

## Informe sobre el visado de inspección previo a la dispensación de antipsicóticos atípicos en mayores de 75 años

Grupo de Demencias de la SEGG

El Ministerio de Sanidad y Consumo ha establecido un visado de inspección a la dispensación de antipsicóticos atípicos para los pacientes mayores de 75 años «para asegurar una correcta prescripción médica» y con el objetivo de asegurar la calidad de prestación en beneficio de los pacientes que utilizan este tipo de fármacos. Según el Ministerio de Sanidad y Consumo en la decisión tomada subyace únicamente la necesidad de conseguir la mayor seguridad, dada la importancia de efectos secundarios cardiovasculares e incluso mortalidad, para las personas ancianas.

Este informe analiza la evidencia científica disponible, y expone tras su análisis las conclusiones finales de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología en relación al «visado de inspección previo a la dispensación de antipsicóticos atípicos sólo para los mayores de 75 años».

### FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Bajo el término de fármacos antipsicóticos se incluyen 2 grupos de medicamentos:

1. Antipsicóticos convencionales o tradicionales, de primera generación o típicos. Estos fármacos fueron introducidos en el arsenal terapéutico en 1952. En este sentido se estima que menos del 10% de las prescripciones antipsicóticas en los Estados Unidos son para estos antipsicóticos (Schatzberg, 2004).

2. Antipsicóticos de segunda generación o atípicos. Son fármacos de reciente incorporación al vademécum.

Los efectos secundarios de los antipsicóticos típicos son principalmente motores-extrapiramidales. En la baja utilización de los antipsicóticos típicos en Estados Unidos influye el temor a las demandas por sus efectos secundarios graves, como por ejemplo, la discinesia tardía y el síndrome neuroléptico maligno. Otros posibles efectos secundarios de los antipsicóticos consisten en visión borrosa, sedación excesiva, pérdida de espontaneidad y crisis epiléptica. Los antipsicóticos típicos presentan importantes efectos secundarios sobre los impulsos, los afectos y la cognición.

En un reciente metaanálisis de 142 estudios controlados sobre antipsicóticos de segunda y primera generación, que involucraba a 18.272 pacientes, la conclusión general del estudio es que los antipsicóticos atípicos tienen sustancialmente menos efectos secundarios extrapiramidales, una mejor aceptación y un índice riesgo/beneficio a largo plazo más favorable (Davis et al, 2003).

### ANCIANOS Y ANTIPSICÓTICOS

La psicosis aparece con frecuencia en el curso de la demencia, y en la enfermedad de Alzheimer en particular. Una revisión ya clásica (Wragg y Jeste, 1989) recogía que entre un 20 y un 75% de los pacientes, según los diferentes estadios evolutivos, presentaba ideas delirantes, mientras que un 30% presentaba alucinaciones. En la demencia por cuerpos difusos de Lewy, la prevalencia de síntomas psicóticos se sitúa por encima del 50%, y en algunas muestras llega al 90%.

Además de representar una importante causa de sufrimiento para los pacientes y sus cuidadores, la psicosis es origen de alteraciones conductuales que dificultan seriamente el cuidado y manejo de los enfermos. La psicosis también es trascendente porque es causa de la llamada discapacidad añadida, o presencia de una mayor discapacidad que la que podría atribuirse a la propia enfermedad. Por último, la psicosis es motivo de institucionalización y se asocia a un deterioro cognitivo más rápido y acusado (Ballard y Oyebode, 1995).

El 9 de marzo de 2004, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, a través de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano, emitió una nota informativa sobre «Nuevos datos de seguridad sobre los antipsicóticos olanzapina y risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia». En ambos informes se hace referencia, en primer lugar, al incremento de 2 veces en la mortalidad y de 3 veces en los acontecimientos adversos cerebrovasculares.

En el año 2002 la empresa Jansen Farmacéutica comunicó que en 4 ensayos clínicos con risperidona en pacientes con enfermedad de Alzheimer o vascular se había apreciado un aumento de riesgo de episodios cerebrovasculares en pacientes tratados (el 4 frente al 2%, en pacientes con placebo). En una nota posterior que alude a 6 ensayos clínicos se comunica un riesgo del 3% en pacientes tratados con risperidona frente al 1,2% de los que recibieron placebo.

La Agencia Española del Medicamento opta por la fórmula relativa al señalar que la risperidona triplica el riesgo de episodios cerebrovasculares. Sin embargo, la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) recoge el aumento absoluto del riesgo. Es incorrecto presentar el riesgo de forma relativa, haciendo mención de que se multiplica por 3, sin señalar que el cambio absoluto se mueve entre el 1 y el 4%. Este rango puede y debe ser clínicamente asumible; por ejemplo, si se compara con el riesgo de discinesia tardía que se multiplica por 10 (del 2,5 al 25% anual) y, en cualquier caso, debe dejarse a la decisión los pacientes y sus familiares tras un consentimiento informado. El visado previo a la dispensación viola el principio de consentimiento informado y de autonomía.

