



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

ANTIPSICÓTICOS

REVISIÓN DE LA SEGURIDAD EN EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS PSICÓTICOS ASOCIADOS A DEMENCIA

Comisión Asesora del Comité de Seguridad de Medicamentos

**Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Madrid, 30 de enero de 2007**

CORREO ELECTRÓNICO

sdaem@agamed.es

Tfº 91-8225028

91-8225020

Parque Empresarial
"Las Mercedes" Edf.8-3ª
C/Campezo Nº 1

28022 MADRID

**REVISIÓN DE LA SEGURIDAD DE LOS ANTIPSICÓTICOS EN EL TRATAMIENTO
DE LOS SÍNTOMAS PSICÓTICOS ASOCIADOS A DEMENCIA**

*Comisión Asesora del Comité de Seguridad de Medicamentos
Enero de 2007*

REVISIÓN DE LA SEGURIDAD DE LOS ANTIPSICÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS PSICÓTICOS ASOCIADOS A DEMENCIA

Índice

- 1.- Introducción
- 2.- Fuentes de datos
- 3.- Consumo de antipsicóticos en España
- 4.- Antipsicóticos en el tratamiento de los síntomas psicóticos asociados a demencia
- 5.- Seguridad de los antipsicóticos
 - 5.1. Trastornos del ritmo cardiaco
 - 5.2. Trastornos isquémicos cerebrales
 - 5.3. Mortalidad
 - 5.4. Trastornos metabólicos
 - 5.5. Casos notificados al SEFV
- 6.- Conclusiones
- 7.- Bibliografía
- 8.- Composición de la Comisión Asesora

1. Introducción

La demencia se acompaña frecuentemente de un abanico de trastornos del comportamiento entre los que se encuentran en algunas ocasiones la agresión física, agitación, alucinaciones y delirios. Estos síntomas pueden disminuir la calidad de vida de pacientes y cuidadores y aumentan la probabilidad de institucionalizar al paciente. El tratamiento de estos síntomas es complejo, habiéndose evaluado diversas estrategias terapéuticas. De los tratamientos farmacológicos, risperidona es el único antipsicótico autorizado actualmente para el tratamiento de los trastornos del comportamiento asociados a demencia.

A raíz de una publicación que indicaba un aumento del riesgo de accidentes cerebrovasculares con risperidona en pacientes con trastornos de conducta diagnosticados de demencia¹, se revisó la relación beneficio-riesgo para esta indicación terapéutica en la mayoría de los países europeos. En España se evaluó este asunto en el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano el 31 de marzo de 2004, concluyéndose lo siguiente:

Risperidona ha mostrado eficacia en el tratamiento a corto plazo de los síntomas psicóticos y los trastornos de conducta, especialmente agresividad, asociados a demencia, aunque los resultados no han sido homogéneos en todos los estudios.

Los datos de los ensayos clínicos muestran de forma inequívoca que risperidona aumenta el riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes ancianos con demencia. Dada la relevancia sanitaria del incremento de riesgo no sólo cuantitativa (triplica el riesgo) sino cualitativa (gravedad del cuadro y posibilidad de secuelas permanentes), sería necesario que el producto mostrara un beneficio incuestionable para que la relación beneficio-riesgo pudiera mantenerse favorable en las condiciones actualmente autorizadas para dicha población. Sin embargo, el carecer de alternativas terapéuticas para procesos que en ocasiones pueden ser graves, hace que deban de considerarse otras opciones, como la de mantener la autorización de risperidona para el tratamiento a corto plazo de síntomas psicóticos o cuadros de agresividad graves que no respondan a otras medidas y que puedan poner en peligro la vida del paciente.

Los datos de consumo sugieren que risperidona se está administrando para el tratamiento de otras condiciones asociadas a demencia que no se reflejan en la ficha técnica o para periodos de tratamiento prolongados, condiciones para las que la relación beneficio-riesgo sería claramente desfavorable.

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.”

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 las prescripciones de todos estos medicamentos en pacientes mayores de 75 años.

En los últimos años se han publicado artículos de relevancia en relación con diversos aspectos de seguridad ligados al uso de antipsicóticos, habiéndose discutido algunos de estos aspectos por las agencias reguladoras europeas. Ello llevó al Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a crear una *Comisión Asesora* integrada por expertos en este campo, con el *objetivo de evaluar los datos de seguridad y eficacia de los antipsicóticos, especialmente en el tratamiento de las psicosis asociadas a demencia, y emitir un informe a dicho Comité. En el apartado 8 se recoge la composición de dicha Comisión.*

2.- Fuentes de datos

Para la realización de este documento, se han evaluado los informes discutidos en el grupo de trabajo de Farmacovigilancia del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de medicamentos y la información procedente de la literatura científica, habiéndose realizado búsquedas bibliográficas exhaustivas para cada uno de los aspectos examinados.

