**ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS:**INCREMENTO EN EL RIESGO DE EFECTOS ADVERSOS CEREBRO-VASCULARES Y MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS CON DEMENCIA

*(Abril 2005)*

Schmunck, G.; Zakka, L.; Caffaratti, M.; Briñón, M. C.

**Resumen**

|  |
| --- |
| Los antipsicóticos atípicos son frecuentemente utilizados en ancianos, para tratar desórdenes de la conducta y síntomas psiquiátricos en la demencia, a pesar de que esta indicación no está aprobada.  Estudios clínicos realizados con antipsicóticos atípicos, en pacientes ancianos con demencia, han demostrado un incremento en el riesgo de accidentes cerebro-vasculares (ACV) y mortalidad asociados al uso de estos medicamentos.  Por esta razón, distintas autoridades sanitarias que regulan el uso de los medicamentos, advierten sobre estos riesgos, y recuerdan que los antipsicóticos atípicos no están aprobados para tratar desórdenes de la conducta y síntomas psiquiátricos en la demencia. |

**¿Qué son los antipsicóticos?**

Los antipsicóticos, también llamados neurolépticos, son un conjunto de fármacos que se caracterizan por mostrar su máxima eficacia en el tratamiento de algunas psicosis orgánicas, tóxicas e idiopáticas de naturaleza esquizofrénica. El término neuroléptico proviene del síndrome farmacológico complejo que producen en la especie humana y en los animales. Cuando los antipsicóticos se administran a personas no psicóticas, producen el denominado síndrome neuroléptico. Aparece quietud emocional, retraso psicomotor e indiferencia afectiva; no hay sueño pero lo aparenta. La persona se muestra tranquila y sosegada, indiferente al mundo que la rodea, sin iniciativa. Existe una desaferentización sensorial, aunque es capaz de responder o atender ante un estímulo suficientemente fuerte. Esta condición es favorable para determinadas situaciones y constituye la base de la neuroleptoanestesia.1

Los antipsicóticos pueden ser clasificados en dos grandes grupos:

*1) Clásicos o típicos.* Desde su introducción en la década de los años 50, se ha acumulando suficiente evidencia sobre su utilidad para controlar los síntomas positivos de la esquizofrenia, y su capacidad para reducir su morbilidad.2La *clorpromazina* y el *haloperidol* son los representantes más característicos de este grupo.1

*2) Atípicos.* La aparición de la *clozapina* inaugura un nuevo tipo de antipsicóticos llamados atípicos, en contraposición con los clásicos o típicos. El concepto de atípico es controvertido, ya que está formado por un grupo de antipsicóticos heterogéneo, con mecanismos de acción diferentes. En general, para que un fármaco pueda considerarse atípico debería reunir una serie de características neuroquímicas y clínicas, como eficacia clínica tanto en síntomas positivos como negativos, eficacia en pacientes refractarios a la acción antagonista dopaminérgica y menor incidencia de efectos adversos extrapiramidales, entre otros. 2

**¿Qué es la demencia**?

La definición de demencia más ampliamente utilizada en la actualidad es la que establece el DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), según la cual se requiere que el paciente presente deterioro de la memoria a corto y largo plazo, más una alteración como mínimo en alguna de las siguientes áreas: pensamiento abstracto, juicio, lenguaje, praxis, reconocimiento visual, capacidad construccional o personalidad. Estas alteraciones deben ser lo suficientemente graves como para interferir en las actividades laborales, sociales o de vida de relación. Estos cambios no deben ocurrir exclusivamente durante el curso de un cuadro confusional agudo, y debe existir evidencia de etiología orgánica o de que la alteración no pueda ser atribuida a una enfermedad mental “no orgánica”, como la depresión.3

La demencia puede aparecer súbitamente en personas jóvenes en quienes una lesión grave, una enfermedad o ciertas sustancias tóxicas (como el monóxido de carbono), han destruido las células cerebrales. Sin embargo, la demencia habitualmente se desarrolla de forma lenta y afecta a las personas mayores de 60 años. La causa más frecuente de demencia es la enfermedad de Alzheimer. La segunda causa más frecuente de la demencia son los ictus repetidos. Estos pequeños ictus paulatinamente destruyen el tejido cerebral; las zonas destruidas por falta de irrigación sanguínea se llaman infartos.4

