

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID
GRADO EN MEDICINA



TRABAJO DE FIN DE GRADO

**“ANTIPSIKÓTICOS Y PERFIL DE SEGURIDAD EN
POBLACIÓN MAYOR”**

AUTOR: M^a Teresa Ponte López
TUTOR: F. Javier Álvarez González

JUNIO 2016

ÍNDICE

- Resumen	1
- Introducción	3
- Objetivos	4
- Material y métodos	5
- Resultados	7
- Discusión	11
- Recomendaciones	13
- Conclusiones	14
- Bibliografía	15

RESUMEN

Introducción: La prescripción de antipsicóticos en pacientes con demencia ha sido un tema de controversia debido a los diversos estudios que demuestran un aumento del riesgo de mortalidad asociado en estos pacientes. Además, se observó que algunos antipsicóticos de segunda generación se estaban administrando para el tratamiento de otras condiciones que se no reflejaban en la ficha técnica, o para períodos de tratamiento prolongados, cuya relación beneficio-riesgo sería desfavorable. En base a ello, se estableció la obligatoriedad del visado de inspección para la prescripción y dispensación de los fármacos antipsicóticos atípicos en pacientes mayores de 75 años a partir de febrero de 2005.

Objetivo: El objetivo del presente trabajo es: i) realizar una revisión bibliográfica sobre la seguridad en el empleo de antipsicóticos en población mayor; ii) analizar la prescripción de antipsicóticos en Atención Primaria (Área de Salud Valladolid Este), particularmente en la población ≥ 75 años.

Material y métodos: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en PubMed (2007 - 2015) con los términos 'dementia' y 'antipsychotic agents', identificándose 33 artículos de los cuales solo uno cumplía nuestros criterios de inclusión y temática objeto de estudio. Se ha utilizado la base de datos de dispensación de fármacos antipsicóticos del Área de Salud Valladolid Este para analizar la dispensación-prescripción de antipsicóticos "con y sin visado", distribuidos por grupos de edad y en mayores/menores de 75 años.

Resultados: El estudio identificado determina que el aumento del riesgo de mortalidad asociado a antipsicóticos se debe, en parte, a eventos médicos tales como accidentes cerebrovasculares, fractura de cadera, infarto de miocardio y arritmias ventriculares. Además, este riesgo es mayor en pacientes tratados con antipsicóticos de primera generación (típicos) en comparación con los de segunda generación (atípicos).

En el Área de Salud de Valladolid Este, un 5'3 % de la población está en tratamiento con fármacos antipsicóticos. Un porcentaje elevado de este consumo se produce en pacientes ≥ 75 años (14%), prescribiéndose en mayor medida antipsicóticos que no precisan visado (típicos). Además, conforme aumenta la edad, existe un incremento progresivo del consumo de los mismos.

Conclusiones: El uso de antipsicóticos en la población mayor se asocia a un aumento de la mortalidad. A pesar de ello, el porcentaje de pacientes ancianos en tratamiento con antipsicóticos es elevado, especialmente con antipsicóticos de primera generación. Es por ello que debería valorarse la relación beneficio/riesgo de esta actuación terapéutica.

Palabras clave: Antipsicóticos, prescripción, población mayor, demencia, mortalidad, accidente cerebrovascular, arritmias cardíacas.

INTRODUCCIÓN

La demencia es un síndrome neurológico crónico progresivo que se acompaña frecuentemente de un abanico de trastornos del comportamiento (agresión física, agitación, alucinaciones, delirios...), y, aunque no todos los pacientes con demencia los padecen, se estima que hasta el 80 % de personas con demencia presentan algún síntoma conductual en el curso de la enfermedad¹⁻³.

La Risperidona, antipsicótico atípico o de segunda generación, ha sido el fármaco antipsicótico por excelencia utilizado en estos pacientes debido a su demostrada eficacia en el tratamiento a corto plazo de los síntomas psicóticos y los trastornos de conducta asociados a demencia⁴.

Sin embargo, a raíz de una nota informativa de la AEMPS en 2004⁵ que indicaba un aumento del riesgo de accidentes cerebrovasculares con risperidona en pacientes con trastornos de conducta diagnosticados de demencia, se procedió a revisar la relación beneficio-riesgo para esta indicación terapéutica.

Los datos de consumo sugirieron que risperidona se estaba administrando para el tratamiento de otras condiciones asociadas a demencia que no se reflejaban en la ficha técnica o para períodos de tratamiento prolongados, condiciones para las que la relación beneficio-riesgo sería desfavorable⁴.

En base a ello, la indicación de risperidona en los trastornos del comportamiento asociados a demencia se restringió para “el tratamiento sintomático de los cuadros psicóticos y episodios de agresividad severos que no respondan a medidas no farmacológicas y para los que se hayan descartado otras etiologías”⁶. Además de lo anterior, y teniendo en cuenta el uso de éste y otros antipsicóticos de segunda generación para indicaciones no autorizadas, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios estableció la obligatoriedad del visado de inspección para la prescripción y dispensación de los fármacos incluidos en el grupo de antipsicóticos atípicos en pacientes mayores de 75 años a partir del 1 de febrero de 2005⁷.