3.- Consumo de antipsicóticos en España

En la Tabla 1 se presentan los datos de consumo total de todos los antipsicóticos autorizados en España, dispensados a través de receta médica en el SNS, desde al año 2000 hasta el 2005 expresados en dosis diarias definidas por mil habitantes y día (DHD), ordenados de mayor a menor consumo. Su consumo total ha experimentado un aumento en los tres primeros años del periodo de entre un 7% y un 9%. Dicho incremento porcentual se ha desacelerado en los dos últimos años.

El visado de inspección para antipsicóticos de segunda generación en mayores de 75 años que entró en vigor el 1 de febrero de 2005, no supuso una disminución del consumo de los mismos (aunque su incremento de consumo se desaceleró) ni de un aumento del consumo total de los antipsicóticos de primera generación. Sin embargo, algunos antipsicóticos en particular presentaron cambios en sus tendencias. Así el consumo de risperidona sobre todo y en menor medida el de olanzapina descendió en el año 2005. Sin embargo, quetiapina, amisulprida y ziprasidona han seguido incrementando el consumo, tendencia que se venía produciendo en los últimos años, a pesar de ser también antipsicóticos atípicos y necesitar visado de inspección. Se podría pensar que el consumo de olanzapina y risperidona se ha desviado a quetiapina, amisulprida y ziprasidona pero al ser estos medicamentos de reciente autorización (quetiapina en el año 2000 y amisulprida y ziprasidona en el año 2002) es probable que estos incrementos se deban a las intensas campañas de marketing que todos los medicamentos sufren al ser comercializados. En el caso de la quetiapina, se han producido desde el año 2002 importantes incrementos del consumo (2002: 65%, 2003: 46%, 2004: 48%, 2005:36%), aunque en el año 2005 dicho incremento no es tan ostensible.

Con respecto a los antipsicóticos de primera generación (no sujetos a visado de inspección), cabe resaltar que el de mayor consumo, haloperidol, experimenta en el año 2005 un incremento porcentual considerable en relación a la tendencia decreciente de los años anteriores. En los años 2001, 2002, y 2003 el consumo de haloperidol disminuye aproximadamente un 8% cada año, sin embargo ya en el 2004 la disminución es de un 2%, (las notas informativas se emitieron en marzo y mayo de 2004) y curiosamente en el año 2005 se produce un incremento de su consumo del 8%.

Con la finalidad de intentar determinar si estas variaciones de consumo se deben al uso en la indicación de demencia, en la tabla 2 se han desglosado los datos de consumo de haloperidol,

risperidona, olanzapina y quetiapina por las dosis de las diferentes presentaciones actualmente comercializadas, ya que cabe esperar que las dosis utilizadas para la demencia en ancianos sean las de rango bajo.

Con respecto a la risperidona, se puede observar que en el año 2005 las presentaciones de baja dosificación experimentan un descenso de consumo, siendo el más importante el experimentado por las de 1 mg que fue del 18%, descenso que ya comenzó a identificarse en el año 2004 pero no tan pronunciado (un 3%). La olanzapina sufre descenso tanto a dosis bajas como a dosis altas pero es mucho más significativo el descenso que se produce en la dosis de 2,5 mg, que es de un -20,8% en el año 2005 con respecto al 2004.

Con el haloperidol ocurre lo contrario: se produce un importante incremento de consumo a dosis de 2mg; la dosis de 5 mg sin embargo se mantiene con respecto al año 2004 y la dosis más alta de 10 mg aumenta ligeramente.

Conclusiones

Durante el año 2005, tras las notas informativas emitidas por la AEMPS y la implantación del visado de inspección para los antipsicóticos de segunda generación, se ha estancado la tendencia creciente en el consumo de risperidona y olanzapina, observándose en paralelo un incremento del consumo de haloperidol y sin que haya tenido impacto aparente en el consumo del resto de antipsicóticos de segunda generación. El que risperidona y olanzapina presenten el mayor cambio puede deberse a diversos factores, entre ellos el que los médicos prescriptores asocien el incremento de riesgo de accidentes cerebrovasculares a estos dos principios activos que son los que disponen de datos. Cabe destacar que las notas informativas emitidas en el año 2004 reseñaban los datos disponibles para risperidona y olanzapina en relación al riesgo de accidente cerebrovascular y mortalidad, indicando que para el resto de los antipsicóticos los datos no permitían ni descartar ni confirmar dicho riesgo.

Tabla 1: Datos de consumo de todos los antipsicóticos autorizados en España, desde al año 2000 hasta el 2005 expresados en Dosis Diaria Definida por mil habitantes y día (DHD). Incremento porcentual de consumo de los diferentes años.

