mediana y los percentiles 25 y 75 (primer y tercer cuartil) de tal manera que se pudo valorar la asimetría de la distribución estadística. Adicionalmente, se informaron de los máximos y mínimos de tales variables.

Las diferencias entre el sexo, la edad, el diagnóstico, el consumo de los diferentes tipos de psicofármacos y la aparición de eventos adversos se examinaron mediante el empleo de la prueba chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando  $n < 5$  casos.

Las diferencias en los resultados del ICAP que pudieran estar asociados o no al empleo de psicofármacos o a la aparición de efectos adversos se realizaron mediante la prueba de la U de Mann-Whitney (para dos muestras independientes).

Se realizó un análisis multivariante en el que únicamente se incluyeron las variables con asociaciones significativas con el padecimiento de acontecimientos adversos en los análisis bivariantes. Se rechazó la hipótesis nula para  $p\text{-valor} \leq 0,05$  y consideró tendencia entre  $0,1 > p > 0,05$ . El análisis estadístico se realizó empleando el programa G-Stat (Instituto de formación en biomedicina, 2003).

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Descripción de la población estudiada

#### 4.1.1 Características demográficas

En esta población existía un claro predominio del sexo masculino frente al femenino, constituyendo 2/3 y 1/3 de la población respectivamente (Tabla 3).

En cuanto a la edad varió de los 22 a los 85 años. La media de la edad se encontró en 51,7( $\pm$ 14,29). El primer cuartil de la edad fue 41, la mediana 51 y el tercer cuartil 62.

**Tabla 3.** Características cualitativas de los sujetos.

	Total en San Rafael n=74	Frecuencia (%)
Hombres (%)	50	67,6
Mujeres (%)	24	33,4
Gravedad de la DI		
Profunda (%)	31	41,9
Grave (%)	28	37,8
Moderada (%)	11	14,9
Ligera (%)	1	1,4
N/S	3	2,1
Otros diagnósticos neuropsiquiátricos		
Epilepsia	27	36,5
Autismo	9	12,2
Psicosis	7	9,5
Esquizofrenia	1	1,4
Alzheimer	1	1,4
Bipolaridad	3	4,1
Depresión	5	14,8
Parkinson	1	1,4
Problemas de comportamiento	34	45,9
Problemas psiquiátricos *	53	71,6
Problemas neuropsiquiátricos *	61	82,4
Problemas para el desplazamiento	22	29,7
Problemas sensoriales o en el habla	32	43

\*Se incluyen también los problemas de conducta.

#### **4.1.2 Diagnóstico principal y comorbilidad**

El diagnóstico principal de todos los sujetos fue la discapacidad intelectual, siendo predominante la profunda (41,9%), seguida de la grave (37,1%), encontrándose en minoría las personas con discapacidad intelectual moderada (14,9%) o ligera (1,4%), como vemos en la tabla 3. Tres de todos los sujetos no tenían definido el grado de discapacidad.

La inmensa mayoría tenían problemas neuropsiquiátricos (82,4%). Dentro de los trastornos psiquiátricos o neurológicos destacó sobre todos ellos los problemas de conducta, los cuales los padecían el 45,9% de todos los sujetos. Por lo que la mayoría de la medicación psicotrópica que era administrada tuvo como objetivo reducir estos problemas. Otras de las comorbilidades más destacadas fueron la epilepsia (36,5%) y el autismo (12,2%), trastornos muy recurrentes dentro de la población de discapacitados intelectuales.

Otras de las dificultades que padecían un porcentaje importante de esta población fueron los problemas que tenían que ver con el desplazamiento (29,7%) o problemas sensoriales o en el habla (23%).

##### **4.1.2.1 Alteraciones de la conducta**

Dentro de los 34 sujetos que padecían problemas de la conducta 21 no tenían ningún otro tipo de trastorno psiquiátrico o neurológico, aparte de la discapacidad intelectual (Tabla 3). Únicamente 4 de esos 21 no recibían medicación psicotrópica, al contrario que el resto al que se les administraba psicofármacos únicamente con el fin de tratar los problemas conductuales.

Las diferentes alteraciones de conducta que presentaron los sujetos fueron agresividad, hiperactividad, ansiedad, autolesiones, agitación, los asociados a la manía, trastorno negativista, trastorno alimenticio, hábito de pica, fobia social, alteraciones emocionales, impulsividad, irritabilidad, obsesión, conducta disruptiva y conducta social ofensiva. Fueron las tres primeras mencionadas las mayoritarias.



#### 4.1.3 Características fármaco-terapéuticas

En el conjunto de la población estudiada se emplearon un total de 108 medicamentos diferentes. Los cinco principios activos utilizados por un mayor número de sujetos fueron, ordenados de mayor a menor frecuencia: risperidona, quetiapina, clonazepam, biperideno y Movicol® sobres (Macrogol 3350 13,125 g Cloruro sódico 350,7 mg Bicarbonato sódico 178,5 mg Cloruro potásico). Estos fármacos constituían dos antipsicóticos, un anticonvulsivo, un medicamento contra el Párkinson y un laxante.

De los 74 pacientes únicamente 2 de ellos no consumían ningún tipo de medicación (Tabla 4). Al resto de sujetos el número de fármacos diferentes que se les administró oscilaba desde 1 a 11. Constituyendo el mayor porcentaje, con un 48,6% de toda la muestra, aquellos que consumían entre 2 y 4 fármacos diferentes (Tabla 5).

**Tabla 4.** Características cuantitativas de los sujetos en relación a los psicofármacos

	Total en San Rafael n=74	Frecuencia (%)
Total de medicados	72	97,3
Medicados con psicofármacos	64	86,5
Medicados sin psicofármacos	10	13,5
Ninguna medicación	2	2,7
Polifarmacia <sup>1</sup>	39	52,7
Politerapia <sup>2</sup>	26	35
Tipo de fármacos		
Antipsicótico	45	60,8
Litio	4	5,4
Anticonvulsivos	44	59,5
Antidepresivo	16	21,6
Ansiolítico/ sedante	17	23
Antiparkinsoniano	14	18,9
Antidemencia	1	1,4
Otros	47	63,5

<sup>1</sup> Usaba dos o más fármacos de la misma categoría. <sup>2</sup> Usaba más de tres categorías de psicofármacos.

**Tabla 5.** Número de fármacos por individuo.

		Nº sujetos que toman nº fármacos de la categoría											Media *	
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		11
Nº fármacos	Categoría fármacos													
	<b>Todas</b>	2	5	12	11	13	6	8	5	4	4	1	2	4,4
	<b>Psicofármaco</b>	10	11	12	17	9	3	8	2	1	1	0	0	2,9
	<b>Antipsicótico</b>	29	26	17	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0,9
	<b>Litio</b>	70	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,1
	<b>Anticonvulsivo</b>	44	18	13	6	4	3	0	0	0	0	0	0	1,3
	<b>Antidepresivo</b>	58	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,2
	<b>Ansiolítico</b>	57	15	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0,3
	<b>Antiparkinsoniano</b>	60	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,2
	<b>Antidemencia</b>	73	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,0
	<b>Otros</b>	23	20	11	7	6	5	1	1	0	0	0	0	1,7

\* Media de fármacos de la categoría por individuo.

El número de sujetos que consumían psicofármacos suponía el 86,5% del total de pacientes, variando el valor del número de psicofármacos entre 1 y 9 diferentes, siendo el de mayor porcentaje con un 23% aquellos que consumían 3 psicofármacos distintos.

Dentro de los diferentes grupos terapéuticos los anticonvulsivos fueron los más utilizados en polifarmacia (dos o más fármacos de la misma categoría), oscilando entre 1 y 5 anticonvulsivos diferentes por usuario, con una media de 1,3. El siguiente grupo de fármacos con más polifarmacia fueron los antipsicóticos con una variación de 1 a 3 diferentes. El número de ansiolíticos recibido por un mismo sujeto varió entre 1 y 3, aunque solo dos de ellos consumían más de un ansiolítico. Por último, ningún sujeto recibía más de un fármaco antidepresivo, antiparkinsoniano, antidemencia o sal de litio simultáneamente.