Para la elaboración del presente trabajo se toma como base el estudio elaborado previamente por la AEMPS en 2007 “*Revisión de la seguridad en el tratamiento de*

*los síntomas psicóticos asociados a la demencia*⁸, en el que se revisa la evidencia científica disponible hasta el año 2006. Un metanálisis ponía de manifiesto que el tratamiento con fármacos antipsicóticos atípicos se asociaba a un incremento de la mortalidad en los pacientes con síntomas conductuales asociados a la demencia⁹ y sugerían que el haloperidol también podría aumentar la mortalidad en este grupo de población¹⁰. En cambio, otros estudios sugerían que los antipsicóticos típicos podrían aumentar la mortalidad igual que los atípicos en pacientes ancianos con o sin demencia¹¹⁻¹³. También se evidenciaba el incremento del riesgo de accidente cerebrovascular de tipo isquémico asociado a risperidona y olanzapina, desconociéndose el mecanismo del mismo¹⁴⁻¹⁷.

Por tanto, quedaba clara la relación entre el uso de antipsicóticos y el aumento de riesgo de muerte asociado en pacientes con demencia, pero no estaba claro qué eventos médicos por sí solos eran los principales contribuyentes al exceso de mortalidad^{14,18-24}, ni la diferencia de este riesgo entre los antipsicóticos de primera generación (APG) y los antipsicóticos de segunda generación (ASG), motivo por el cual, después de más de 10 años de las restricciones en la prescripción de antipsicóticos y de la imposición del visado, nos ha parecido oportuno revisar las nuevas evidencias sobre el perfil de seguridad de los antipsicóticos en población mayor. Además, pretendemos conocer cómo en la actualidad se está prescribiendo-dispensando antipsicóticos en el Área de Salud de Valladolid Este.

OBJETIVOS

1. Revisión y actualización de la evidencia científica sobre la seguridad en el empleo de antipsicóticos en personas mayores, replicando los criterios de búsqueda del estudio elaborado por la AEMPS (2007)⁸.
2. Análisis de la prescripción de antipsicóticos en Atención Primaria (Área de Salud Valladolid Este) y en particular en la población ≥ 75 años en 2015.

MATERIAL Y MÉTODOS

ESTUDIO 1.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica actualizada en Medline/PubMed (2007-2015) y en la base de datos Cochrane con los términos ‘dementia’ y ‘antipsychotic agents’ replicando los criterios de búsqueda del estudio elaborado por la AEMPS (2007)⁸, con la intención de revisar la información disponible hasta el momento sobre el aumento de mortalidad en pacientes con demencia tratados con antipsicóticos.

Se incluyeron ensayos clínicos (doble ciego, controlados con placebo o con tratamiento activo, con distribución aleatoria), metaanálisis o revisiones sistemáticas, identificándose 33 artículos en base a la búsqueda inicial (título y abstract).

A continuación se consiguió el trabajo original de los mismos y se procedió a su revisión pormenorizada. De los 33 artículos, sólo uno (Jackson et al., 2014)²⁵ cumplía los criterios de inclusión (metaanálisis, ensayos clínicos...antes mencionados) y la temática objeto del estudio (analizar la seguridad de los antipsicóticos en población mayor y en demencia).

ESTUDIO 2.

Se ha utilizado la base de datos de dispensación de fármacos antipsicóticos del Área de Salud Valladolid Este, previa autorización de la Gerencia de atención primaria y aceptación por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este (PI-15-327, 18 de Diciembre de 2015), con el fin de analizar la prescripción de antipsicóticos (N05A) en Atención Primaria (Área de Salud Valladolid Este) y en particular en la población mayor o igual de 75 años.

Los datos que se nos remitieron incluían de cada antipsicótico el identificador, grupo de edad, nº de envases dispensados y gasto, clasificados en antipsicóticos “con y sin visado” (Figura 1).

Figura 1. Captura de pantalla de la base de datos de dispensación de fármacos antipsicóticos, con y sin visado, del área de Salud Valladolid Este.

