

## Antipsicóticos atípicos en pacientes ancianos con demencia: la polémica continúa

En la década de los noventa se comercializaron los antipsicóticos atípicos (AA) con los que se soslayaba *a priori*, y entre otros, los efectos extrapiramidales (EPS) de los antipsicóticos típicos. Posteriormente se constató que, en ocasiones, la aparición de estos efectos para los AA era dosis-dependiente, y en otras, las ventajas sobre los antipsicóticos típicos variaban en función de los distintos diseños de los ensayos clínicos<sup>1</sup>. Inicialmente, los AA eran una alternativa que parecía más segura y eficaz con la que tratar al grupo poblacional constituido por los pacientes ancianos con síntomas psicológicos y conductuales de las demencias (SPCD).

Debido a la extensión del empleo de estos fármacos, y después de un primer consenso de restricción de uso en pacientes institucionalizados en Estados Unidos<sup>2</sup>, hace 3 años, las autoridades sanitarias canadienses y el laboratorio titular del Risperdal® publicaron una nota informativa alertando sobre la relación entre el uso de risperidona y los accidentes cerebrovasculares, basándose en los resultados de un ensayo clínico (EC) y un metaanálisis que evaluaba el uso de este fármaco en los SPCD<sup>3</sup>.

En abril de 2003, la Food and Drug Administration (FDA) obligó a modificar la ficha técnica de la risperidona. Posteriormente sucedió lo mismo con la olanzapina en 2004 y el aripiprazol en 2005<sup>4-6</sup>.

En Europa, las alertas comenzaron en el año 2004. La Agencia Reguladora del Reino Unido envió un informe sobre risperidona y riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes ancianos con demencia<sup>7</sup>. Más tarde, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) alertó del riesgo de uso de olanzapina y de su falta de eficacia en el mismo grupo de pacientes<sup>8</sup>. Como consecuencia de todo ello, y tras las reuniones mantenidas por el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano con diferentes sociedades relacionadas con la psiquiatría y la geriatría, el Ministerio de Sanidad y Consumo adoptó con carácter general el visado de inspección previo a la dispensación de antipsicóticos. Finalmente, y después del período de alegaciones en el que también intervinieron la semFYC y diversas asociaciones de pacientes, el 1 de febrero de 2005 se circunscribió el visado previo a la dispensación de este tipo de fármacos a los pacientes mayores de 75 años.

Con la polémica servida y en este entorno de incertidumbre, en enero de 2005 se publicó en la revista *British Me-*

*dical Journal* un estudio retrospectivo de cohortes, con pacientes diagnosticados de demencia<sup>9</sup>, en el que se medía la diferencia del riesgo de accidente cerebrovascular entre pacientes en tratamiento con AA y antipsicóticos típicos. Aunque el incremento de riesgo no fue estadísticamente significativo, se señalaban las limitaciones que podrían haber influido en el resultado: diferencias en las condiciones basales entre las poblaciones, posible sesgo de identificación y posible limitación de los datos administrativos. Se concluía con la recomendación de instaurar con prudencia el tratamiento con AA y descartar antes enfermedades subyacentes o fármacos que puedan predisponer al delirio y, en el caso de diagnóstico de SPCD, considerar en primer lugar estrategias no farmacológicas y, cuando fuera necesario, ajustar el tratamiento individualmente.

Con este artículo llegó la tranquilidad para algunos clínicos ya que, a pesar de sus limitaciones, no había diferencias, y la inquietud para otros, puesto que las autoridades sanitarias de varios países habían transmitido información en sentido contrario con un significado clínico relevante. Para contribuir a esta ceremonia de la confusión, en octubre de 2005 se publicó en la revista *JAMA* un metaanálisis en el que se analizaban todos los AA y en el que se concluía que hay un ligero incremento en el riesgo de muerte entre los pacientes tratados de más edad<sup>10</sup>. El metaanálisis evaluaba 15 estudios (algunos no publicados), seleccionados entre 513 referencias relevantes, con 3.353 pacientes. La tasa de mortalidad en el grupo de tratamiento con AA fue del 3,5% y en el grupo control, del 2,3%. Cuando los autores calcularon el número necesario para dañar (NND), resultaba que 1 persona fallecería por cada 100 tratadas con AA durante 10 a 12 semanas. Análogamente, el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) se establecía entre 4 y 12 pacientes. Así, por cada 100 pacientes tratados, y en el mejor de los supuestos, 25 se beneficiarían de la terapia, en 74 el tratamiento no sería eficaz y 1 fallecería a causa de él. Los autores remarcaban la necesidad de limitar la duración de la terapia y señalaban que el incremento de mortalidad no se limitaba a un AA determinado, sino que todos ellos contribuían al efecto observado.

Estos resultados coinciden con los publicados en otra alerta de seguridad reciente de la FDA, en la que se comunica

un incremento del riesgo de mortalidad entre 1,6 y 1,7 en este grupo de pacientes<sup>11</sup>.