**Uso de antipsicóticos en demencia**

En la demencia senil hay una prevalencia de alucinaciones y pensamientos delirantes del orden del 30%. En el contexto de la demencia, los síntomas psicóticos y la agresividad conllevan a veces a una grave discapacidad y a una fuerte sobrecarga de trabajo del personal que atiende a estos pacientes. No es fácil valorar la eficacia de los antipsicóticos en estas condiciones. No está especificado si reducen el estado de agitación en forma inespecífica o si suprimen las alucinaciones y el pensamiento delirante. La eficacia de los antipsicóticos es parcial: pueden mejorar el estado de agitación en el  50% de los pacientes, pero otros se deterioran aún más.1

Con frecuencia se utilizan fármacos como la *tioridazina* y el *haloperidol* para controlar el nerviosismo y las explosiones de cólera que pueden acompañar a un estado avanzado de demencia. Desafortunadamente, estos fármacos no son muy eficaces para controlar tales conductas y pueden causar graves efectos secundarios. Los fármacos antipsicóticos son más eficaces en las personas con paranoia o alucinaciones.4

Se ha publicado muy poco sobre el uso de los nuevos antipsicóticos en otras enfermedades que no sea la esquizofrenia, como el tratamiento de trastornos psicóticos y conductuales en cuadros demenciales, estados confusionales agudos de origen orgánico y otras psicosis del adulto e infantiles, lo que limita la extrapolación de resultados a estas entidades.2

Los antipsicóticos atípicos no están aprobados por la Administración Nacional de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos de Norteamérica (FDA) para tratar desordenes conductuales y síntomas psiquiátricos en la demencia. Sin embargo comúnmente se usan estos medicamentos para tratar estos trastornos, particularmente en ancianos.5

La Sociedad Británica de Alzheimer ha expresado su preocupación por la continua  sobreprescripción de antipsicóticos en personas ancianas con demencia, a pesar de que estos medicamentos no están aprobados en el Reino Unido para esta enfermedad. La evidencia científica demuestra los riesgos potenciales para la salud asociados a su uso.6

**Advertencias y acciones regulatorias emitidas por Autoridades Sanitarias sobre seguridad de antipsicóticos atípicos en pacientes ancianos con demencia.**

-         **Advertencias sobre olanzapina**

En marzo de 2004, la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMEA), emitió información importante, en cuanto a la seguridad del uso de *olanzapina* en demencia.  La información proveniente de estudios clínicos, muestra un incremento en el riesgo de efectos adversos cerebro-vasculares y mortalidad en pacientes ancianos con demencia que reciben *olanzapina*. La EMEA también hizo notar que la*olanzapina*, no está indicada para el tratamiento de desórdenes de conducta en pacientes ancianos con demencia.7

-         **Advertencias sobre risperidona y olanzapina**

En marzo de 2004, el Comité de Seguridad de Medicamentos (CSM) del Reino Unido, advirtió que existe una clara evidencia sobre el incremento de riesgos de accidentes cerebro-vasculares (ACV) en pacientes ancianos con demencia, que son tratados con *risperidona* u *olanzapina*. La magnitud de estos riesgos supera ampliamente los beneficios en el tratamiento de los desórdenes del comportamiento asociados a demencia.8

-         **Advertencias del Ministerio de Sanidad de España**

En marzo de 2004, la Agencia Española de Medicamentos alertó sobre los problemas de seguridad detectados en los antipsicóticos atípicos *olanzapina* y *risperdiona*, cuando se utilizan en pacientes ancianos con trastornos psicóticos y/o de conducta asociados a demencia, por el riesgo de ACV.

En enero de 2005, el Ministerio de Sanidad y Consumo de España, decidió que los pacientes mayores de 75 años, debían ser controlados previo a la dispensación de antipsicóticos atípicos, con el objetivo de asegurar la calidad de la prestación farmacéutica en beneficio de los pacientes que utilizan estos fármacos.

Los antipsicóticos atípicos comercializados en España incluyen *amisulprida, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona.9*

-         **Advertencias sobre muertes asociadas al uso de antipsicóticos en pacientes ancianos con demencia**

En abril de 2005, la FDA emitió una advertencia sobre antipsicóticos atípicos asociados con el aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con demencia.

La advertencia se basó en el análisis de 17 estudios controlados por placebo, realizados a 5.106 ancianos con desórdenes del comportamiento asociados a demencia, demostrando que el uso de *olanzapina, risperidona, aripiprazol*y*quetiapina* estuvo asociado con un incremento en el riesgo de mortalidad comparado con placebo (4,5% versus 2,6%).

La mayoría de las muertes parecieron estar relacionadas con problemas cardiovasculares (paro cardíaco, muerte súbita) o infecciones (Ej.: neumonía).

Debido a que el incremento en el riesgo de mortalidad estuvo relacionado con las tres clases de antipsicóticos atípicos, la FDA considera que es un efecto producido por este grupo de medicamentos. Por ese motivo las advertencias de mortalidad incluyen además a *clozapina* y *ziprasidona*.