De todas las maneras, las conclusiones de estos trabajos han sido recientemente rechazadas a través de diversos estudios:

1. Estudio retrospectivo poblacional de cohorte realizado en Canadá y que ha reunido los enfermos mayores de 66 bases de datos administrativas. Este estudio incluye 11.400 personas y se refiere a 13.318 personas-año. La cifra absoluta de accidentes cerebrovasculares por 1.000 personas no difiere significativamente entre las personas tratadas con antipsicóticos típicos (5,7), risperidona (7,8) y olanzapina (5,7). El riesgo para desarrollar un ictus en la población que toma olanzapina es de 1,1 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,5-2,3) y de 1,4 (IC del 95%, 0,7-2,8) para risperidona (Herrmann et al, 2004).

2. En un estudio de 2 años de seguimiento de pacientes mayores de 65 años que incluyó a 1.553 pacientes, la mortalidad global en el grupo de haloperidol fue del 21,4% mientras que en el grupo de risperidona y olanzapina era del 4,7% (Nasrallah et al, 2002). Estos resultados no tienen una causa clara. El haloperidol produce daño en las vías colinérgicas y origina discinesia tardía. Otra explicación posible es la acción neuroprotectora de los antipsicóticos atípicos (Ukai et al, 2004).

3. En un estudio poblacional controlado de unas bases de datos longitudinales de 150 médicos generalistas y durante un período de 4 años, se obtuvo que el riesgo de muerte súbita era mayor entre los pacientes que tomaban antipsicóticos que entre los que no. El riesgo era más alto para los que tomaban haloperidol y pipamperona.

4. En un reciente estudio (Gill et al, 2005) que incluía a 32.700 ancianos con demencia y que estaban en tratamiento con antipsicóticos atípicos (17.845) y con antipsicóticos típicos (14.865) se llegaba a la conclusión que los «ancianos con demencia que estaban en tratamiento con antipsicóticos atípicos tenían un riesgo de desarrollar un accidente cerebrovascular similar a los que estaban tomando antipsicóticos típicos».

5. En una publicación reciente (Herrman y Lanctot, 2005) donde se recogen hasta 11 estudios sobre la utilización de risperidona y olanzapina se llega a la conclusión de que «amplios estudios parecen confirmar que risperidona y olanzapina no están asociados con un incremento en el riesgo de desarrollar accidentes cerebrovasculares en el anciano cuando se compara con la toma de antipsicóticos típicos o sin tratamiento».

## CONCLUSIONES

El visado de inspección previo a la dispensación de antipsicóticos atípicos en población mayor de 75 años establecido por el Ministerio de Sanidad y Consumo:

1. No tiene una clara justificación científica. Los antipsicóticos atípicos presentan un número menor de efectos secundarios y un mejor perfil terapéutico en síntomas cognitivos y depresivos.

2. No existen diferencias estadísticamente significativas en la presencia de accidentes cerebrovasculares entre los antipsicóticos atípicos y típicos. Los antipsicóticos típicos, sin embargo, están asociados a una mayor mortalidad global.

3. La seguridad de los antipsicóticos atípicos está contrastada científicamente, mucho más que la de los típicos, que fueron introducidos cuando las exigencias científicas y de las agencias reguladoras eran menores. Esta seguridad no es menor entre la población anciana.

4. No existe ningún estudio que establezca la edad de 75 años como elemento de estudio y diferenciador de un mayor riesgo. Establecer el criterio edad para la aplicación del visado es una postura claramente ageísta, injusta y que viola el principio de autonomía de los pacientes. Así, ningún país de la Unión Europea (y posiblemente del mundo) ha tomado la decisión de poner visado a las personas mayores de 75 años.

5. El porcentaje de utilización de los antipsicóticos atípicos para indicaciones no aceptadas no es superior al de otros fármacos, incluyendo los antipsicóticos típicos; en consecuencia, no puede aceptarse que la intención del visado sea disminuir las prescripciones incorrectas.

6. La implantación del visado empeorará la situación clínica y la evolución de muchos pacientes aumentando su

sufrimiento, su discapacidad, su evolución y aumentando la carga que experimentan los familiares, los recursos sociales y la sociedad.

7. El visado pone dificultades o impide la posibilidad de tratamiento a quienes lo necesitan, no es instrumento eficaz para conseguir un uso más adecuado de los fármacos e implica importantes riesgos para la salud pública y choca frontalmente con las exigencias éticas de la profesión médica, impide el acceso a un tratamiento a quienes lo necesitan.

## BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Ballard C, Oyebode F. Psychotic symptoms in patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1995;10:743-52.
- Davis P, Chen K, Glick S. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotic. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:553-64.

- Gill SS, Rochon PA, Herrmann 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.
- Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1113-5.
- Herrmann N, Lanctot KL. Do atypical antipsychotics cause stroke ? *CNS Drugs*. 2005;19:91-103.
- Nasrallah HA, White T, Nasrallah AT. Lower mortality in geriatric patients receiving risperidone and olanzapine versus haloperidol. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12:437-9.
- Schatzberg A. *Textbook of psychopharmacology*. Washington: The American Psychiatric Publishing Co.; 2004.
- Ukai W, Ozawa H, Tateno M, Hashimoto E, Saito T. Neurotoxic potential of haloperidol in comparison with risperidone: implication of Akt-mediated signal changes by haloperidol. *J Neural Transm*. 2004;111:667-81.
- Wragg RE, Jeste DV. Overview of depression and psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1989;146:577-87.