DHD	2000	2001	2002	2003	2004	2005	$\Delta\%2001-2000$	$\Delta\%2002-2001$	$\Delta\%2003-2002$	$\Delta\%2004-2003$	$\Delta\%2005-2004$
ATÍPICOS											
Risperidona	1,276	1,519	1,719	1,873	2,033	1,941	19,0	13,2	9,0	8,5	-4,5
Olanzapina	1,178	1,388	1,662	1,813	1,864	1,848	17,9	19,7	9,1	2,8	-0,8
Quetiapina	0,011	0,126	0,210	0,306	0,455	0,621		65,8	46,0	48,8	36,5
Amisulprida			0,062	0,191	0,293	0,364				53,2	24,2
Ziprasidona			0,000	0,208	0,244	0,340				17,4	39,1
Clozapina	0,107	0,111	0,123	0,142	0,155	0,163	3,2	10,8	15,6	9,2	5,1
Aripiprazol					0,000	0,097					
TÍPICOS											
Haloperidol	0,871	0,802	0,742	0,680	0,664	0,718	-8,0	-7,4	-8,3	-2,4	8,2
Flufenazina	0,466	0,443	0,427	0,407	0,356	0,342	-4,8	-3,7	-4,6	-12,7	-3,9
Sulpirida	0,314	0,315	0,316	0,311	0,307	0,302	0,5	0,2	-1,6	-1,4	-1,6
Zuclopentixol	0,204	0,199	0,204	0,194	0,168	0,165	-2,2	2,4	-4,7	-13,5	-1,6
Clotiapina	0,144	0,142	0,140	0,144	0,148	0,157	-1,4	-1,4	3,2	2,5	6,2
Levomepromazina	0,146	0,143	0,135	0,127	0,123	0,126	-2,0	-5,7	-5,7	-3,3	2,8
Tiaprida	0,081	0,079	0,079	0,078	0,077	0,080	-2,2	-0,6	-1,2	-1,6	4,5
Periciazina	0,098	0,093	0,087	0,081	0,075	0,077	-5,2	-6,4	-6,9	-6,6	2,0
Pimozida	0,095	0,089	0,085	0,078	0,074	0,073	-6,3	-4,9	-8,0	-5,4	-1,7
Perfenazina	0,070	0,064	0,060	0,055	0,054	0,055	-9,5	-6,0	-7,5	-3,0	1,6
Trifluoperazina	0,057	0,053	0,050	0,046	0,042	0,040	-7,6	-5,0	-7,7	-8,6	-6,5
Clorpromazina	0,048	0,044	0,041	0,038	0,036	0,041	-8,3	-7,1	-6,6	-5,3	13,4
Pipotiazina	0,050	0,046	0,043	0,040	0,034	0,032	-8,4	-5,7	-6,9	-14,4	-6,1
Tioproperazina	0,004	0,004	0,003	0,003	0,003	0,002	-14,2	-9,0	-10,4	-7,1	-38,6
Tioridazina	0,322	0,284	0,250	0,221	0,194	0,079	-11,8	-11,8	-11,9	-11,9	-59,4
<i>Total general</i>	<i>5,701</i>	<i>6,091</i>	<i>6,573</i>	<i>7,164</i>	<i>7,517</i>	<i>7,768</i>	<i>6,8</i>	<i>7,9</i>	<i>9,0</i>	<i>4,9</i>	<i>3,3</i>

Figura 1: Dosis Diarias Definidas por mil habitantes y día de los antipsicóticos de interés.