La FDA requerirá por lo tanto, que se modifiquen los prospectos de estos medicamentos, agregando una advertencia en un recuadro destacado donde se describan los riesgos descriptos y se haga notar que tales medicamentos, no están aprobados para el tratamiento de desórdenes de conducta en pacientes ancianos con demencia.

La FDA también está considerando agregar una advertencia en los prospectos de los antipsicóticos  clásicos o típicos, dado que la escasa información con que se cuenta actualmente, sugiere un aumento similar en la mortalidad para este grupo de medicamentos. Esta última aclaración está supeditada a los resultados de la revisión de la información que el Comité de Expertos de la FDA está llevando a cabo.10, 11

-         ***Requerimientos de la ANMAT a los laboratorios titulares de certificados que contengan como principio activo antipsicóticos atípicos***

En abril de 2005, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica (ANMAT) de Argentina, informó que se requerirá a los laboratorios, la modificación de los prospectos, haciendo notar que los antipsicóticos atípicos no están aprobados para el tratamiento de desórdenes de conducta en ancianos con demencia.

Además, la ANMAT requerirá a los laboratorios, que modifiquen los prospectos agregando una advertencia en un recuadro, donde se describan los riesgos descriptos de los antipsicóticos atípicos asociados con el aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con demencia.11

En EEUU la información contenida en los prospectos, por ejemplo de *risperidona* (Risperdal®Janssen-Cilag) en cuanto a indicaciones incluye el tratamiento de esquizofrenia y manía, únicas indicaciones aprobadas por la FDA.12

En Argentina sin embargo, la situación es muy distinta, ya que la información del mismo medicamento (Risperdal®Janssen-Cilag) incluye en las indicaciones su uso para esquizofrenia, manía, demencia y trastornos de la conducta. 13 (Ver Anexo 1).

**Principales factores de riesgo de ACV y mortalidad**

A pesar de que algunos pacientes con demencia pueden tener una enfermedad vascular subyacente, el riesgo no está confinado a este grupo. Aunque la mayoría de la evidencia a la que se hace referencia proviene de pacientes con demencia, el riesgo puede no estar limitado al uso en esta indicación y debería ser considerada relevante para cualquier paciente con una historia de enfermedad cerebro-vascular o con factores de riesgo como:

-         Historia previa de ACV o ataque isquémico transitorio.

-         Hipertensión.

-         Desórdenes del ritmo cardíaco.

-         Diabetes.

-         Pacientes fumadores.

-         Pacientes de edad avanzada.8,14

Según la información proveniente de estudios clínicos realizados con *olanzapina*, la alta incidencia en la mortalidad en pacientes ancianos con demencia, no estuvo relacionada con la dosis o la duración del tratamiento. Los factores de riesgo que pueden predisponen a los pacientes a incrementar el riesgo de mortalidad, incluyen mayores de 65 años, disfagia, sedación, malnutrición y deshidratación, enfermedades respiratorias (Ej. neumonía con o sin aspiración), o el uso concomitante de benzodiazepinas. La mayor incidencia en la mortalidad, se registró en los pacientes que recibieron *olanzapina* frente a los que recibieron placebo, independientemente de los factores de riesgo.7

**Antipsicóticos atípicos comercializados en Argentina**

Los antipsicóticos atípicos comercializados en Argentina incluyen *amisulprida, aripiprazol, clozapina*,*olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona y zotepina.*11, 13

|  |  |
| --- | --- |
| **Principio activo** | **Nombre comercial** |
| AMISULPRIDA | ENORDEN, DENIBAN |
| ARIPIPRAZOL | ARIPIPRAZOL MONTEVERDE, GROVEL, IRAZEM, ARIPREN, PSIQUE |
| CLOZAPINA | LAPENAX, CLOZAPINA FABRA, SEQUAX, CLOZAPINA ROSPAW, ASOBINA, CLOZAPINA BENITOL, CLOZAPINA SHABBA |
| OLANZAPINA | ZYPREXA , ZYPREXA ZYDIS, MIDAX, TIANTREX, EV 202, OLANZAP PHOENIX, OLANZAPINA BIOCROM, OLANZAPINA DOSA, OLANZAPINA LANPHARM, OLANZAPINA MONTE VERDE, OLANZAPINA PANALAB, OLANZAPINA RAFFO, OLANZAPINA TL, OLANZAPINA VANNIER, OZARPRES, PLANIDE , SOGARD |
| OLANZAPINA- FLUOXETINA | COMBINED, SYMBYAX |
| QUETIAPINA | SEROQUEL, QUETIAPINA LAZAR , KERTON, KEBEN, DOZIC |
| RISPERIDONA | RISPERDAL, RISPERDAL CONSTA, AFECTOL, DOZIC, DROPICINE, DROPICINE FLASH, EDALEL, RESTELEA, RIATUL, RISPER 1,  RISPERIDONA DOSA, RISPERIDONA FABRA, RISPERIDONA GENPHARMA, RIPERIDONA LUAR, RISPERIDONE CEVALLOS, RISPERIN, RISPEX, SEQUINAN, LEPSINAL, LEPTONEURAL, NEROLEPT, REITERAL, REMIVOX, RISPERIDONA BIOCROM, RISPERIDONA ANDROMACO, RISPERIDONA CRAVERI, RISPERIDONA ARMSTRONG, RISPERIDONA VANNIER, VIDALAR |
| ZIPRASIDONA | ZELDOX |
| ZOTEPINA | ZOLEPTIL |