N05A / ANTIPSICÓTICOS SIN VISADO				ANTIPSICÓTICOS CON VISADO PARA > 75 AÑOS			
(Clozapina tien visado pero es por ECM)							
CLORPROMAZINA				AMISULPRIDA			
Identificador CIP	Grupo de Edad	Envases	Gasto	Identificador CIP	Grupo de Edad	Envases	Gasto
626.172,00	DE 25 A 29 AÑOS	8	26,24	1.192.717,00	DE 20 A 24 AÑOS	3	107,70
86.037,00	DE 40 A 44 AÑOS	2	2,72	1.401.162,00	DE 20 A 24 AÑOS	7	251,28
1.498.937,00	DE 50 A 54 AÑOS	1	1,36	1.643.660,00	DE 20 A 24 AÑOS	1	35,90
2.191.881,00	DE 55 A 59 AÑOS	2	6,56	1.643.982,00	DE 20 A 24 AÑOS	4	143,56
6.792.355,00	DE 55 A 59 AÑOS	1	3,28	2.394.258,00	DE 20 A 24 AÑOS	7	139,58
581.059,00	DE 60 A 64 AÑOS	1	1,36	1.397.078,00	DE 25 A 29 AÑOS	8	319,12
585.468,00	DE 60 A 64 AÑOS	1	1,36	2.073.184,00	DE 25 A 29 AÑOS	20	717,82
617.872,00	DE 60 A 64 AÑOS	12	20,76	10.584.523,00	DE 25 A 29 AÑOS	1	35,90
685.485,00	DE 60 A 64 AÑOS	1	1,36	570.401,00	DE 30 A 34 AÑOS	1	19,94
695.408,00	DE 60 A 64 AÑOS	7	9,52	595.873,00	DE 30 A 34 AÑOS	1	17,95
1.518.212,00	DE 60 A 64 AÑOS	1	1,36	610.668,00	DE 30 A 34 AÑOS	4	159,50
2.075.561,00	DE 60 A 64 AÑOS	5	18,25	610.672,00	DE 30 A 34 AÑOS	1	39,87
638.207,00	DE 65 A 69 AÑOS	1	3,28	618.755,00	DE 30 A 34 AÑOS	2	71,78
647.053,00	DE 65 A 69 AÑOS	1	1,36	659.719,00	DE 30 A 34 AÑOS	2	79,78
671.776,00	DE 65 A 69 AÑOS	1	1,36	1.510.450,00	DE 30 A 34 AÑOS	15	538,40
2.858.569,00	DE 65 A 69 AÑOS	1	1,36	1.516.125,00	DE 30 A 34 AÑOS	2	79,78
3.289.758,00	DE 65 A 69 AÑOS	1	1,36	1.649.155,00	DE 30 A 34 AÑOS	5	89,75

Variables: Dispensación-prescripción de antipsicóticos, con y sin visado, distribuido por grupos de edad (20-24, 25-29...65-69, 70-74...), diferenciando el número total de prescripciones de cada fármaco en < 75 años y ≥ 75 años, correspondiente a la población del Área de Salud de Valladolid Este a Enero de 2015 (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Consumo de fármacos antipsicóticos que no precisan visado (APG) en el área de Valladolid Este, en menores y mayores de 75 años. Se han descartado automáticamente los usuarios consumidores de antipsicóticos de los cuales se desconocía la edad.

ANTIPSICÓTICOS SIN VISADO	Total personas	< 75 años	≥ 75 años
CLORPROMAZINA	38	22	16
CLOTIAPINA	88	83	5
CLOZAPINA	66	66	0
FLUFENAZINA	73	62	11
HALOPERIDOL	1070	279	791
LEVOMEPRIMAZINA	369	214	155
LITIO	245	227	18
PERFENAZINA	15	13	2
PERICIAZINA	23	21	2
PIMOZIDA	12	11	1
PIPOTIAZINA	2	1	1
SULPIRIDA	5754	4103	1651
TIAPRIDA	1098	332	766
ZUCLOPENTIXOL	52	52	0
TOTAL	8905	5486 (61,6 %)	3419 (38,4 %)

Tabla 2. Consumo de fármacos antipsicóticos que precisan visado (ASG) en el área de Valladolid Este, en menores y mayores de 75 años. Se han descartado automáticamente los usuarios consumidores de antipsicóticos de los cuales se desconocía la edad.

ANTIPSIKÓTICOS CON VISADO	Total personas	< 75 años	≥ 75 años
AMISULPRIDA	134	126	8
ARIPIRAZOL	687	641	46
ASENAPINA	118	112	6
OLANZAPINA	828	723	105
PALIPERIDONA	475	443	32
QUETIAPINA	1623	1168	455
RISPERIDONA	1169	801	368
ZIPRASIDONA	55	53	2
TOTAL	5089	4067 (79,9 %)	1022 (20,1 %)

Análisis estadístico: Los datos remitidos en Excel se han incorporado en una base de datos creados en spss versión 23.0. Valores de $p \leq 0.05$ se han considerado estadísticamente significativos.

RESULTADOS

ESTUDIO 1.

El artículo identificado presenta una revisión sistemática actualizada que cuantifica la diferencia de mortalidad existente entre un tipo de antipsicótico y otro (APG vs ASG) y evalúa qué eventos médicos en última instancia contribuyen a esa diferencia de mortalidad, concretamente en los primeros 6 meses tras el inicio del antipsicótico (ya que estudios anteriores demuestran que el riesgo de mortalidad es más alto inmediatamente después de la iniciación del antipsicótico)²⁶.