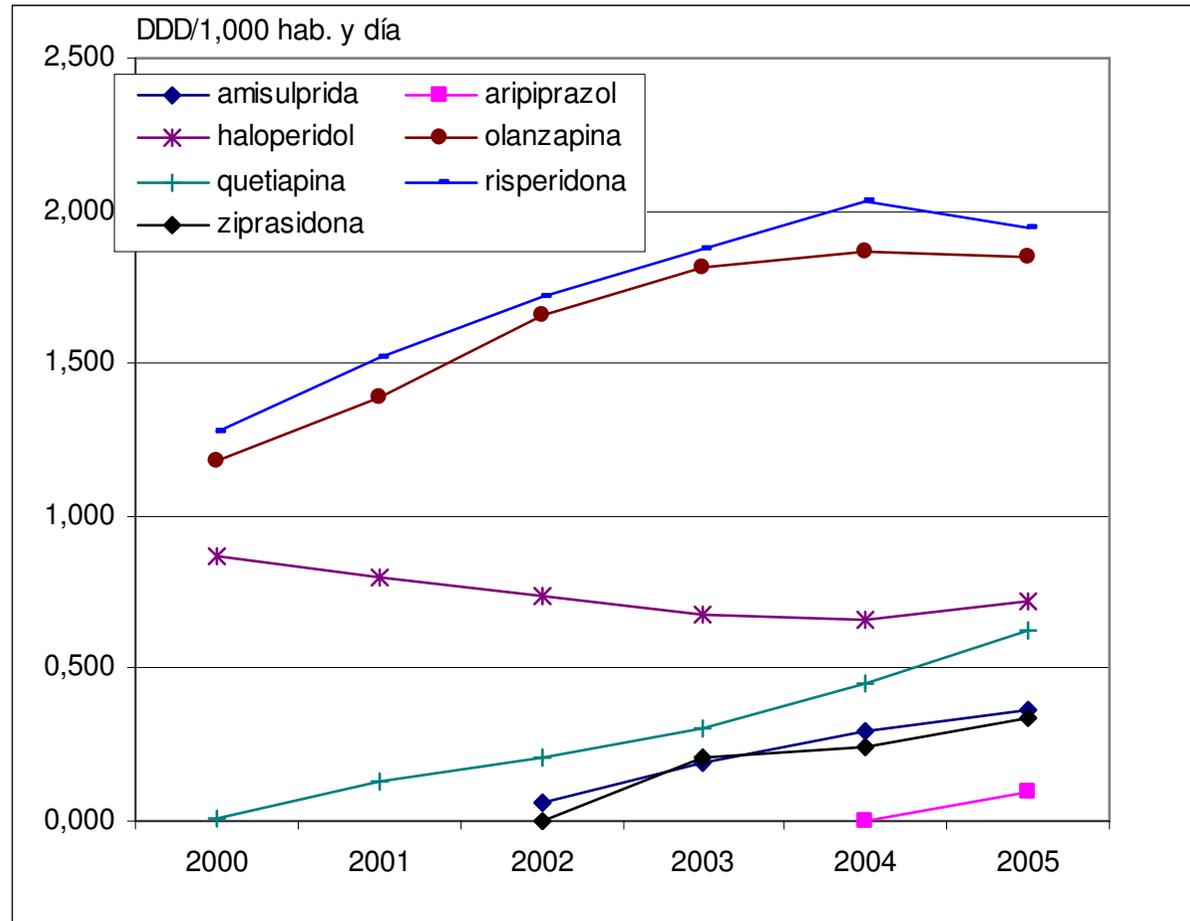


Tabla 2: Número de envases e incremento de consumo desglosados por dosis de principio activo.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	$\Delta\%2001-2000$	$\Delta\%2002-2001$	$\Delta\%2003-2002$	$\Delta\%2004-2003$	$\Delta\%2005-2004$
Risperidona 0,5 mg						2.725					
1 mg	602.831	695.774	804.801	880.530	850.905	696.785	15,4	15,7	9,4	-3,4	-18,1
2 mg						14.866					
3 mg	300.187	284.213	290.628	289.668	271.144	248.120	-5,3	2,3	-0,3	-6,4	-8,5
6 mg	32.951	82.243	103.202	114.342	109.022	101.029	149,6	25,5	10,8	-4,7	-7,3
25 mg				27.556	90.534	100.029				228,5	10,5
37,5 mg				14.428	78.484	93.809				444,0	19,5
50 mg				13.727	127.195	207.424				826,6	63,1
Olanzapina 2,5 mg	95.487	163.087	244.748	316.012	297.511	235.750	70,8	50,1		-5,9	-20,8
5 mg	211.362	273.905	368.754	445.503	437.009	411.337	29,6	34,6		-1,9	-5,9
7,5 mg	47.106	54.797	57.523	57.215	56.534	55.291	16,3	5,0		-1,2	-2,2
10 mg	259.974	302.180	379.963	423.219	464.028	486.844	16,2	25,7		9,6	4,9
Quetiapina 25 mg	5.250	41.799	68.110	114.755	192.042	228.753	696,2	62,9		67,3	19,1
100 mg	4.634	38.557	58.533	83.736	133.257	185.493	732,0	51,8		59,1	39,2
200 mg	3.106	43.405	76.542	82.226	84.608	99.110	1297,5	76,3		2,9	17,1
300 mg				22.331	57.067	89.455				155,6	56,8
Haloperidol 2 mg	952.790	874.116	801.656	747.655	744.745	850.008	-8,3	-8,3		-0,4	14,1
5 mg	8.379	8.713	9.324	9.447	9.917	10.006	4,0	7,0		5,0	0,9
10 mg	171.123	159.732	152.621	142.523	138.579	143.591	-6,7	-4,5		-2,8	3,6

4.- Tratamiento de los síntomas psicóticos asociados a demencia

La demencia es un síndrome neurológico crónico progresivo que integra diversos cuadros clínicos que afectan las funciones mentales incluyendo memoria, pensamiento y estado de ánimo. Las personas con demencia pierden la habilidad de vestirse y desvestirse, asearse, viajar, utilizar con seguridad su dinero, a la vez que pueden aparecer problemas llamados “de comportamiento” como el caminar errático, la resistencia al cuidado u oposicionismo, el cambio del ritmo nictameral, y psicológicos como las percepciones erróneas, ideas delirantes, depresión y alucinaciones.

Los trastornos del comportamiento pueden aparecer en pacientes con enfermedad de Alzheimer, con demencia secundaria a eventos cerebrovasculares y con otras demencias como la frontotemporal y la enfermedad con cuerpos de Lewy. No se conoce la vía fisiopatológica final común de estos trastornos.

Aunque no todos los pacientes con demencia los padecen, un estudio apunta que hasta el 80% de personas con demencia presenta algún síntoma conductual en el curso de la enfermedad (tabla 3).