Por lo que respecta a los otros fármacos el valor máximo de ellos por sujeto fue el de 7, encontrándose la mayor frecuencia en uno o dos diferentes (Tabla 5).

Dosis de fármacos empleadas, expresadas en nº DDD/día, en general entraron dentro de los valores normales. Sin embargo, cuando analizamos los máximos y mínimos comprobamos que la razón de esto fue que había, o bien individuos que no consumían ningún fármaco de la categoría, o que por el contrario consumían un número muy alto, oscilando entre 0 y 12,9 DDD/Sujeto-día. También cabe destacar la elevada desviación típica, así como la diferencia entre la media y la mediana, que supuso una prueba más de la asimetría de la población. Muchos pacientes no tomaban psicofármacos o lo hacían a dosis muy bajas, mientras que otros tomaban dosis muy altas. Las dosis más altas se concentraron en los anticonvulsivantes y antipsicóticos (Tabla 6).

**Tabla 6.** Resultado del cálculo de DDD de los psicofármacos y otros tipos de fármacos que consumían los sujetos.

<b>Nº DDD/ individuo y día</b>	<b>Media</b>	<b>d.s</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Mediana</b>	<b>Máximo</b>	<b>Primer cuartil</b>	<b>Tercer cuartil</b>
<b>Todos los fármacos</b>	4,3	3,1	0	3,9	12,9	1,5	6,1
<b>Psicofármacos</b>	2,6	2,4	0	2,0	11,6	0,7	4,0
<b>Antipsicótico</b>	0,9	1,2	0	0,3	6,2	0	1,1
<b>Litio</b>	0,0	0,1	0	0	0,7	0	0
<b>Anticonvulsivo</b>	1,1	1,6	0	0,3	8,2	0	1,9
<b>Antidepresivo</b>	0,2	0,6	0	0	3,0	0	0
<b>Ansiolítico/ sedante</b>	0,2	0,5	0	0	2,5	0	0
<b>Antiparkinsoniano</b>	0,1	0,3	0	0	1,2	0	0
<b>Antidemencia</b>	0,1	0,5	0	0	4,0	0	0
<b>Otros fármacos</b>	1,6	1,9	0	1,0	7,2	0	2,5

#### **4.2 Prevalencia de eventos adversos**

De los 74 usuarios del hospital de San Rafael a 12 de ellos no se les pasó la escala UKU para medir los posibles eventos adversos de la ingesta de medicamentos, porque no se observó ningún acontecimiento adverso. En la tabla 7 aparecen

únicamente aquellos eventos adversos que padecían uno o más residentes.

**Tabla 7.** Resultados obtenidos de la UKU

Síntomas	Gravedad			Relación casual			Total
	Leve	Moderado	Grave	Improbable	Posible	Probable	
<b>EFECTOS PSÍQUICOS</b>							
Dificultad de concentración		4	1	5			5
Astenia/laxitud/fatigabilidad	2	4		7			7
Somnolencia/sedación	4	1	1	5	1		6
Alteraciones mnémicas		1	2	3			3
Depresión	2			2			2
Tensión/inquietud	2	3		5			5
Aumento de la duración del sueño	1	1		2			2
Aumentos de los sueños	1			1			1
Indiferencia emocional	2	1		3			3
<b>EFECTOS NEUROLÓGICOS</b>							
Distonía	1			1			1
Rigidez	2			2			2
Hipocinesia/acinesia		2		2			2
Hipercinesia	1			1			1
Temblor	2	1		2	1		3
Acatisia	2			2			2
Convulsiones epilépticas	4	2		6			6
<b>EFECTOS AUTONÓMICOS</b>							
Aumentos de la salivación	5			1	3	1	5
Disminución de la salivación	1			1			1
Náusea/vómito	1			1			1
Diarrea	4			4			4
Estreñimiento	5			5			5
Alteración de la micción	1			1			1
Vértigo ortostático	1			1			1
<b>OTROS EFECTOS</b>							
Prurito	1			1			1
Aumento de la pigmentación	1			1			1
Aumento de peso	6	1		3	3	1	7
Pérdida de peso	2	1		2	1		3
Galactorrea	1			1			1
Aumento del deseo sexual	3			3			3

Disminución del deseo sexual	1	1	1
Cefalea	2	2	2

El total de eventos adversos recogidos en la tabla 7 sumaron 88, constituyendo la media en 1,2 problemas adversos por el total de sujetos.

El total de individuos que padecían uno o más eventos adversos fueron el 37,8% de la población. De cada categoría de eventos adversos aquellos que los padecían un mayor porcentaje de sujetos fueron los que estaban dentro de la categoría otros con un 23% (Tabla 8), donde destacaba principalmente la variación en el peso (Tabla 7). Seguidamente se encontraban los eventos adversos psíquicos (21,6%) y eventos adversos que afectaban a la autonomía (18,9%). Por último los eventos adversos neurológicos (14,9%).

**Tabla 8.** Frecuencia de eventos adversos totales y de cada categoría de eventos adversos.

	N° Individuos	Frecuencia
Presenta al menos un tipo de eventos adverso	28	37,8
Presenta al menos un evento adverso psíquico	16	21,6
Presenta al menos un evento neurológico	11	14,9
Presentan al menos un evento adverso que afecta a la autonomía	14	18,9
Presentan otro tipo de efecto adverso	17	23

De todos los eventos adversos registrados aquellos que se encontraban en mayor proporción con diferencia del resto fueron los considerados con una gravedad leve y una relación causal improbable (Tabla 9). En ningún caso encontramos graves con una relación causal posible o probable.

**Tabla 9.** Gravedad de los eventos adversos frente a su posible relación causal.

Gravedad	Relación causal		
	Improbable	Posible	Probable
Leve	54	7	1
Moderado	19	2	1
Gravedad	4		

#### 4.3 Relación de eventos adversos con características demográficas y diagnósticas

Se realizaron pruebas estadísticas de cada una de las variables que caracterizaban esta población para identificar posibles diferencias significativas que determinaran la aparición de efectos adversos.

No se encontró ninguna diferencia significativa entre los que padecían eventos adversos y no, en relación con el sexo, la edad, el grado de discapacidad, los problemas de desplazamiento y/o dificultades sensoriales o del habla. La única diferencia significativa que se encontró fue una elevada frecuencia de eventos adversos entre los que padecían trastornos neuropsiquiátricos (poseer diagnóstico neurológico, psiquiátrico y/o problemas de conducta) ( $p=0,014$ ) (Tabla 10).

**Tabla 10.** Relación entre los trastornos neuropsiquiátricos y los eventos adversos.

		Trastorno neuropsiquiátrico		P-valor
		SI	NO	
Efecto adverso	SI	27	1	0,014*
	NO	34	12	

\*Significación estadística determinada por la prueba exacta de Fisher.

Por lo que respecta a la politerapia y polifarmacia, únicamente esta última mostró diferencias significativas para las categorías de eventos adversos psíquicos ( $p=0,022$ ) y neurológicos ( $p=0,020$ ). En cuanto a los eventos adversos en conjunto solo se observó tendencia ( $p=0,071$ ) (Tabla 11).

**Tabla 11.** Relación entre la polifarmacia y los eventos adversos.

		Polifarmacia		P-valor
		SI	NO	
<b>Evento adverso psíquico</b>	SI	35	23	0,022*
	NO	4	12	
<b>Evento adverso neurológico</b>	SI	9	2	0,020*
	NO	37	26	
<b>Cualquier evento adverso</b>	SI	17	11	0,071*
	NO	28	18	

\* Significación estadística determinada por la prueba exacta de Fisher.

#### 4.4 Relación de eventos adversos con el uso de psicofármacos

En el análisis realizado para determinar la posible relación del consumo de psicofármacos con la aparición de eventos adversos, aparecieron diferencias significativas para el total de eventos adversos ( $p=0,011$ ), sin embargo no aparecieron para las distintas subcategorías de eventos adverso. Posteriormente se desglosaron las subcategorías de eventos adversos para cada una de las categorías de psicofármacos (Tabla 12). No se incluyó en ninguna tabla de eventos adversos relacionados con el consumo de litio, porque no se dio ninguno de ellos en los 4 sujetos que consumían litio.