**Anexo 1**

|  |  |
| --- | --- |
| **Información  sobre indicaciones del antipsicótico atípico risperidona (Risperdal® Janssen-Cilag)** | |
| **EEUU** | **Argentina** |
| **Indications and usage**  **Schizophrenia**  RISPERDAL® (risperidone) is indicated for the treatment of schizophrenia.  The efficacy of RISPERDAL® in schizophrenia was established in short-term (6- to 8-weeks) controlled trials of schizophrenic inpatients (see CLINICAL PHARMACOLOGY).  The efficacy of RISPERDAL® in delaying relapse was demonstrated in schizophrenic patients who had been clinically stable for at least 4 weeks before initiation of treatment with RISPERDAL® or an active comparator and who were then observed for relapse during a period of 1 to 2 years (see CLINICAL PHARMACOLOGY – Clinical Trials). Nevertheless, the physician who elects to use RISPERDAL® for extended periods should periodically re-evaluate the long-term usefulness of the drug for the individual patient (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).  **Bipolar Mania**  Monotherapy  RISPERDAL® is indicated for the short-term treatment of acute manic or mixed episodes associated with Bipolar I Disorder.  The efficacy of RISPERDAL® was established in two placebo-controlled trials (3-week) with patients meeting DSM-IV criteria for Bipolar I Disorder who currently displayed an acute manic or mixed episode with or without psychotic features (see CLINICAL PHARMACOLOGY).  Combination Therapy  The combination of RISPERDAL® with lithium or valproate is indicated for the short-term treatment of acute manic or mixed episodes associated with Bipolar I Disorder.  The efficacy of RISPERDAL® in combination with lithiumor valproate was established in one placebo-controlled (3-week) trial with patients meeting DSM-IV criteria for Bipolar I Disorder who currently displayed an acute manic or mixed episode with or without psychotic features (see CLINICAL PHARMACOLOGY).  The effectiveness of RISPERDAL® for longer-term use, that is, for more than 3 weeks of treatment of an acute episode, and for prophylactic use in mania, has not been systematically evaluated in controlled clinical trials. Therefore, physicians who elect to use RISPERDAL® for extended periods should periodically re-evaluate the long-term risks and benefits of the drug for the individual patient (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). | **Indicaciones**: Risperdal se recomienda en el tratamiento de pacientes con **esquizofrenia**, incluyendo primer episodio psicótico, exacerbaciones agudas, esquizofrenia crónica y otras afecciones psicóticas, en las cuales los síntomas positivos (como alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento, hostilidad, recelo) y/o los síntomas negativos (como aplanamiento afectivo, repliegue emocional y social, pobreza del lenguaje) sean notorios. Risperidona también alivia los síntomas afectivos (como depresión, sentimiento de culpa, ansiedad) asociados con la esquizofrenia. Además, Risperdal se recomienda para el tratamiento a largo plazo para la prevención de recaídas (exacerbaciones agudas en pacientes esquizofrénicos crónicos). Además Risperdal se indica para el tratamiento de trastornos notables del comportamiento en pacientes con **demencia** en quienes los síntomas, tales como agresividad (explosión de ira verbal, violencia física), disturbios en su actividad (agitación, merodeo) o síntomas psicóticos son notorios. El uso a largo plazo de Risperdal en esta indicación debería ser evaluada periódicamente en forma individual teniendo en cuenta la persistencia de los síntomas. Risperdal esta indicado como terapia adyuvante a estabilizadores del ánimo en el tratamiento de episodios maníacos en **trastorno bipolar**. Estos episodios se caracterizan por síntomas tales como: estado de ánimo elevado, expansivo o irritable, autoestima exagerada, disminución en la necesidad de sueño, aceleración del pensamiento o empobrecimiento del juicio incluyendo conductas agresivas o disruptivas. La efectividad de Risperdal para uso a largo plazo, por más de 3 meses, en el tratamiento de un episodio agudo o para uso profiláctico en manía, no ha sido sistemáticamente evaluado en ensayos clínicos controlados. Por lo tanto, los profesionales médicos que deciden utilizar Risperdal por períodos prolongados deberían evaluar periódicamente los riesgos a largos plazo y los beneficios del fármaco en forma individual para cada paciente. Risperdal esta indicado en el tratamiento sintomático de **trastornos de conducta** u otras conductas disruptivas en niños, adolescentes y adultos con un funcionamiento intelectual inferior a la media o retraso mental en los cuales las conductas destructivas (por ej.: agresión, impulsividad y comportamientos autodestructivos) son prominentes. |