Tabla 3. Prevalencia de síntomas no cognitivos en pacientes con Alzheimer no institucionalizados²

síntomas psicológicos y del comportamiento en demencias (SPCD)	%
Apatía	29%
Agitación/Agresividad	22%
Delirios	22%
Depresión	20%
Irritabilidad	20%
Conducta aberrante	17%
Alucinaciones	13%
Ansiedad	8%
Desinhibición	8%

No existen criterios clínicos DSM IV ni ICD-10 establecidos para el diagnóstico de las alteraciones de conducta y de la vida diaria en la demencia. Las escalas utilizadas con más frecuencia están compuestas por subescalas que valoran conjuntamente entidades como la depresión y las alucinaciones, que probablemente se corresponden con mecanismos fisiopatológicos diferentes. En este sentido parece clínicamente más relevante analizar los efectos de los medicamentos sobre las subescalas específicas que sobre la puntuación global de las mismas. Y, por ello, sería interesante contar con escalas específicas para los diversos síntomas, como la escala de Cornell³ para la depresión en el paciente con demencia o la escala para evaluar el caminar incesante AWS introducida recientemente (Algase Wandering Scale, 2005).⁴

En la mayor parte de las escalas, la observación del comportamiento es indirecta. Las escalas se basan en la opinión del cuidador o de enfermeros o parasanitarios. Cohen Mansfield encontró una correlación entre enfermeros especialmente entrenados de entre 0,16 y 0,55 según el ítem de la escala, lo que implica que a veces la consideración de un

comportamiento como alterado desaparezca al cambiar de observador.⁵ En algunos estudios la reducción del estrés del cuidador resultó en menor cantidad de síntomas no cognitivos identificados en el paciente.⁶

En la tabla 4 se incluyen las escalas más utilizadas para medir los síntomas no cognitivos en pacientes con demencia.

Tabla 4: Características de las escalas no cognitivas más frecuentemente citadasⁱ

Escala	Nº citas (WOS)	Rango de puntuación	Informante	Ítems que mide cada escala comentada				Otros
				Agitación Psicosis	Agresión	Afecto		
ADAS	626	0 a 10	Paciente y cuidador	Si	-	si	Si	Cognición
CMAI	323	29 ítem de 7 puntos	Enfermero y cuidador	Si	si	-	Si	-
NPI	256	10 ítem de 12 puntos	Cuidador	Si	Si	si	Si	Apatía, desinhibición, irritabilidad
BEHA VE-AD	109	10 ítem de 5 puntos	Cuidador	Si	si	si	Si	Ritmo nictameral, ansiedad, fobias
C-BRSD	101	46 ítem de 5 puntos	Cuidador	Si	si	si	Si	Apatía, irritabilidad
PGDR S	100		Enfermero	Si	si	-	si	Orientación
<i>Escalas específicas</i>								
Cornell -AD	120	19 ítem de 4 puntos		-	-	si	-	Escala específica para depresión
AWS-V2	4	38 ítem de 4 puntos	Enfermero	-	-	-	-	Caminar errático (vagabundeo)

ADAS: Alzheimer's disease assessment scale; AWS-V2: Avase wandering scale (2004); BEHAVE-AD: behavioral pathology in Alzheimer's disease Rating scale; C-BRSD: CERAD: Consortium to establish a registry for Alzheimer disease; CMAI: Cohen-Mansfield agitation inventory, NPI: Neuropsychiatric inventory, PGDRS: psychogeriatric Dependency Rating scale.

Las alteraciones de conducta son, a menudo, difíciles de tratar, y fiables predictores de la institucionalización del paciente y de la aparición de depresión y ansiedad en el familiar encargado de su cuidado cotidiano (el llamado estrés del cuidador)⁶. Por tanto son susceptibles de tratamiento prioritario. El enfoque de partida debería ser la investigación de los desencadenantes y la instauración de medidas no farmacológicas. Sin embargo, en algunas ocasiones, tras descartar causas orgánicas, investigar los desencadenantes e iniciar medidas no farmacológicas, es preciso utilizar un medicamento. *El objetivo de este capítulo es revisar las pruebas de eficacia de fármacos antipsicóticos en el tratamiento de trastornos de conducta en pacientes con demencia.*

4.1. Métodos

Se ha realizado una búsqueda en Medline (1996 - Noviembre de 2006) y en la base de datos Cochrane (2006, número 4) con los términos ‘dementia’ y ‘antipsychotic agents’.

Se incluyeron ensayos clínicos (doble ciego, controlados con placebo o con tratamiento activo, con distribución aleatoria), metanálisis o revisiones sistemáticas.

El presente informe se basa en las revisiones sistemáticas y metanálisis publicados y en los ensayos clínicos publicados después de las mismas.

4.2. Resultados

4.2.1. Antipsicóticos de primera generación

Se han incluido en el análisis 4 metanálisis⁷⁻¹⁰ y un ensayo clínico¹¹ publicado posteriormente a los períodos de inclusión de los mismos (tabla 5).