**Tabla 12.** Relación entre las distintas categorías de psicofármacos y las categorías de eventos adversos.

		Antipsicótico		P-valor
		SI	NO	
<b>Evento adverso psíquico</b>	SI	12	4	0,252
	NO	33	25	
<b>Evento adverso neurológico</b>	SI	7	4	1,000
	NO	38	25	
<b>Evento adverso autonómico</b>	SI	3	11	0,223
	NO	34	26	
<b>Eventos adverso otros</b>	SI	14	3	0,041*
	NO	31	26	
<b>Cualquier evento adverso</b>	SI	23	5	0,004*

	NO	22	24	
		<b>Anticonvulsivo</b>		<b>P-valor</b>
		SI	NO	
<b>Evento adverso psíquico</b>	SI	13	3	0,051*
	NO	31	27	
<b>Evento adverso neurológico</b>	SI	11	0	0,002*
	NO	33	30	
<b>Evento adverso autonómico</b>	SI	9	5	0,769
	NO	35	25	
<b>Eventos adverso otros</b>	SI	14	3	0,047*
	NO	30	27	
<b>Cualquier evento adverso</b>	SI	13	3	0,051*
	NO	31	27	
		<b>Antidepresivo</b>		<b>P-valor</b>
		SI	NO	
<b>Evento adverso psíquico</b>	SI	5	11	0,315
	NO	47	11	
<b>Evento adverso neurológico</b>	SI	3	8	0,694
	NO	13	50	
<b>Evento adverso autonómico</b>	SI	4	10	0,486
	NO	48	12	
<b>Eventos adverso otros</b>	SI	6	11	0,177
	NO	47	10	
<b>Cualquier evento adverso</b>	SI	8	20	0,383
	NO	8	38	
		<b>Ansiolítico</b>		<b>P-valor</b>
		SI	NO	
<b>Evento adverso psíquico</b>	SI	2	14	0,333
	NO	43	15	
<b>Evento adverso neurológico</b>	SI	3	8	0,707
	NO	14	49	
<b>Evento adverso autonómico</b>	SI	2	12	0,500
	NO	15	45	
<b>Eventos adverso otros</b>	SI	7	15	0,327
	NO	25	42	
<b>Cualquier evento adverso</b>	SI	8	20	0,383
	NO	8	38	
		<b>Antidemencia</b>		<b>P-valor</b>
		SI	NO	
<b>Evento adverso psíquico</b>	SI	1	15	0,218



	NO	8	58	
<b>Evento adverso neurológico</b>	SI	0	11	0,694
	NO	1	62	
<b>Evento adverso autonómico</b>	SI	0	14	1,000
	NO	1	59	
<b>Eventos adverso otros</b>	SI	1	16	0,230
	NO	0	57	
<b>Cualquier evento adverso</b>	SI	1	27	0,378
	NO	0	46	
		<b>Antiparkinsoniano</b>		<b>P-valor</b>
		SI	NO	
<b>Evento adverso psíquico</b>	SI	2	14	0,720
	NO	46	12	
<b>Evento adverso neurológico</b>	SI	0	11	1,000
	NO	1	62	
<b>Evento adverso autonómico</b>	SI	2	12	1,000
	NO	48	12	
<b>Eventos adverso otros</b>	SI	4	13	0,725
	NO	47	10	
<b>Cualquier evento adverso</b>	SI	6	29	0,762
	NO	8	38	

\*Significación estadística determinada por la prueba exacta de Fisher.

La mayor asociación se encontró en el consumo de anticonvulsivos donde tanto el total de eventos adversos ( $p=0,051$ ), como los eventos adversos psíquicos ( $p=0,051$ ), neurológicos ( $p=0,002$ ) y otros ( $p=0,047$ ) mostraron diferencias significativas o tendencia. La única excepción fue los eventos adversos relacionados con el sistema vegetativo o autónomo.

En relación al consumo de antipsicóticos también se observó diferencias significativas en cualquier evento adverso ( $p=0,004$ ) y en eventos adversos que entraban dentro de la categoría de otros ( $p=0,041$ ).

Por lo que respecta a los antidepresivos, ansiolíticos, antiparkinsonianos y antidemencia no se obtuvo ninguna asociación ni dentro de cualquier evento adverso, ni en ninguna de sus categorías (Tabla 12).

En las tablas 13 a la 17 se indicaron solamente las diferencias significativas en la

aparición de eventos adversos concretos. Los efectos adversos no recogidos no mostraron diferencias significativas.

**Tabla 13.** Diferencias en la aparición de eventos adversos entre los sujetos que recibían y no recibían antipsicóticos.

		Antipsicótico		P-valor
		SI	NO	
Aumento de peso	SI	7	0	0,038*
	NO	38	29	

\*Significación estadística determinada por la prueba exacta de Fisher.

Dentro de los 45 sujetos que recibían antipsicóticos 22 tenían algún tipo de evento adverso. De todos ellos el que más número de sujetos presentaba era el aumento de peso, que además mostró una diferencia significativa ( $p=0,038$ ) (Tabla 13).

**Tabla 14.** Diferencias en la aparición de eventos adversos entre los sujetos que recibían y no recibían anticonvulsivos.

		Anticonvulsivo		P-valor
		SI	NO	
Convulsiones epilépticas	SI	6	0	0,075*
	NO	38	30	

\*Significación estadística determinada por la prueba exacta de Fisher.

De los 44 sujetos que consumían anticonvulsivante 20 padecían algún tipo de evento adverso. De todos ellos las convulsiones epilépticas fueron las únicas que presentaron tendencia hacia la diferenciación significativa ( $p=0,075$ ) (Tabla 14).

**Tabla 15.** Diferencias en la aparición de eventos adversos entre los sujetos que recibían y no recibían antidepresivos.

		Antidepresivos		P-valor
		SI	NO	
Estreñimiento	SI	3	2	0,064*
	NO	13	56	

<b>Cefaleas</b>	SI	2	0	0,044*
	NO	14	58	

\*Significación estadística determinada por la prueba exacta de Fisher.

De los 16 sujetos que consumían antidepresivos 7 de ellos padecían algún tipo de evento adverso. Suponiendo un elevado porcentaje de eventos adversos con respecto a las personas que consumían antidepresivos. Las cefaleas fue el único evento adverso que presentaba diferencias significativas ( $p=0,044$ ) Mientras que el estreñimiento mostró una tendencia hacia la diferenciación significativa ( $p=0,064$ ) (Tabla 15).

**Tabla 16.** Diferencias en la aparición de eventos adversos entre los sujetos que recibían y no recibían antiparkinsonianos.

		<b>Antiparkinsoniano</b>		<b>P-valor</b>
		SI	NO	
<b>Temblores</b>	SI	2	1	0,090*
	NO	12	59	

\*Significación estadística determinada por la prueba exacta de Fisher.

De todos los sujetos que consumían un medicamento contra el Parkinson 4 padecían algún tipo de evento adverso, un número muy elevado si tenemos en cuenta que el total de personas que tomaban este tipo de fármaco fue 14. De todos los eventos adversos únicamente se encontró tendencia a la diferenciación significativa en el temblor ( $p=0,090$ ) (Tabla 16).

**Tabla 17.** Diferencias en la aparición de eventos adversos entre los sujetos que recibían y no recibían antidemencia.

		<b>Antidemencia</b>		<b>P-valor</b>
		SI	NO	
<b>Dificultad de concentración</b>	SI	1	4	0,068*
	NO	0	69	
<b>Astenia/laxitud/fatigabilidad</b>	SI	1	6	0,095*
	NO	0	67	
<b>Alteraciones mnémicas</b>	SI	1	2	0,041*

	NO	0	71	
<b>Tensión/inquietud</b>	SI	1	4	0,068*
	NO	0	69	
<b>Indiferencia emocional</b>	SI	1	2	0,041*
	NO	0	71	
<b>Aumento de peso</b>	SI	1	6	0,095*
	NO	0	67	

\*Significación estadística determinada por la prueba exacta de Fisher.