Paralelamente, tal y como se cita en el artículo del *British Medical Journal*, el National Institute of Mental Health está llevando a cabo el estudio CATIE<sup>12</sup>, en el que se comparan, en pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer, 3 fármacos antipsicóticos atípicos, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y placebo. La publicación de los resultados está prevista para el año 2006 y, aunque no se ha incluido un antipsicótico típico para establecer comparaciones, se espera que aporte datos interesantes.

En nuestro país, además, se ha instaurado el visado de inspección, lo que ha renovado las críticas sobre la burocratización consecuente. Históricamente, el resultado de estas medidas ha sido una reducción de la prescripción del fármaco, lo que resulta desconcertante en cuanto a su significado: ¿se producen prescripciones innecesarias?; ¿no se dispone de suficiente información del medicamento?; ¿se realiza un replanteamiento del plan terapéutico que, sin afectar a la eficacia y seguridad de la terapia, soslaye el trámite? Sean cuales sean las preguntas y las respuestas, no debe quedarse en un mero acto administrativo, ya que disponemos de la información tanto del medicamento como de los pacientes. Estos datos podrían emplearse en estudios de farmacovigilancia coordinados por la administración correspondiente en colaboración con los farmacéuticos de asistencia primaria y con la implicación de los médicos prescriptores. Probablemente resultarían más informativos, con validez interna, y la práctica clínica sería más satisfactoria en estas situaciones.

Con la información reciente de *JAMA* respecto a estos fármacos, y en espera de los resultados del ensayo CATIE, parece razonable respetar las indicaciones aprobadas en su ficha técnica. Ésta es aprobada por las autoridades sanitarias con los resultados de los ensayos pivotaes y define el techo de su beneficio. Este techo estaría matizado por la dificultad para recopilar los ensayos que no se publican por falta de eficacia.

Si ordenamos según la evidencia científica la información disponible, en primer lugar se situaría la que procede de las autoridades sanitarias y el metaanálisis, y después el estudio de cohortes. Así, el uso de los AA en SPCD se situaría en un contexto de balance riesgo/beneficio favorable únicamente para la risperidona (el resto no ha demostrado eficacia o no hay EC que soporten esta indicación) y sólo en episodios de SPCD graves que no respondan a las medidas no farmacológicas y en los que se haya descartado otras etiologías.

Todo esto sin olvidar que con dosis superiores a 1 mg, la incidencia de EPS aumenta y que la duración del tratamiento ha de ser lo más corta posible.

En este sentido, y teniendo en cuenta los datos de eficacia, los estudios de indicación/prescripción y el desarrollo de protocolos terapéuticos o guías clínicas facilitarían la resolución del conflicto ético entre la actitud terapéutica con el paciente y el principio de *primum non nocere*.

A. Alberdi-Leniz

Farmacia Hospitalaria. Consorci d'Atenció Primària l'Eixample (CAPSE)  
i Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona. España.

## Bibliografía

1. Collaborative Working Group on Clinical Trial Evaluations. Assessment of EPS and Tardive Dyskinesia in Clinical Trials. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 12:23-7.
2. Stoudemire A, Smith DA. OBRA regulations and the use of psychotropic drugs in long-term care facilities: impact and implications for geropsychiatric care. *Gen Hosp Psychiatry*. 1996;18:77-94.
3. Health Canada, important drug safety information: Risperdal<sup>®</sup> (risperidone) and cerebrovascular adverse events in placebo-controlled dementia trials. Janssen-Ortho Inc. [citado 20 Nov 2005]. Disponible en: [www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/risperdal1\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/risperdal1_e.html)
4. US Food and Drug Administration 2003 Safety alert: Risperdal (risperidone). Washington, DC [citado 20 Nov 2005]. Disponible en: [www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/risperdal.htm](http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2003/risperdal.htm)
5. Olanzapina product information 2004 [citado 20 Nov 2005]. Disponible en: <http://pi.lilly.com/us/zyprexa-pi.pdf>
6. Aripiprazol full product information including boxed warning 2005 [citado 20 Nov 2005]. Disponible en: <http://www.abilify.com/>
7. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Summary of clinical trial data on cerebrovascular adverse events (CVAEs) in randomised clinical trials of risperidone conducted in patients with dementia: atypical antipsychotic drugs and stroke. March 9, 2004 [citado 20 Nov 2005]. Disponible en: <http://medicines.mhra.gov.uk>. Safety warnings and messages for medicines
8. EMEA public statement on the safety of olanzapine (zyprexa, zyprexa velotab) [citado 20 Nov 2005]. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/085604en.pdf>
9. Gill SS, Rochon PA, Hermann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2005;330:445. Disponible en: doi:10.1136/bmj.38330.470486.8F;doi:10.1136/bmj.38330.470486.8F
10. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA*. 2005;294:1934-43.
11. US Food and Drug Administration. FDA Public Health Advisory: deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances [citado 20 Nov 2005]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm>
12. Schneider LS, Tariot PN, Lyketsos CG, Dagerman KS, Davis KL, Davis S, et al. National Institute of Mental Health clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE): Alzheimer's disease trial methodology. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001;9:346-60.