El diseño de este estudio se desarrolló a partir de una revisión sistemática y meta-análisis cuantitativo de diversas fuentes²⁵.

La estrategia de búsqueda incluyó ensayos aleatorizados comparativos, pero no se encontró ninguno que tuviera resultados concluyentes sobre los eventos médicos de interés, por lo que se incluyeron estudios observacionales que cumplieran las siguientes características:

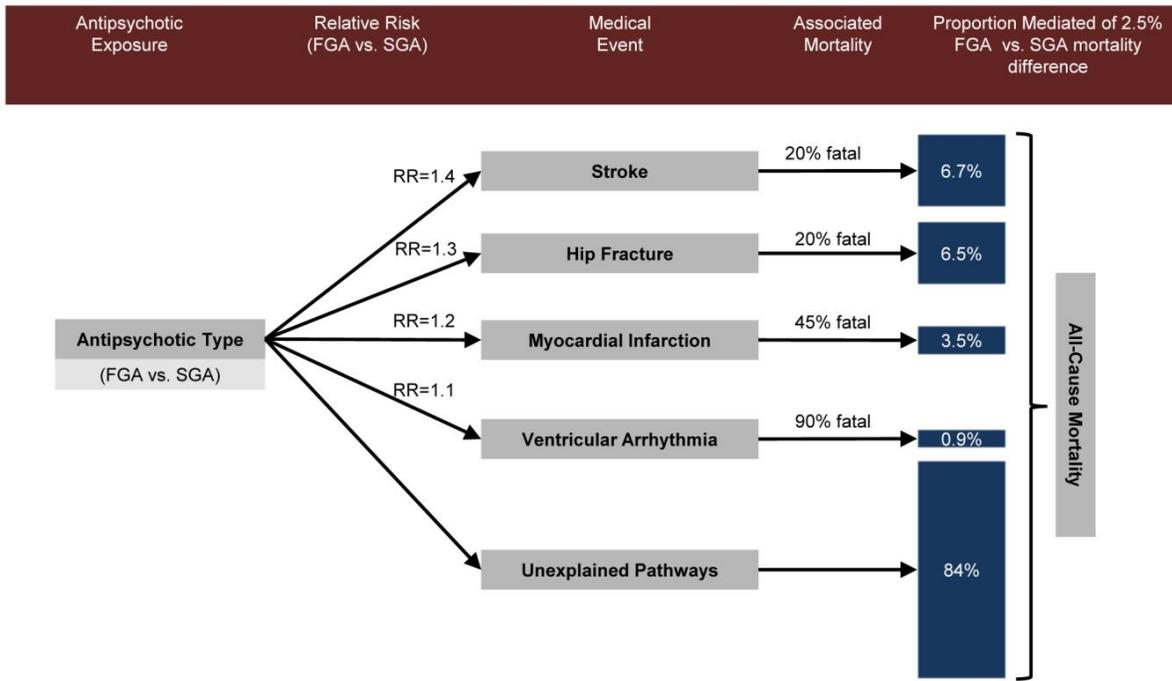
1. Evaluación del riesgo de mortalidad o de eventos médicos en pacientes ancianos con tratamiento antipsicótico. Entre los eventos médicos se incluyeron: ictus, arritmia ventricular, tromboembolia venosa, infarto de miocardio, fractura de cadera y neumonía.
2. La muestra del estudio se limitó a los “nuevos” consumidores de antipsicóticos, es decir, no a pacientes en tratamiento crónico.
3. La edad media de la población estudiada fue de 65 años o más.
4. Comparación directa del riesgo de un APG o un ASG con otro grupo diferente al de la muestra.
5. Los estudios están ajustados por posibles factores de confusión que fueron evaluados antes de iniciar el antipsicótico.
6. No se requirió un período mínimo de supervivencia después de la iniciación del antipsicótico para su inclusión en el análisis.

Aunque muchos de los estudios revisados probablemente sufren algún grado de sesgo residual, se han utilizado varias estrategias para ajustar los posibles factores de confusión y la mayoría de los resultados señalan que existe un mayor riesgo de mortalidad en pacientes consumidores de APG en comparación con los SGA (diferencia de mortalidad del 2'5%).

Entre los estudios incluidos, se determina que el riesgo de sufrir eventos médicos, tales como accidentes cerebrovasculares, fractura de cadera, infarto de miocardio o arritmias ventriculares, es mayor en pacientes tratados con APG que con ASG, y que existe una mayor mortalidad por APG que por ASG en los primeros seis meses después de iniciar el tratamiento.

En cuanto a la contribución de cada evento médico a la mortalidad, se estima que una diferencia de mortalidad del 6,7% se debió a accidentes cerebrovasculares, un 6,6% a la fractura de cadera, un 3,5 % a infarto de miocardio y un 0'9% a arritmias ventriculares, y en un 84% se desconoce el mecanismo o la causa (Figura 2).