Los eventos adversos asociados al suministro de medicamentos frente a la demencia fueron 5, aunque solo un usuario lo consumía. Estos eventos adversos fueron alteraciones mnémicas, e indiferencia emocional que mostraron diferencias significativas ( $p=0,041$ ). Por otro lado se encontró tendencia hacia la significación en dificultad de concentración, tensión y/o inquietud ( $p=0,68$ ), astenia y aumento de peso ( $p=0,095$ ) (Tabla 17).

El único que no mostró ninguna diferencia significativa en ninguno de los ítems fue el consumo de ansiolíticos, a pesar de que 3 de los 17 sujetos que consumían ansiolíticos padecían algún tipo de evento adverso.

#### 4.4.1 Relación de eventos adversos con las DDD de los psicofármacos

No se obtuvo ninguna diferencia significativa por lo que respecta a las DDD totales y la aparición de eventos adversos. Sin embargo, sí se mostró diferencias significativas en las DDD de las categorías independientes de psicofármacos (Tabla 18).

**Tabla 18.** Asociación entre los eventos adversos y las DDD de los psicofármacos.

	Nº	Media	D.S.	Mínimo	Mediana	Máximo	P-valor
<b>Eventos adversos</b>	Antipsicóticos						
	NO	46	0,38	0,59	0	0	0,011*
	SI	28	0,69	0,75	0	0,52	
<b>Otros eventos adversos</b>	Antipsicóticos						
	NO	57	0,42	0,58	0	0	0,054*
	SI	17	0,78	0,57	0	0,52	
<b>Otros eventos adversos</b>	Antidepresivos						

NO	72	0,27	0,72	0	0	3	0,022*
SI	2	0,75	0,35	0,5	0,75	1	
<b>Eventos adversos neurológicos</b>	Antiparkinsonianos						
NO	63	0,09	0,26	0	0	1,2	0,088*
SI	11	0,11	0,16	0	0	0,4	

\*Significación estadística determinada por U de Mann-Whitney.

Los eventos adversos que mostraron una mayor asociación fueron los que se encontraban dentro de la categoría otros, que fue significativa para los antidepresivos ( $p=0,022$ ), y con tendencia a la significación para los antipsicóticos ( $p=0,054$ ). Los antipsicóticos también obtuvieron diferencias significativas para el total de eventos adversos ( $p=0,011$ ). Por último los antiparkinsonianos mostraron tendencia a la significación para los acontecimientos adversos neurológicos ( $p=0,088$ ).

#### 4.5 Asociación entre las variables ICAP y la aparición de eventos adversos

Para aquellos individuos no evaluados con ICAP ( $N=36$ ), por no atribuírseles ningún problema de conducta o dificultad adaptativa, se les asignó el valor máximo de las puntuaciones ICAP.

Las variables ICAP no sufrieron ninguna diferencia significativa en función de la aparición de algún evento adverso, a excepción del índice interno ( $p=0,033$ ). Algo parecido ocurría si desglosáramos en categorías los efectos adversos, siendo solo los eventos adversos psíquicos y el índice asocial el que mostraba tendencia ( $p=0,087$ ). Los peores valores de las variables ICAP los tenían aquellos que sufrían eventos adversos (Tabla 19).

**Tabla 19.** Asociación entre los eventos adversos y las variables ICAP.

	Nº	Media	D.S.	Mínimo	Mediana	Máximo	P-valor
<b>Eventos adversos</b>	Índice interno						
NO	46	-7	13,4	-47	2	4	0,033*
SI	28	-13,9	16	-52	-14	4	
<b>Eventos psíquicos</b>	Índice asocial						
NO	58	-11,5	14,5	-49	-3,5	1	0,087*

SI	16	-17,9	14,7	-45	15,5	1
----	----	-------	------	-----	------	---

\*Significación estadística determinada por U de Mann-Whitney.

#### 4.6 Asociación entre las variables ICAP y el empleo de psicofármacos

En la tabla 20 y 21 se recogieron los diferentes valores de las variables ICAP en sujetos que consumían antipsicóticos y/o anticonvulsivos. Sin incluir a los fármacos contra la demencia, puesto que solo un sujeto lo consumía, ni antidepresivos, ansiolíticos o antiparkinsonianos, porque en ninguno de ellos se obtuvo diferencias significativas.

**Tabla 20.** Resultados del ICAP en sujetos a los que se les suministra antipsicóticos.

Reciben antipsicóticos	Nº	Media	D.S	Mínimo	Mediana	Máximo	P-valor
Destreza motora							
NO	29	37,5	14,9	5	48	48	0,716
SI	45	48,8	9,0	20	48	48	
Destreza social-comunicativas							
NO	29	34,7	12,8	5	42	44	0,745
SI	45	35,7	11,5	6	44	44	
Destreza para la vida personal							
NO	29	37,2	14,6	0	44	49	0,745
SI	45	38,7	12,8	2	49	49	
Destrezas para la vida en la comunidad							
NO	29	20,8	12,0	0	29	31	0,864
SI	45	12,5	11,5	1	31	31	
Índice interno							
NO	29	-2,4	8,9	-28	2	4	0,003*
SI	45	-14,2	15,9	-38	-16	4	
Índice asocial							
NO	29	-11,3	14,7	-49	1	1	0,346
SI	45	-13,9	14,7	-45	-11	1	
Índice externo							
NO	29	-7,4	13,0	-46	1	1	0,386
SI	45	-11,1	14,8	-47	-4	1	
Índice general							
NO	29	-6,6	12,5	-38	-6	30	0,033*

SI	45	-14,8	14,5	-46	-11	1	
----	----	-------	------	-----	-----	---	--

\*Significación estadística determinada por U de Mann-Whitney.

Dentro de todas las variables del ICAP para aquellos que consumían antipsicóticos cabe destacar el valor del índice interno, en el que la diferencia resultó significativa ( $p=0,003$ ), así como el índice general ( $p=0,033$ ), obteniendo un peor resultado aquellos que consumían antipsicóticos (Tabla 20).

**Tabla 21.** Resultados del ICAP en sujetos a los que se les suministra anticonvulsivo.

Reciben anticonvulsivo	Nº	Media	D.S	Mínimo	Mediana	Máximo	P-valor
Destreza motora							
NO	30	43,1	9,2	12	48	48	0,020*
SI	44	37,1	12,6	5	40,5	48	
Destreza social-comunicativas							
NO	30	39,6	8,5	10	44	44	0,008*
SI	44	32,4	13,1	5	35,5	44	
Destreza para la vida personal							
NO	30	43,0	10,2	11	49	49	0,009*
SI	44	34,8	14,5	0	37	49	
Destrezas para la vida en la comunidad							
NO	30	25,2	9,5	4	31	31	0,008*
SI	44	27,9	12,1	0	16,5	31	
Índice interno							
NO	30	-4,0	11,5	-34	4	4	0,001*
SI	44	-13,4	15,6	-52	-13	4	
Índice asocial							
NO	30	-7,4	12,4	-34	1	1	0,062*
SI	44	-16,6	15,1	-49	-14,5	1	
Índice externo							
NO	30	-4,6	12,0	-46	1	1	0,001*
SI	44	-13,1	14,6	-47	-10	1	
Índice general							
NO	30	-5,9	10,6	-38	1	1	0,008*
SI	44	-15,5	15,7	-40	-13,5	30	

\*Significación estadística determinada por U de Mann-Whitney.

En el caso de los anticonvulsivos todas las variables mostraron diferencia

significativas, a excepción del índice asocial donde se observó tendencia a la significación ( $p=0,062$ ). Sin considerar las destrezas para la vida en la comunidad, al resto de las variables se les asignó el peor valor para aquellos sujetos que consumían anticonvulsivos (Tabla 21).

#### 4.7 Análisis multivariante

En última instancia se realizó un análisis multivariante, para comprobar si existía alguna relación entre las variables que cambiaran los resultados (Tabla 22). En el análisis multivariante solo se tuvo en cuenta aquellas variables que habían mostrado alguna diferencia significativa.