Dos de estos metanálisis^{7,9} y el ensayo clínico¹¹ estaban incluidos en una revisión sistemática no metanalítica de Sink y col¹². Dicha revisión incluyó estudios que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, con distribución aleatoria o metanálisis para evaluar la eficacia de los antipsicóticos comercializados en los Estados Unidos para el tratamiento de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con demencia (Alzheimer, demencia vascular, mixta o demencia con cuerpos de Lewis). La búsqueda se realizó en las bases de datos Medline y Cochrane y se seleccionaron artículos que cumplieran los criterios de inclusión antes indicados y publicados entre 1966 y julio de 2004. La duración de los estudios incluidos varió entre 17 días y 16 semanas. La mayoría incluyeron pacientes institucionalizados.

Los resultados de uno de dichos metanálisis⁷ sugieren que aunque los antipsicóticos fueron superiores a placebo en el control de la agitación, el tamaño del efecto fue de sólo un 18% (59% vs 41%, $p=0,004$). No se observaron diferencias en eficacia entre los distintos antipsicóticos tipos incluidos (tabla 6).

Un segundo metanálisis⁸ incluyó ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, con tratamiento activo, o con ambos, con distribución aleatoria, evaluación del

comportamiento mediante cualquier escala, y una duración del tratamiento de al menos 4 semanas y publicados entre 1966 y 1995. Se incluyeron 16 ensayos clínicos.

Tabla 5. Principales características de los ensayos clínicos y/o metanálisis de antipsicóticos típicos en demencia

Estudio	diseño	intervención	n	duración	edad	diagnóstico	MMSE	lugar residencia	sponsor
Schneider et al, 1990 ⁸	Metanálisis de 7 e.c.	haloperidol, tioridazina, tiotixeno, clorpromazina, trifluoperazina, acetofenazina (75-267 mg/d, equivalentes a clorpromazina)	252	3-8 sem		demencia senil, demencia vascular		mayoritariamente institucionalizados	NIH
Lancôt et al, 1998 ⁹	Metanálisis de 16 e.c	Haloperidol (n=8), tioridazina (n=6), loxapina (n=3), tiotixeno (n=2), trifluoperazina (n=2), acetofenazina (n=1), zuclopentixol (n=1),	734	4-12 sem		demencia senil, demencia vascular, Alzheimer, trastornos psiquiátricos			
Lonergan et al, 2002 ¹⁰	Metanálisis de 5 e.c.	Haloperidol, placebo	573	3-16 sem	72,1 - 81,5	Alzheimer, demencia vascular	Leve, moderada y grave	ambulatorios e institucionalizados	Colaboración Cochrane
Kirchner et al, 2002 ¹¹	Metanálisis de 8 e.c	Tioridazina (32,9-95 mg/d) vs diazepam (7,2-12 mg), o loxapina (10,5-17,5 mg) o zuclopentixol (6,8 mg) o etoperidona (100 mg) o clormetiazol (723,2 mg) y placebo		3-8 sem	72,5 - 80	demencia (n=6), Alzheimer (n=1), demencia vascular (n=1)			Colaboración Cochrane
Pollock et al, 2002 ¹²	e.c.c	Perfenazina (dosis media, 6,5 mg/d), placebo	54	17 d		Alzheimer, demencia vascular, mixta, con cuerpos de Lewis	7,7	institucionalizados	NIH

Tabla 6. Principales resultados de los ensayos clínicos y/o metanálisis de antipsicóticos típicos en demencia

estudio	medidas de resultado	resultados	comentarios
Schneider et al, 1990 ⁷		r = 0,18, p = 0,004 (significación clínica posible)	También examinan 11 e.c que comparan tioridazina o haloperidol con otro antipsicótico; no diferencias
Lanctôt et al, 1998 ⁸	BPRS mayoritariamente	Antipsicóticos superior que placebo (mejoría, 61% vs 34%). No diferencias entre antipsicóticos agrupados según su potencia o según grupo farmacológico.	Frecuencia de EI superior con neurolepticos. No diferencias en abandonos respecto a placebo.
Lonergan et al, 2002 ⁹	agitación (CMAI, MOSES, BPRS, ABID); carga para el cuidador, cambio global	No diferencias; diferencias solo en agresión	Abandonos por AE más frecuente en haloperidol (OR, 2,5; IC95%, 1,2-5,2)
Kirchner et al, 2002 ¹⁰	calificación conductual, evaluación clínica global, rendimiento funcional	Vs placebo : ↓ síntomas ansiedad, no ≠ CGI Vs diazepam: > en algunos síntomas de ansiedad; no ≠ CGI Vs clormetiazol: < en CGBRS y CAPE Vs el resto no ≠	
Pollock et al, 2002 ¹¹	Neurobehavioral Rating Scale	No diferencias	Dropout rates: 55% perfenazina y 57% placebo (p = .92). No diferencias en síntomas extrapiramidales o autónomos

El diagnóstico fue de demencia primaria en más de un 70% de los pacientes. Los antipsicóticos se mostraron más eficaces que placebo en la mejoría de trastornos de conducta, según la CGI, en pacientes con demencia, aunque el efecto terapéutico (antipsicótico menos placebo) fue de sólo un 26% (IC 95%, 14%-38%). No se observaron diferencias de eficacia entre distintos antipsicóticos clasificados según su potencia o su grupo farmacológico (tabla 6).