Figura 2. Contribución a la mortalidad de los distintos eventos médicos evaluados en los primeros 6 meses tras el inicio del tratamiento con antipsicóticos. Tomada de Jackson et al., 2014²⁵, figura 2 del original.



ESTUDIO 2.

En 2015, un total de 13.994 personas de la población de Valladolid Este consumieron fármacos antipsicóticos (5'3 %), de las cuales 8.905 personas consumieron antipsicóticos sin visado (3'3%) y 5.089 con visado (2%) (Tabla 3).

De entre la población ≥ 75 años, un total de 4.441 personas consumieron fármacos antipsicóticos (14%), de entre las cuales 3419 consumieron antipsicóticos que no precisaban visado (77%) frente a 1022 que consumieron antipsicóticos con visado (23%). Una de cada cinco personas ≥ 90 años está en tratamiento con estos fármacos, en particular el "haloperidol".

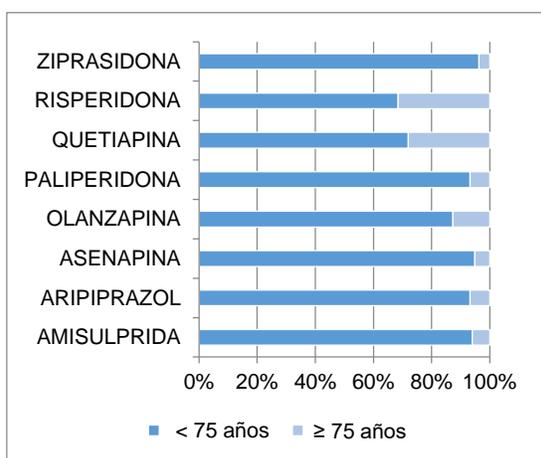
Tabla 3. Consumo de antipsicóticos en la población de Valladolid Este en 2015: distribución por grupos etáreos y por antipsicóticos “con y sin visado”.

	Total personas		< 75 años		75-79 años		80-84 años		85-89 años		≥ 90 años	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Población Va. Este	264.161	100	232.478	88	11.023	4	10.142	4	6.754	3	3.764	1
AP sin visado	8.905	3,4	5486	2,4	885	8	1052	10,4	865	12,8	617	16,4
AP con visado	5.089	2	4067	1,8	273	2,5	341	3,7	256	3,8	152	4
Consumo AP Total	13.994	5,3	9.553	4,1	1.158	10,5	1.393	13,7	1.121	16,6	769	20,4

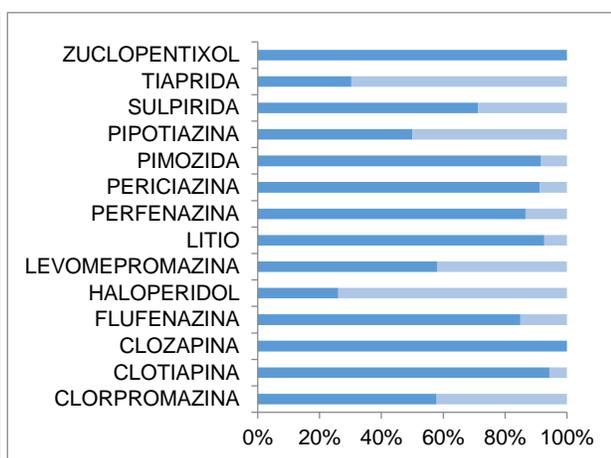
Entre los fármacos antipsicóticos dispensados sin visado, el 61'6% corresponde a < de 75 años respecto al 38,4% restante ≥ de 75 años (Tabla 1). Los antipsicóticos sin visado que se prescriben con mayor frecuencia en la población de Valladolid Este son: Sulpirida (64,6%), Tiaprida (12,3%) y Haloperidol (12%). Destacar que el porcentaje de población que consume Haloperidol es mucho mayor en la población mayor o igual de 75 años (73'9%) que en la población menor (26'1%) (Figura 3b).

Figura 3. Consumo de antipsicóticos con visado (3a) y sin visado (3b) por la población de Valladolid Este, diferenciado en menores y mayores de 75 años.

3a.



3b.



Por lo que respecta a los antipsicóticos dispensados con visado, el 79,9% corresponde a < de 75 años respecto al 20,1% restante \geq de 75 años (Tabla 2). Los antipsicóticos con visado que se prescriben con mayor frecuencia en la población de Valladolid Este son: Quetiapina (31,9), Risperidona (23%) y Olanzapina (16,3 %) (Tabla 2). Destacar que la Quetiapina y la Risperidona sólo suponen, respectivamente, el 28% y el 31,5% del consumo en \geq 75 años (Figura 3a).