**Tabla 22.** Análisis multivariante.

Variable	Coefficiente	P-valor
Diagnóstico neuropsiquiátrico	-1,641	0,191
Polifarmacia	-0,486	0,569
Empleo de antipsicóticos	-2,453	0,006
Empleo de anticonvulsivantes	-1,096	0,224
DDD antipsicóticos	0,380	0,467
DDD antidepresivos	0,194	0,702
DDD antiparkinsonianos	3,593	0,054
Índice interno ICAP	-0,001	0,970
Índice asocial ICAP	4,031	0,964

No se encontraron diferencias significativas al realizar el análisis de las variables con p-valor inferior a 0,05, es decir, que no se detectó ninguna influencia sobre los eventos adversos.



## 5. DISCUSIÓN

El presente estudio cumplió el objetivo de recopilar un inventario de eventos adversos que padecía una población de discapacitados intelectuales con un grado de discapacidad principalmente profunda o grave, a los que se les suministraba psicofármacos. Hasta ahora no existían publicaciones que abordaran este tema con sujetos con el mismo grado de discapacidad, aunque si los había con discapacidad leve (Scheifes *et al.*, 2016).

Por otro lado, también se obtuvieron otros datos, como los datos demográficos, de diagnóstico, los medicamentos empleados, incluidos aquellos que no son psicofármacos y se calculó las DDD de los mismos. Además se estudiaron los valores de las variables finales del ICAP. Todos estos aspectos no habían sido tenidos en cuenta en ningún otro estudio de las mismas características y han permitido tener una visión de la eficacia y seguridad de los fármacos.

### 5.1 Prevalencia de eventos adversos

El inventario de efectos adversos recogidos con la escala UKU mostró que 28 de los 74 sujetos que formaban parte del Centro San Rafael padeció uno o más efectos adversos (Tabla 8), que se distribuyeron entre los cuatro tipos de efectos, siendo los de mayor número los eventos que atañían a otros tipos de acontecimientos adversos. Los eventos adversos más frecuentes fueron la astenia y el aumento de peso. El número de efectos adversos totales fue de 88, un número elevado, repartido entre las diferentes categorías de eventos adversos (Tabla 7). Cabe destacar que la gran mayoría de eventos adversos tenían una gravedad leve y una relación causal con el psicofármaco improbable, asignada por un razonamiento lógico. Esto constituyó una prueba de la dificultad que supone establecer una relación causal entre los eventos adversos y el empleo de psicofármacos. Además no existían casos de eventos adversos que fueran graves y probables o posibles. Esto tenía su razón de ser puesto que en tal caso se procedió a una actuación inmediata y no quedó registrado a través de la UKU.

Curiosamente ningún efecto adverso se pudo asociar con sexo, edad, grado de discapacidad o problemas sensoriales o del habla. Únicamente se pudo establecer diferencias significativas con el trastorno neuropsiquiátrico, la polifarmacia y el empleo

de psicofármacos (Tablas 10-17). Por lo que respecta a las DDD, que supondría el valor cuantitativo, no se obtuvo diferencia significativa para el total de psicofármacos, hecho que determinó la dificultad de establecer asociación y/o detectar los efectos adversos. Los efectos adversos que mostró la población frente al consumo de DDD denotan una incapacidad de detectar síntomas adversos una vez pasado la media, es decir, al pasar cierto límite el propio síntoma se considera parte de la discapacidad, pasando inadvertido.

## **5.2 Prevalencia de empleo de psicofármacos y su asociación con efectos adversos y problemas de conducta**

La prevalencia global de psicofármacos fue del 86,5% (Tabla 4). Mucho más elevada que en trabajos anteriores con discapacitados intelectuales realizados en España que se encontraban en el 52,6% (Pol Yanguas, 1999), pero similar a lo que podíamos encontrar en países como Australia o Holanda (Tabla 2).

En cuanto al número total de fármacos por sujeto varió entre 0-11 y concretamente en el caso de los psicofármacos de 0-9 (Tabla 5). Por otro lado en lo que respecta a las DDD se encontró que por término medio cada sujeto medicado recibió 4,26 del total de fármacos y en concreto de los psicofármacos 2,63 (Tabla 6). Cabe destacar que tanto el número total de fármacos como las DDD administradas aumentaron al comparar con estudios anteriores en los que intervino el mismo Centro (Pol Yanguas, 1999) (Jiménez Cubero *et al.* 2013). Por tanto la evolución en el empleo de psicofármaco ha ido aumentando con el paso del tiempo, a pesar de los riesgos que ello conlleva (Alexander *et al.*, 2011).

### **5.2.1 Antipsicóticos**

Los datos de prevalencia de uso de antipsicóticos se encontraban en el 2010 en un 30-50%, aunque la prevalencia de los trastornos psicóticos era de tan sólo un 3% (Tsiouris, 2010). En San Rafael el 60,8% de los sujetos tenían prescritos psicofármacos (Tabla 4), es decir, había una prevalencia mayor a la común. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las enfermedades psiquiátricas se encontraban en un porcentaje mucho más elevado 33,8% (Tabla 3). Aun así el consumo de antipsicóticos fue el doble

que el de las enfermedades psiquiátricas a las que pudieran hacer frente, por tanto estos fármacos fueron empleados en la mayoría de los casos para problemas de comportamiento y esto fue debido a que dentro del Centro el principal problema a afrontar eran las alteraciones de la conducta, de alguno de los sujetos que las padecían el 41,9% (Tabla 3). El motivo puede estar asociado con la errónea creencia de que el comportamiento agresivo en las personas con discapacidad intelectual se debe a un trastorno psicótico. Además las propiedades anti-agresivas de los antipsicóticos no han sido apoyadas en los estudios clínicos ni en investigaciones básicas. Los antipsicóticos están indicados únicamente para los trastornos psiquiátricos y los comportamientos agresivos asociados con síntomas psicóticos como la activación de los receptores de dopamina que conduce a la agresión defensiva (Tsiouris, 2010).

Una evidencia de que los antipsicóticos no eran la mejor solución para atenuar los problemas de conducta se deduce de los datos recogidos en la tabla 20, donde no se observaron diferencias significativas para la mayoría de variables del ICAP entre aquellos que consumían antipsicóticos y a los que no se les suministraba. La única variable donde encontramos diferencias significativas fue en el índice interno ( $p=0,003$ ). Sin embargo esta diferencia mostró peor resultado para aquellos que consumían antipsicóticos. No solo esto, sino que el consumo de antipsicóticos aumentaría la probabilidad de padecer eventos adversos (Tabla 13), especialmente en lo que respecta al aumento de peso, en el que el análisis realizado en este estudio mostró una diferencia significativa ( $p=0,038$ ) entre aquellos que consumían este tipo de psicofármaco y los que no. Otros trabajos corroboran este hecho y señalan este efecto adverso como una de las principales consecuencias del consumo de antipsicóticos (Matson y Mahan, 2010) (Penzner *et al.*, 2009).

### **5.2.2 Litio**

El litio es utilizado como estabilizador del ánimo, con evidencias de su eficacia. Sin embargo no existe la certeza de que su empleo reduzca los problemas de conducta (Jones *et al.*, 2011). Este estudio apoya este hecho, ya que los resultados obtenidos mostraron que no existe diferencia significativa que sitúen al litio como un buen fármaco, para reducir los problemas de conducta.

Por otro lado, cabe destacar que a ningún sujeto que consumía litio se le detectó algún evento adverso. Esta circunstancia contrastaría con la bibliografía existente hasta el momento, en la cual se registró a corto plazo un aumento de vómitos, temblores o fatiga (Siegel *et al.*, 2014). Mientras que a largo plazo se observó efectos negativos sobre la función renal (Minay *et al.*, 2013), el hipotiroidismo, hiperparatiroidismo y el aumento de peso (Koek, 2015) (McKnight *et al.*, 2012). Ítems que no estaban recogidos dentro de la escala UKU y que son muy difíciles de determinar puesto que se manifiestan a muy largo plazo.