La revisión Cochrane⁹ (incluida en la revisión sistemática de Sing y col¹²) incluyó ensayos clínicos aleatorios, doble ciego, comparando haloperidol con placebo que evaluaron agitación en pacientes con demencia. Se incluyeron 5 ensayos clínicos. La edad media de los pacientes varió entre 72 y 81 años. La dosis de haloperidol varió de 0,25 mg/día a 6 mg/día. No hubo mejoría significativa de los síntomas conductuales, ni de la agitación entre los pacientes tratados con haloperidol, comparados con los tratados con placebo. La agresión disminuyó en los pacientes tratados con haloperidol (tabla 6).

El cuarto metanálisis¹⁰ identificó los ensayos a partir de una búsqueda en el registro especializado del Grupo Cochrane de Demencia y trastornos Cognitivos que se realizó el 11 de enero de 2001. Se incluyeron ensayos aleatorios, con enmascaramiento simple o doble, en los que se administró un tratamiento con tioridazina (más de una dosis) y se comparó con una intervención alternativa (placebo, ningún tratamiento, fármaco alternativo, intervención conductual) en pacientes con demencia de cualquier etiología. Doce ensayos cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales 8 proporcionaron información suficiente para permitir el análisis. Los tamaños de las muestras oscilaron entre 30 y 610 sujetos. La edad media de los pacientes se encontró en el rango de 72; a 80 años. Seis ensayos no especificaron el tipo de demencia, uno especificó enfermedad de Alzheimer y uno demencia vascular. Todos los ensayos compararon tioridazina con tratamiento activo: diazepam (3 ensayos, uno con placebo), loxapina (2 ensayos, uno con placebo), zuclopentixol (1), etoperidona (1) y clormetiazol (1). Tioridazina fue superior que placebo o diazepam en algunos síntomas de ansiedad, con efectos adversos similares. No se encontraron diferencias significativas en las escalas de evaluación clínica global entre dichos tratamientos. En comparación con clormetiazol, tioridazina el efecto fue significativamente menor cuando se evaluó para algunos ítems de las escalas de calificación conductual geriátrica de Crichton y CAPE (*the CAPE and the Crichton Geriatric Behavioural Rating Scales*). Los mareos fueron más frecuentes con tioridazina. Tioridazina fue similar a etoperidona, loxapina o zuclopentixol pero con menos efectos adversos que loxapina (tabla 4).

El ensayo clínico comparando perfenazina con placebo¹¹ no encontró diferencias significativas entre ambas intervenciones.

4.2.2. Antipsicóticos de segunda generación

Se han identificado 2 metanálisis,^{7,14} un análisis conjunto de 3 ensayos clínicos de risperidona¹⁵ y un ensayo clínico también de risperidona¹⁶ (tabla 7). También se han publicado tres revisiones sistemáticas no metanalíticas.^{12,17,18} En uno de los metanálisis se incluyeron ensayos clínicos controlados comparados con placebo de los antipsicóticos de segunda generación comercializados en EEUU.⁷ Dado que el otro metanálisis¹⁴ incluyó ensayos clínicos con cualquier antipsicótico de segunda generación nos referiremos a sus resultados dado que, además, no son distintos de los

del otro metanálisis. Los tres ensayos clínicos del análisis conjunto de De Deyn y col¹⁵ formaban parte de la revisión metanalítica de Ballard y Waite.¹⁴

El metanálisis de Ballard y Waite¹⁴ incluyó ensayos clínicos aleatorios, doble ciego, controlados con placebo, de grupos paralelos, con una duración mínima del tratamiento de 6 semanas y que utilizaran algún método validado y publicado para la evaluación de la agresividad (con o sin agitación) y la psicosis. Se incluyeron 16 ensayos clínicos, pero sólo 10 proporcionaron datos para el metanálisis. Todos los estudios fueron multicéntricos, en la mayoría de los casos los pacientes tenían enfermedad de Alzheimer. La edad promedio de los participantes osciló entre los 79 y 83 años. La risperidona mostró un beneficio significativo sobre los síntomas psicóticos y la agresividad, aunque el tamaño del efecto fue modesto, en el contexto de tasas de respuesta muy altas al placebo en todos los estudios. Los pacientes tratados con risperidona presentaron un aumento del riesgo de casi cuatro veces de eventos cerebrovasculares graves y de dos veces el de síntomas extrapiramidales. También se observó un aumento de somnolencia, infecciones de las vías respiratorias altas, infecciones urinarias, fiebre y edema. La olanzapina mostró un beneficio en comparación con placebo en la agresividad. Los pacientes tratados con olanzapina presentaron un aumento del riesgo de somnolencia, alteraciones de la marcha y aumento de peso. Los datos para el resto de antipsicóticos fueron insuficientes (tabla 8).

Finalmente, en el ensayo clínico que comparaba risperidona frente a placebo¹⁶ no se encontraron diferencias en los síntomas psicóticos.