DISCUSIÓN

Los dos grandes hallazgos del estudio (Jackson et al., 2014)²⁵ fueron la demostración de un mayor riesgo de mortalidad por fármacos antipsicóticos de primera generación que de segunda generación en los primeros seis meses tras el inicio del tratamiento y que a este aumento de la mortalidad contribuyen, en parte, eventos médicos tales como accidentes cerebrovasculares, fractura de cadera, infarto de miocardio y arritmias ventriculares.

En general, el estudio es consistente con los hallazgos de anteriores revisiones sobre eventos médicos de riesgo en consumidores de antipsicóticos²⁷⁻²⁹. La fortaleza de este estudio radica en que es el primero en cuantificar la diferencia de mortalidad existente entre los APG y ASG y evalúa cómo contribuye cada evento médico estudiado a esta mortalidad. El alcance de las anteriores revisiones se limitaba a proporcionar los riesgos relativos para cada evento médico.

Las contribuciones de los eventos médicos a la mortalidad probablemente varíen entre las distintas poblaciones de consumidores (diferente indicación, estatus socioeconómico y calidad de la atención clínica). Pero estos resultados destacan la necesidad de una monitorización frecuente en pacientes con comorbilidad cardiovascular o con un declive funcional preexistente, y que los ASG (atípicos) representan las opciones iniciales más seguras para el tratamiento de estos pacientes, ya que a pesar de la controversia existente en relación con la eficacia y los efectos adversos de los antipsicóticos atípicos³⁰⁻³⁴, éstos son los más utilizados y se recomienda su uso frente a los antipsicóticos clásicos por haber demostrado

eficacia en el control de los síntomas conductuales y por presentar mejor perfil de seguridad³⁵⁻³⁷.

Aún cuando las evidencias antes mencionadas sugieren que deberían utilizarse los antipsicóticos de segunda generación en lugar de los de primera, todavía existen guías que no especifican el tipo de fármaco antipsicótico y proponen la selección del fármaco antipsicótico según el perfil de efectos adversos del fármaco y las características de los pacientes³⁸⁻⁴⁰.

Según un estudio sobre la prevalencia de consumo de neurolépticos en pacientes ancianos con demencia⁴¹, existen diferencias significativas en la prescripción de antipsicóticos en función de las características sociodemográficas, la gravedad de la demencia y la comorbilidad de los pacientes.

Según un análisis realizado por la AEMPS sobre la tendencia de consumo de antipsicóticos en España antes y después de la imposición del visado⁸, el visado de inspección para antipsicóticos atípicos, que entró en vigor en febrero de 2005, no supuso una disminución del consumo de los mismos, ni de un aumento del consumo total de los antipsicóticos típicos o de primera generación, sin embargo, algunos antipsicóticos en particular presentaron cambios en sus tendencias. Así el consumo de risperidona y, en menor medida, el de olanzapina, descendió en el año 2005. Sin embargo, quetiapina, amisulprida y ziprasidona han seguido incrementando el consumo, a pesar de ser también antipsicóticos atípicos y necesitar visado de inspección. Con respecto a los antipsicóticos de primera generación (no sujetos a visado de inspección), cabe resaltar que el de mayor consumo, Haloperidol, experimentó en el año 2005 un incremento porcentual considerable en relación a la tendencia decreciente de los años anteriores.

Los datos del análisis de dispensación de antipsicóticos en el Área de Salud de Valladolid Este sugieren una elevada prescripción de antipsicóticos en la población de ≥ 75 años (14 %). En este sentido diversos estudios ya han alertado sobre el elevado consumo de antipsicóticos en la población mayor. Se ha destacado la necesidad de “valorar la relación beneficio-riesgo del uso de fármacos antipsicóticos

en el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos de los pacientes ancianos con demencia”⁴².

Una de las limitaciones de nuestro estudio sobre el Área de Valladolid Este es que no podemos valorar cuál es la causa de la prescripción de antipsicóticos ni la eficacia de los mismos. No obstante, los datos evidencian que la prescripción de antipsicóticos sin visado (típicos) es mayor en todos los grupos etarios mayores o iguales a 75 años que la de los antipsicóticos con visado (atípicos). Por lo que, podríamos especular, que se decida prescribir preferentemente un medicamento sin visado por la mayor facilidad de prescripción, sin tener en cuenta su perfil de efectos adversos. Nuestros datos, de un solo año, no permiten analizar las tendencias en el consumo.

RECOMENDACIONES

El porcentaje de pacientes ancianos con demencia en tratamiento con fármacos antipsicóticos es elevado y no está exento de riesgos, por lo que la prescripción de estos medicamentos debería ser extremadamente rigurosa y utilizarse el menor tiempo posible.