### **5.2.3 Anticonvulsivos**

Los estudios realizados sobre prevalencia de epilepsia en discapacitados intelectuales mostraron diferentes valores. En lo que coincidían todos ellos fue que la prevalencia de epilepsia en población general, que se encontraba entre el 0,6% y el 1%, era mucho menor a la que se daba en discapacitados intelectuales. Robertson *et al.* 2010 en su estudio estimó que de cada cinco personas con discapacidad intelectual una sufre epilepsia. Este dato resultó menor del porcentaje de epilépticos que vivían en el Hospital de San Rafael, alcanzando un 36,5% del total en este lugar (Tabla 3). Por otro lado, un punto en común fue el hecho de que la prevalencia de epilepsia estaba relacionada con el nivel de discapacidad intelectual (Robertson *et al.*, 2015). De los 27 casos de individuos con epilepsia 17 tenían un grado de discapacidad intelectual profunda, 6 individuos tenían discapacidad intelectual severa, 3 discapacidad intelectual moderada y el uno restante no tenían determinado el grado de discapacidad.

Otra cifra a destacar fue el empleo de antiepilépticos en un porcentaje del 59,5%, a pesar de que únicamente el 36,5% de los pacientes padecían crisis de epilepsia. Por tanto, cabe suponer que se extendió el uso de anticonvulsivos a otros tipos de tratamiento especialmente a los problemas de conducta. Este fue el caso de topiramato, clonazepam, levetiracetam y oxcarbazepina, que no solo no estaban indicados para este fin, sino que además podían agravar los problemas de comportamiento ya que supone el principal efecto adverso (Schmitz, 2006) (Brodtkorb *et al.*, 1993). Por ejemplo, el tratamiento con topiramato puede llevar al desarrollo de agresividad (Thigpen *et al.*, 2013), igual ocurre con levetiracetam y a este además se le suma la irritación (Nadkarni y Devinsky, 2005) (Helmstaedter *et al.*, 2013). Al igual que ocurría con los antipsicóticos,

una prueba del agravamiento de los problemas de conducta que podía ocasionar el consumo de este tipo de medicamento fueron los datos obtenidos en la tabla 21, donde todas las variables ICAP, excepto las destrezas de la vida en comunidad, mostraron un empeoramiento significativo en aquellos que consumían anticonvulsivos. El aumento en el uso de los antiepilépticos como tratamiento para los trastornos psiquiátricos superaba las pruebas de su eficacia. Los ensayos clínicos de anticonvulsivos están diseñados para probar la eficacia antiepiléptica, además con frecuencia quedan excluidos de estos ensayos los pacientes con antecedentes psiquiátricos, quedando enmascarado los problemas de comportamiento ocasionados por su consumo. Por lo general los perfiles psicotrópicos de los antiepilépticos son identificados en la experiencia clínica mediante ensayo error (Schmitz, 2006); Así de esta forma algunos anticonvulsivos fueron indicados para otros tratamientos. En el hospital de San Rafael se emplearon algunos de ellos: la pregabalina (Lyrica®) también indicada como ansiolítico, la lamotrigina (Labileno® y Lamictal®) puede emplearse para trastornos bipolares y cabamazepina (Tegretol®) efectiva para el tratamiento contra la manía al igual que el ácido valproico (Depakine®) (De Leon, 2001).

Por otra parte, paradójicamente el único efecto adverso que mostró cierta tendencia hacia la diferenciación significativa fue la aparición de convulsiones epilépticas ( $p=0,075$ ) (Tabla 14), indicativo de que en al menos 6 pacientes el tratamiento antiepiléptico no estaba resultando del todo efectivo y requeriría una modificación.

#### **5.2.4 Antidepresivos**

Los antidepresivos en España no son administrados con tanta frecuencia como en otros países, que constituyen el segundo psicofármaco mayormente prescrito (Tabla 2). En el Centro San Rafael fue consumido con una prevalencia del 21,6% (Tabla 4). Sin embargo, es curioso que entre los sujetos que consumían antidepresivos el 43,8% sufría algún tipo de reacción adversa, aunque solo las cefaleas mostraron diferencias significativas ( $p=0,044$ ). Otro efecto adverso muy relacionado con el consumo de antidepresivos es el pensamiento suicida (FDA, 2007), que no podría ser registrado en discapacitados intelectuales de las características de este Centro, por los problemas de comunicación y supondría un efecto adverso más que se suma a los que no son detectables.

Por otro lado, en lo que respecta a los problemas de conducta los resultados no mostraron una diferencia significativa. En este punto existe cierta controversia. Hay autores que defienden que el consumo de antidepresivos produciría una disminución estadísticamente significativa en los índices de comportamiento (Janowsky *et al.*, 2005) (Davanzo *et al.*, 1998). Sin embargo, esto no fue posible contrastarlo con los datos obtenidos.

### **5.2.5 Ansiolíticos**

Los ansiolíticos son utilizados principalmente para los problemas de ansiedad. Dentro de este grupo llama la atención la cantidad de efectos secundarios que ocasionan, constituyendo el que mayor cantidad de problemas de conducta recoge la literatura (Antonacci *et al.*, 2008). Sin embargo, dentro de la recogida de datos con lo que respecta a los efectos adversos no encontramos diferencias significativas en ninguno de ellos. En ningún caso aparecieron efectos adversos relacionados con los problemas de conducta. El mismo resultado fue obtenido al analizar los datos de la variable ICAP en el que no se encontraron diferencias significativas.

### **5.2.6 Antiparkinsonianos**

Tras analizar los datos obtenidos a partir del historial de medicación destacó el empleo de Akinetón, cuyo principio activo es biperideno hidrocloreuro. Este fármaco fue empleado tradicionalmente para el tratamiento contra el Parkinson. Sin embargo, en este caso fue administrado a 14 pacientes, a pesar de que solo uno de ellos padecía dicha enfermedad. Por tanto el empleo de este fármaco tenía otro fin que era el de tratar los síntomas extrapiramidales, que supone uno de los principales eventos adversos del consumo de psicofármacos, por lo que podrían quedar enmascarados por su uso. Prueba de ello son los resultados obtenidos en la tabla 18 en la que encontramos la misma media de efectos adversos neurológicos para aquellos que consumían antiparkinsonianos y los que no lo hacían. Además un estudio realizado en el 2015 muestra que el biperideno puede deteriorar la memoria, así como el aprendizaje verbal (Sambeth *et al.*, 2015), eventos secundarios que podrían pasar por alto ante el personal que se encarga de los discapacitados mentales, ya que suponen unas características asociadas a su enfermedad. Esto supone una razón más que apoya la dificultad de

detectar los efectos adversos, especialmente en discapacitados intelectuales.

### **5.2.7 Antidemencia**

En el Centro San Rafael encontramos un único sujeto al que se le administra un fármaco contra la demencia por causa justificada, como es el Alzheimer. Sin embargo, este caso en particular llamó la atención por la cantidad de efectos adversos que tenía asociado, entre los que encontramos con una diferencia significativa las alteraciones mnémicas e indiferencia emocional y con tendencia a la diferencia significativa dificultad de concentración, astenia y aumento de peso (Tabla 17). Aunque es importante tener en cuenta la enfermedad del Alzheimer y las dificultades que pueden ir asociadas y que pueden ser confundidas con efectos adversos, cuando realmente se trata de síntomas de la misma o al revés.

Por lo que respecta a la conducta problemática, no ha sido considerado dentro del análisis puesto que su prescripción no tiene el objetivo de atajarla.

### **5.3 Perspectivas de futuro**

La visión del empleo de psicofármacos sobre discapacitados intelectuales está cambiando, pero de una manera muy paulatina. Recientemente en Inglaterra se ha firmado un compromiso de revisar y reducir la excesiva medicación empleada para obtener un comportamiento más fácil de llevar, en lugar de utilizar más tiempo para comprender las necesidades de los discapacitados intelectuales (Gulland, 2016). En definitiva se requieren más investigación sobre el consumo de psicotrópicos en discapacitados intelectuales realizando ensayos muy controlados en que también puedan participar. También es necesario establecer programas que prevengan riesgos. El empleo de instrumentos como la UKU y las variables ICAP pueden servir como base para observar la evolución del sujeto ante el consumo de psicotrópicos y utilizarlos como instrumento de eficacia y seguridad. Los eventos adversos se podrían reducir drásticamente si además de seguir todas estas pautas, se emplearan los métodos psicológicos como primer recurso, antes que el suministro de psicofármacos.