**Bibliografía**

1. Jesús Flórez. **Farmacología Humana**. 3ª Edición. Barcelona. España. Masson 1999
2. Antipsicóticos atípicos. **Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud.**Vol. 25–No 1- 2001 (on-line) España. Acceso: 29/04/05. Disponible en: http://www.msc.es/Diseno/sns/SistemaNacionalSalud.htm
3. Rozman, C. **Medicina Interna.**13ª Edición.Madrid.España.Mosby.1995
4. **Manual Merck de Información Médica**. (on-line) España. Acceso: 29/04/05. Disponible en:<http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_06/seccion_06_076.html>
5. Bullock R. Treatment of behavioural and psychiatric symptoms in dementia: implications of recent safety warnings. **Current Medical Research and Opinion.** January 2005, vol. 21, nº1 (on-line) Acceso: 29/04/05. Disponible en: http://www.ingentaconnect.com/content/libra/cmro/2005/00000021/00000001/art00001
6. **Alzheimer´Society**. MPs report on the influence of the pharmaceutical industry could lead to better prescribing of antipsychotics for people with dementia (on-line) Inglaterra. Fecha de actualización: 07/04/05. Acceso: 29/04/05. Disponible en:<http://www.alzheimers.org.uk/News_and_campaigns/News/050407pharmaceuticalindustry.htm>
7. **The European Agency for the Evaluation of Medical Products EMEA.** Public statement on the safety of olanzapine. (on-line) Reino Unido. Fecha de actualización: 09/03/04. Acceso: 29/04/05. Disponible en: http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/085604en.pdf
8. **Committee on Safety of Medicines (CSM)**. Atypical antipsychotic drugs and stroke message from Professor G Duff, Chairman (on-line). Inglaterra. Acceso: 20/04/05. Disponible en:<http://www.mca.gov.uk/ourwork/monitorsafequalmed/safetymessages/antipsystoke_9304.pdf>
9. **Ministerio de** **Sanidad y Consumo de España** (on-line). España. Fecha de actualización: 04/01/05. Acceso: 29/04/05. Disponible en: http://www.msc.es/gabinetePrensa/notaPrensa/desarrolloNotaPrensa.jsp?id=228<http://www.msc.es/gabinetePrensa/notaPrensa/desarrolloNotaPrensa.jsp?id=228>
10. **U.S. Food and Drug Administration. FDA.**PublicHealth Advisory Deaths with Antipsychotics in Elderly with Behavioral Disturbances(on line). EEUU. Acceso: Disponible en: http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm
11. **Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT.** Alertas a la población. Medicamentos antipsicóticos usados en el Tratamiento de Trastornos de Conducta en pacientes ancianos. (on-line) Argentina. Fecha de actualización: 14/04/05 Acceso: 29/04/05. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/Comunicados/Profesionales/2005/Alerta\_Medicamentos\_Antipsicoticos.pdf
12. **Janssen Pharmaceutica Products.** Risperdal. Full U.S. Prescribing Information. (on-line) EEUU. Acceso: 29/04/05. Disponible en:<http://www.risperdal.com/active/janus/en_US/assets/ris/risperdal.pdf>
13. Alfabeta SACIFyS. **AlfaBETA.net Manual Farmacéutico On Line**. (on line). Bs. As. Argentina. Alfa-Beta Ediciones. Última Actualización: Acceso:  Disponible en: [http://www.alfabeta.net](http://www.alfabeta.net/)
14. **IMB. Irish Medicines Board**. Atypical antipsychotics. Question and answer document. (on-line) Irlanda. Acceso: 29/04/05. Disponible en: <http://www.imb.ie/safety.asp?nav=11&action=view&safety_item_id=24>