Según lo recomendado por las directrices actuales de tratamiento^{38-40,43}, a los pacientes que comiencen con tratamiento antipsicótico (ya sea de primera o de segunda generación) se les debe evaluar temprana y repetidamente la posibilidad de necesitar una dosis menor de antipsicótico y si se justifica su uso continuado. Las guías recomiendan valorar la posibilidad de reducción de la dosis o la retirada del tratamiento en caso de estabilización o remisión de los síntomas. Esta recomendación está apoyada por la evidencia de que la interrupción del tratamiento antipsicótico en pacientes mayores reduce su mortalidad hasta en un 32 % en el año siguiente⁴⁴.

CONCLUSIONES

El estudio identificado contribuye a reafirmar la elevada mortalidad existente en pacientes mayores tratados con antipsicóticos. El hecho más consistente es que los consumidores de APG (típicos) conllevan un mayor riesgo de mortalidad respecto a los ASG (atípicos) y que esta diferencia de mortalidad puede explicarse, en parte, a accidentes cerebrovasculares, fractura de cadera, infarto agudo de miocardio y arritmia ventricular. Este hecho justificaría una mayor prudencia a la hora de prescribir fármacos antipsicóticos, valorando la relación beneficio/riesgo de los mismos en el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos de los pacientes ancianos con demencia.

En el Área de Salud de Valladolid Este un 5'3 % de la población ha consumido fármacos antipsicóticos (N05A) en 2015. Un porcentaje elevado de este consumo se produce en pacientes ≥ 75 años (14%). Además, existe un progresivo incremento de la prescripción de antipsicóticos conforme aumenta la edad. En el grupo de ≥ 90 años, una de cada cinco personas está en tratamiento con estos fármacos, de entre los cuales ocho de cada diez corresponden a antipsicóticos que no precisan visado, y en particular "haloperidol". La prescripción de antipsicóticos sin visado (típicos o APG) es mayor en todos los grupos etarios ≥ 75 años que la de los antipsicóticos con visado (atípicos o ASG). Entre las personas ≥ 75 años, sólo el 23% está en tratamiento con antipsicóticos con visado, frente al 77% restante que consume fármacos que no precisan visado.

BIBLIOGRAFÍA

1. De Ronchi D, Berardi D, Menchetti M, Ferrari G, Serretti A, Dalmonte E, Fratiglioni L. Occurrence of cognitive impairment and dementia after the age of 60: A population based study from Northern Italy. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005; 19: 97–105.
2. Lyketsos CG, López O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: Results from the cardiovascular health Study. *JAMA*. 2002; 288: 1475–83.
3. López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J, Pons S, Cucurella MG. Caracterización y prevalencia de los síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia. *Rev Neurol*. 2007; 45: 683–688.
4. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, Woodward M, Kirwan J, Clarnette R, Lee E, Lyons B, Grossman F. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of agresión, agitation and psicosis of dementia. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64: 134-43.
5. Anónimo. Risperidona: riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia. Restricción de las condiciones de uso. Nota informativa de la AEMPS 2004/04, 10 de mayo de 2004.
<http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/risperidona.htm>
6. AEMPS. Ficha técnica de Risperdal.
http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/66801/FT_66801.pdf
7. Dirección general de farmacia y productos sanitarios. Información sobre la Resolución que establece las condiciones específicas de prescripción y dispensación en el ámbito del SNS para los fármacos incluidos en el grupo de antipsicóticos atípicos. Madrid, 12 de enero de 2005.
http://www.san.gva.es/documents/152919/187918/II_200512_enero_antipsicoti cosatipicos.pdf

8. Comisión Asesora del Comité de Seguridad de Medicamentos. Revisión de la seguridad en el tratamiento de los síntomas psicóticos asociados a demencia. AEMPS, 30 de enero de 2007.
http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/docs/informe_antipsicoticos_CSMH_2007.pdf
9. 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.
10. De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, Bocksberger JP, Dautzenberg PL, Eriksson S, Lawlor BA. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology*. 1999; 53: 946-55.
11. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA. Risk of death in elderly users of conventional vs. Atypical antipsychotic medication. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2335-41.
12. Trifirò G, Verhamme KMC, Ziere G, Caputi AP, Stricker BH, Sturkenboom MCJM. All-cause mortality associated with atypical and typical antipsychotics in demented outpatients. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2007; 16: 538-44.
doi:10.1002/pds.1334.
13. Tariot PN, Schneider L, Katz IR, Mintzer JE, Street J, Copenhaver M, Williams-Hughes C. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006; 14: 767-76.
14. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, Normand SL, Gurwitz JH, Marras C, Wodchis WP, Mamdani M. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2005; 26: 330-445.
15. Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry*. 2004; 161:1113-5.