#### **5.4 Fortalezas y limitaciones**

Los resultados obtenidos tienen implicaciones clínicas en personas con problemas verdaderamente trascendentales. Se trata del único estudio realizado hasta el momento en que se recogen tantas variables para analizar los problemas de los efectos adversos en discapacitados intelectuales. Las dificultades de esta tarea, además de la necesidad de obtener resultados le otorgan un importante valor.

En cuanto a las limitaciones existen problemas asociados a la escala UKU que dificulta obtener datos completamente verídicos. Por otra parte varios de los ítems no se pueden llegar a evaluar, especialmente los relacionados con la sexualidad o sueño, y otros pueden ser asumidos como una condición de la enfermedad que padecen. Además es muy complicado determinar si existe una causa-efecto por el consumo de ciertos medicamentos ya que se debería emplear un algoritmo que resulta imposible de utilizar, porque implica acciones como la retirada del medicamento. Por otro lado, el hecho de que el paciente este imposibilitado para aportar su propia opinión lo dificulta más, asignando por defecto una relación causal improbable en la mayoría de los casos (Tabla 9). Solo en un caso se ha procedido a reducir la dosis y en otro a la retirada de la medicación. En el resto las conclusiones determinan que o bien no tienen reacciones adversas o las interferencias no son significativas, aunque el paciente en cuestión tenga varios ítems marcados en la UKU, como consecuencia de estas no se lleva a cabo ninguna acción. Por último existen algunos efectos adversos muy recurrentes en el uso de psicofármacos como es la aparición de osteoporosis (De Kuijper *et al.*, 2013), que no entra dentro de la escala UKU. Todo esto refleja las dificultades que suponen recoger de manera verídica y completa los eventos adversos y asociarlos a su vez con el empleo de psicofármacos especialmente en discapacitados intelectuales.



## 6. CONCLUSIÓN

Tras este estudio realizado en una población de discapacitados intelectuales, se concluyó que:

1. Se registró un elevado número de efectos adversos; aquellos que se recogieron en una mayor proporción fueron los que se manifestaban físicamente; sin embargo, cabría esperar que los psíquicos fueran los mayoritarios al tratarse de psicofármacos, por lo que se deduce que los efectos psíquicos no pudieron ser detectados, debido a las dificultades en la población estudiada.
2. Se pudo determinar una asociación entre la aparición de efectos adversos y el consumo de antipsicóticos y/o anticonvulsivos principalmente, a pesar de la gran cantidad de factores que intervinieron y complicaron mucho la relación causal.
3. Los antipsicóticos y sobre todo los anticonvulsivos mostraron una relación con las variables ICAP, resultando con mayores problemas de conducta y más dificultades en la conducta adaptativa aquellos pacientes que consumían antipsicóticos y anticonvulsivantes.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A (2011) Increasing off-label use of antipsychotics medications in the United States. 1995-2008. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*; 20:177-184

American Association on Mental Retardation (2010) Mental Retardation: definition, classification, and systems of supports. Editorial American Association on Mental Retardation; 10ª Edición, Washington DC.

Antonacci DJ, Manual C, Davis E (2008) Diagnosis and treatment of aggression in individuals with developmental disabilities. *Psychiatric Quarterly*; 79:225–247.

Asociación Americana de Psiquiatría (2014) “DSM-V, Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Editorial Panamericana; 5ª Edición.

Brodtkorb E, Sand T, Strandjord RE (1993) Neuroleptic and antiepileptic treatment in the mentally retarded. *Seizure*; 2(3): 205-211.

Cooper SA, Smiley E, Morrison J, Williamson A, Allan L (2007) Mental ill-health in adults with intellectual disabilities: prevalence and associated factors. *The British Journal of Psychiatry*; 190:27-35

Davanzo PA, Belin TR, Widawski MH, King BH (1998) Paroxetine treatment of aggression and self-injury in persons with mental retardation. *American Journal Mental Retardation*; 102 (5):427-437, 1998.

De Kuijper G, Mulder H, Evenhuis H, Scholte F, Visser F, Hoekstra PJ (2013) *Determinants* of physical health parameters in individuals with intellectual disability who use long-term antipsychotics. *Research in Developmental Disabilities*; 34:2799–2809.

De la Fuente Honrubia C, García del Pozo J, De Abajo FJ (2006) Utilización de antiepilépticos en España (1992-2006). *Agencia española de medicamentos y productos sanitarios*.

De Leon OA (2001) Antiepileptic drugs for the acute and maintenance treatment of bipolar disorder. *Harvard Review Psychiatry*; 9:209-222.

Deb S, Thomas M, Bright C (2001) Mental disorder in adults with intellectual disability 2: The rate of behaviour disorders among a community-based population aged between 16 and 64 years. *Journal of Intellectual Disability Research*; 45(6):506-514.

Edelsohn GA, Schuster MJ, Castelnovo K, Terhorst L, Parthasarathy M (2014) Psychotropic prescribing for persons with intellectual disabilities and other psychiatric disorders. *Psychiatric Services*; 65(2):201-207.

Emerson E, Kiernan C, Alborz A, Reeves D, Mason H, Swarbrick R, Hatton C (2001) The prevalence of challenging behaviors: a total population study. *Research in Developmental Disabilities*; 22(1):77-93.

Evenhuis H, Minderaa RB, Hoekstra PJ (2012) Effects of controlled discontinuation of long-term used antipsychotics for behavioural symptoms in individuals with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*; 58(1): 71-83.

FDA (2007) Antidepressant Use in Children, Adolescents, and Adults. [www.fda.gov/CDER/Drug/antidepressants?default.html](http://www.fda.gov/CDER/Drug/antidepressants?default.html) (consultada el 2 de Junio de 2016).

Frighi V, Stephenson MT, Morovat A, Jolley IE, Trivella M, Dudley CA, Anand E, White SJ, Hammond CV, Hockney RA, Barrow B, Shakir R, Goodwin GM (2011) Safety of antipsychotics in people with intellectual disability. *The British Journal of Psychiatry*; 199:289-295.

Gulland A (2016) GPs told to end “chemical restraint” of people with learning disabilities. *The BMJ*.

Helmstaedter C, Mihov Y, Toliat MR, Thiele H, Nuernberg P, Schoch S, Surges R, Elger CE, Kunz WS, Hurlemann R (2013) Genetic variation in dopaminergic activity is associated with the risk for psychiatric side effects of levetiracetam. *Epilepsia*; 54(1):36-44.

Instituto de formación en biomedicina (2003) Curso a distancia técnicas estadísticas básicas. Aplicado a las ciencia de la salud. Mediante el desarrollo de casas prácticos. Con el programa G-Stat., ISBN:607-5172-4.

Janowsky DS, Shetty M, Barnhill J, Elamir B, Davis JM (2005) Serotonergic antidepressant effects on aggressive, self-injurious and destructive/disruptive behaviours in intellectually disabled adults: a retrospective, open-label, naturalist trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology*; 8(1): 37-48

Jiménez Cubero M, Aguilar Noguera V, Pol Viedma V, Mata García, Crespo Valera S, Martíne Granados F, Carratalá Marco A, Pérez Martínez E, Pol Yaguas E (2013) Seguimiento de las recomendaciones sobre psicofarmacología y su repercusión conductual en la discapacidad intelectual. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría.*; 33(119):479-495.

Jones RM, Arlidge J, Gillham R, Reagu S, van den Bree M, Taylor PJ (2011) Efficacy of mood stabilisers in the treatment of impulsive or repetitive aggression: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*; 198(2):93-8.

Koek RJ (2015) Tips, Cautions, and Successes in Treating Bipolar Patients With Lithium. *Psychiatrytimes*; 1-8

Laporte JR, Tognoni G (1983) Principios de la epidemiología del medicamento. Editorial Salvat. 2ª Edición.

Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, drugs and Dencker SJ, Elgen K (1987) The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*; 76 (S334):1-100

Matson JL, Mahan S (2010) Antipsychotic drug side effects for persons with intellectual disability. *Research in Developmental Disabilities*; 31:1570-1576.

Matson JL, Neal D (2009) Psychotropic medication use for challenging behaviors in persons with intellectual disabilities: An overview. *Research in Developmental Disabilities*; 30:572-586.

Matson JL, Wilkins J (2008) Antipsychotic drugs for aggression in intellectual disability. *The Lancet*; 371:9–10.

McGillivray JA, McCabe MP (2004) Pharmacological management of challenging

behavior of individuals with intellectual disability. *Research in Developmental Disabilities*; 25(6):523-37.

McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR (2012) Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*; 379(9817):721-8.

Minay J, Paul R, McGarvey D, Savage G, Stevenson M, Fogarty D, Mulholland C, Kelly C (2013) Lithium usage and renal function testing in a large UK community population; a case-control study. *Gen Hospital Psychiatry*; 35(6):631-5.

Montero D (1993) Evaluación de la conducta adaptativa en personas con discapacidad, adaptación y validación del ICAP. Universidad de Deusto, Bilbao.

Nadkarni S, Devinsky O (2005) Psychotropic effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Currents*; 5(5): 176-181.

Organización Mundial de la Salud (2001) Clasificación Internacional del funcionamiento, de la Discapacidad y de la Salud (CIE-10). *Organización Mundial de la Salud*, Ginebra.

Penzner JB, Dudas M, Saito E, Olshanskiy V, Parikh UH, Kapoor S, Chekuri R, Gadaleta D, Avedon J, Sheridan EM, Randell J, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU (2009) Lack of effect of stimulant combination with second-generation antipsychotics on weight gain, metabolic changes, prolactin levels, and sedation in youth with clinically relevant aggression or oppositionality. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacol*; 19(5):563-73.

Pol Yanguas E (1999) Utilización de psicofármacos por sujetos con retraso mental. Tesis doctoral Universitat Miguel Hernández, España, 376pp.

Robertson J, Emerson E, Gregory N, Hatton C, Turner S, Kessissoglou S, Hallam A (2000) Lifestyle related risk factors for poor health in residential setting for people with intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities*; 21(6):469-486.

Robertson J, Hatton C, Emerson E, Baines S (2015) Prevalence of epilepsy among people with intellectual disabilities: A systematic review. *Seizure*; 29: 46-62.

Sambeth A, Riedel WJ, Klinkenberg I, Kähkönen S, Blockland A (2015) Biperiden selectively induces memory impairment in healthy volunteers: no interaction with

citalopram. *Psychopharmacology*; 232(11): 1887-97.

Sawyer A, Lake JK, Lunsy Y, Liu SK, Desarkar P (2014) Psychopharmacological treatment of challenging behaviours in adults with autism and intellectual disabilities: A systematic review. *Research in Autism Spectrum Disorders*; 8:803-813.

Scheifes A, Walraven S, Stolker JJ, Nijman HLI, Egberts TCG, Heerdink EI (2016) Adverse events and the relation with quality of life in adults with intellectual disability and challenging behavior using psychotropic drugs. *Research in Developmental Disabilities*; 49-50:13-21.

Schmitz B (2006) Effect of antiepileptic drugs on mood and behavior. *Epilepsia*; 47(2):28-33.

Siegel M, Beresford CA, Bunker M, Verdi M, Vishnevetsky D, Karlsson C, Teer O, Stedman A, Smith KA (2014) Preliminary investigation of lithium for mood disorder symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacol*; 24(7):399-402.

Thigpen J, Miller SE, Brooks B Pond (2013) Behavioral side effects of antiepileptic drugs. *US Pharmacist*; 38(11):15-20.

Tsiouris JA (2010) Pharmacotherapy for aggressive behaviours in persons with intellectual disabilities: Treatment or mistreatment? *Journal of Intellectual Disability Research*; 54:1–16

Tsiouris JA (2010) Pharmacotherapy for aggressive behaviours in persons with intellectual disabilities: treatment or mistreatment? *The Journal Intellectual Disability Research*; 54(1):1-16

Tsiouris JA, Kim SY, Brown WT, Pettinger J, Cohen IL (2013) Prevalence of psychotropic drug use in adults with intellectual disability: positive and negative finding from a large scale study. *Journal Autism Developmental Disabilities*; 43:719-731.

Tyrer F, McGrother CW, Thorp CF, Donaldson M, Bhaumik S, Watson JM, Hollin C (2006) Physical aggression towards other in adults with learning disabilities: Prevalence and associated factors. *Journal of Disabilities Research*; 50:295-304.

Tyrer P, Oliver-Africano PC, Ahmed Z, Bouras N, Cooray, Deb S., M. Crawford (2008) Risperidone, haloperidol, and placebo in the treatment of aggressive challenging behaviour in patients with intellectual disability: a randomized controlled trial. *The Lancet*; 371:57-63.

Verhoeven WM, Tuinier S, Egger JI (2009) An algorithm for psychotropics for the mentally handicapped: psychiatric diagnosis in three stages. *Tijdschrift voor Psychiatrie*; 51(3):161-71.

## 8. ANEXOS

### Anexo 1. Escala UKU

Síntomas	No explorado	Gravedad				Relación causal		
		N/D <sup>1</sup>	L <sup>2</sup>	M <sup>3</sup>	G <sup>4</sup>	Im. <sup>5</sup>	Po. <sup>6</sup>	Pr. <sup>7</sup>
<b>Efectos psíquicos</b>								
Dificultad de concentración								
Astenia/ laxitud/ fatigabilidad								
Somnolencia/ sedación								
Alteraciones mnémicas								
Depresión								
Tensión/inquietud								
Aumento de la duración del sueño								
Disminución de la duración del sueño								
Aumentos de los sueños								
Indiferencia emocional								
<b>Efectos neurológicos</b>								
Distonía								
Rigidez								
Hipocinesia/ acinesia								
Hipercinesia								
Temblor								
Acatisia								
Convulsiones epilépticas								
Parestesias								
<b>Efectos autonómicos</b>								
Trastornos de acomodación								
Aumentos de la salivación								
Disminución de la salivación								
Náusea/vómito								



Diarrea								
Estreñimiento								
Alteración de la micción								
Poliuria/polidipsia								
Vértigo ortostático								
Palpitaciones/taquicardia								
Aumento de sudoración								
<b>Otros efectos</b>								
Exantema morbiliforme								
Exantema petequial								
Exantema urticarial								
Exantema psoriásico								
Exantema inclasificable								
Prurito								
Fotosensibilidad								
Aumento de la pigmentación								
Aumento de peso								
Pérdida de peso								
Menorragia								
Amenorrea								
Galactorrea								
Ginecomastia								
Aumento del deseo sexual								
Disminución del deseo sexual								
Disfunción eréctil								
Disfunción eyaculatoria								
Disfunción orgásmica								
Disfunción de la lubricación vaginal								
Cefalea tensional								
Cefalea migrañosa								
Cefalea (otras formas)								
Dependencia psíquica								

Cefalea								
<sup>1</sup> No/dudoso, <sup>2</sup> Leve, <sup>3</sup> Moderado, <sup>4</sup> Grave, <sup>5</sup> Improbable, <sup>6</sup> Posible, <sup>7</sup> Probable								

<b>Valoración de la interferencia de los efectos secundarios sobre el funcionamiento diario del paciente</b>	<b>Evaluador</b>	
	<b>Paciente</b>	<b>Médico</b>
0 Sin efectos secundarios		
1 Sin interferencias significativas		
2 Interferencia moderada		
Consecuencias		
0 Ninguna acción		
1 No reducción dosis/ tratamiento de efectos secundarios		
2 Reducción de dosis		
3 Retirada medicación o cambio		