16. Percudani M, Barbui C, Fortino I, Tansella M, Petrovich L. Second-generation antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents in the elderly. *J Clin Psychopharmacol.* 2005; 25: 468-70.
17. Layton D, Harris S, Wilton LV, Shakir SAW. Comparison of incidence rates of cerebrovascular accidents and transient ischaemic attacks in observational cohort studies of patients prescribed risperidone, quetiapine or olanzapine in general practice in England including patients with dementia. *J Psychopharmacol.* 2005; 19: 473-82.
18. Finkel S, Kozma C, Long S, Greenspan A, Mahmoud R, Baser O, Engelhart L. Risperidone treatment in elderly patients with dementia: relative risk of cerebrovascular events versus other antipsychotics. *Int Psychogeriatr.* 2005; 17: 617–29.
19. Liperoti R, Pedone C, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G. (2005). Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 2677–82.
20. EMEA, 2005. Note for guidance on the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (CHMP/ICH/2/04).
21. Warner JP, Barnes TR, Henry JA. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication. *Acta Psychiatr Scand.* 1996; 93: 311-3.
22. Liperoti R, Gambassi G, Lapane KL, Chiang C, Pedone C, Mor V, Bernabei R. Conventional and atypical antipsychotics and the risk of hospitalization for ventricular arrhythmias or cardiac arrest. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 696-701.
23. Warner B, Hoffmann P. Investigation of the potential of clozapine to cause torsade de pointes. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 2002; 21: 189-203.
24. Enger C, Weatherby L, Reynolds RF, Glasser DB, Walker AM. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 2004; 192: 19-27.

25. Jackson JW, Schneeweiss S, VanderWeele TJ, Blacker D. Quantifying the role of adverse events in the mortality difference between first and second-generation antipsychotics in older adults: systematic review and meta-synthesis. *PLoS One*. 2014; 9: e105376.
26. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ*. 2007; 176: 627–32.
27. Trifiro G, Spina E, Gambassi G. Use of antipsychotics in elderly patients with dementia: do atypical and conventional agents have a similar safety profile? *Pharmacol Res*. 2009; 59: 1–12.
28. Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf*. 2010; 33: 273-88.
29. Jonsson AK, Spigset O, Hägg S. (Venous thromboembolism in recipients of antipsychotics: incidence, mechanisms and management. *CNS Drugs*. 2012; 26: 649-62.
30. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Ryan JM, Stroup TS, Sultzer DL, Weintraub D, Lieberman JA, CATIE-AD Study Group. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1525-38.
31. Wang PS, Schneeweiss S, Setoguchi S, Patrick A, Avorn J, Mogun H, Choudhry NK, Brookhart MA. Ventricular arrhythmias and cerebrovascular events in the elderly using conventional and atypical antipsychotic medications. *J Clin Psychopharmacol*. 2007; 27: 707-10.
32. Sacchetti E, Trifirò G, Caputi A, Turrina C, Spina E, Cricelli C, Brignoli O, Sessa E, Mazzaglia G. Risk of stroke with typical and atypical anti-psychotics: a retrospective cohort study including unexposed subjects. *J Psychopharmacol*. 2008; 22: 39-46.

33. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009; 360: 225-35.
34. Chan MC, Chong CS, Wu AY, Wong KC, Dunn EL, Tang OW, Chan WF. Antipsychotics and risk of cerebrovascular events in treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia in Hong Kong: a hospital-based, retrospective, cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 ; 25: 362-70.
35. Trifirò G, Verhamme KM, Ziere G, Caputi AP, Ch Stricker BH, Sturkenboom MC. Sturkenboom. All-cause mortality associated with atypical and typical antipsychotics in demented outpatients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007; 16: 538-44.
36. Huybrechts KF, Schneeweiss S, Gerhard T, Olfson M, Avorn J, Levin R, Lucas JA, Crystal S. Comparative safety of antipsychotic medications in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60: 420-9.
37. Huybrechts KF, Rothman KJ, Silliman RA, Brookhart MA, Schneeweiss S. Risk of death and hospital admission for major medical events after initiation of psychotropic medications in older adults admitted to nursing homes. *CMAJ*. 2011; 183: E411-9.
38. Guía NICE 2006. Dementia: supporting people with dementia and their carers in health and social care.
39. American Psychiatric Association (APA). Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. Arlington. 2007.
http://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/alzheimers.pdf
40. Jeste DV, Blazer D, Casey D, Meeks T, Salzman C, Schneider L, Tariot P, Yaffe K. ACNP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33: 957-70.
41. Fort I, Formiga F, Robles MJ, Regalado P, Rodríguez D, Barranco E. High prevalence of neuroleptic drug use in elderly people with dementia. *Med Clin (Barc)*. 2010; 134: 101-6.

42. Hereu P, Vallano A. Uso de antipsicóticos en pacientes con demencia. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011; 46: 50–3.
43. Rabins PV, Blacker D, Rovner BW, Rummans T, Schneider LS, et al. American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias. *Am J Psychiatry.* 2007; 164: 5-56.
44. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, Gill R, Juszczak E, Yu LM, Jacoby R, DART-AD investigators. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 151-7.