Eficacia vs antipsicóticos de primera generación

Dos ensayos clínicos de 12 semanas de duración compararon risperidona y haloperidol en pacientes mayoritariamente diagnosticados de enfermedad de Alzheimer. No encontraron diferencias entre ambos tratamientos en el cambio en la puntuación en las escalas CMAI o BEHAVE-AD. Uno de dichos ensayos también incluyó un grupo tratado con placebo y no halló diferencias entre risperidona y placebo.^{12,17,18}

Eficacia entre antipsicóticos de segunda generación

Dos ensayos clínicos de pequeño tamaño compararon olanzapina, risperidona y placebo y no hallaron diferencias entre los brazos de tratamiento en ninguna de las variables analizadas.¹⁸

Tabla 7. Principales características de los ensayos clínicos y/o metanálisis de antipsicóticos atípicos en demencia

Estudio	diseño	intervención	n	duración	edad	diagnóstico	MMSE	lugar residencia	sponsor
Schneider et al, 2006 ¹³	Metanálisis de 15 e.c.c. (16 comparaciones con placebo)	aripiprazol (3), olanzapina (5), quetiapina (3), risperidona (5)	3.353 (tto. activo, 1.757 (placebo)			AD o demencia			
Ballard et al, 2006 ¹⁴	Metanálisis de 16 e.c.c. comparados con placebo (19 comparaciones con placebo)	aripiprazol (3), olanzapina (5), quetiapina (4), risperidona (7)		6-26 sem	79-83	AD, DV, demencia mixta	5,3-8,4	institucionalizados en dos estudios, desconocido en el resto	Colaboración Cochrane
De Dye et al, 2005 ¹⁵	Metanálisis de 3 e.c.c. comparados con placebo	risperidona, placebo	722 con risperidona y 428 con placebo						
Mintzer et al, 2006 ¹⁶	e.c.c.	risperidona (1 a 1,5 mg)	235 con risperidona y 238 con placebo	8 semanas		AD		nursing home	

Tabla 8. Principales resultados de los ensayos clínicos y/o metanálisis de antipsicóticos atípicos en demencia

Estudio	Medidas de resultados	resultados	comentarios
Schneider et al, 2006 ¹³		Eficacia para aripiprazol y risperidona (tamaño del efecto pequeño) pero no para olanzapina	EI más frecuentes: somnolencia, ITU o incontinencia para todos los fármacos; síntomas extrapiramidales y trastornos de la marcha para risperidona y olanzapina. Empeoramiento de tests cognitivos. Aumento AVC, sobre todo para risperidona y aumento mortalidad total
Ballard et al, 2006 ¹⁴	agitación y agresión (CMAI, BEHAVE-AD), cambio global (CGI-C)	Mejoría de la agresión con risperidona y olanzapina; mejoría de la psicosis con risperidona. Eficacia modesta	Aumento de la incidencia de AVC, de trastornos extrapiramidales y otros EI con risperidona y olanzapina. Datos insuficientes para evaluar impacto en función cognitiva
De Dye et al, 2005 ¹⁵		Mejoría de la agitación, comportamiento y psicosis	Más abandonos por EI en risperidona. Mayor incidencia de trastornos extrapiramidales, somnolencia y AVC en risperidona
Mintzer et al, 2006 ¹⁶	BEHAVE-AD, CI-C	Mejoría sin diferencias entre risperidona y placebo	Mayor incidencia de somnolencia en tratados con risperidona. Nueve (3,8%) pacientes tratados con risperidona y seis (2,5%) pacientes tratados con placebo murieron durante o en los 30 días posteriores al tratamiento

4.3. Otras estrategias terapéuticas

4.3.1. Farmacológicas

La revisión sistemática no metanalítica de Sink et al¹² también incluyó otros tratamientos farmacológicos además de los antipsicóticos.

Identificó cinco ensayos clínicos con antidepresivos (citalopram, fluoxetina, sertralina y trazodona). Sólo uno de dichos ensayos identificó un ligero beneficio de citalopram a comparación con placebo. Se trata de un ensayo clínico de 17 días de duración en pacientes hospitalizados en el que se encontró un cambio de 10 puntos (de un total de 168) en la *Neurobehavioral Rating Scale* en los pacientes tratados con citalopram comparado con un cambio de 2,3 puntos en los tratados con placebo. Sólo mejoraron significativamente la agresividad y la labilidad. La tasa de abandonos fue de más del 50% debido sobre todo a falta de eficacia.¹²

Tres ensayos clínicos evaluaron la eficacia de valproato y dos la de carbamazepina en el tratamiento de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con demencia. El valproato no mostró ningún beneficio. Uno de los ensayos clínicos con carbamazepina fue positivo y el otro negativo¹².

Por lo que se refiere a los inhibidores de la colinesterasa, dos ensayos han mostrado un más que modesto beneficio de galantamina (disminución de algo más de 2 puntos en la escala NPI de 0 a 120 puntos) mientras que un tercero fue negativo. Algo parecido sucede con el donepezilo para el que un ensayo clínico de hasta 4 años de seguimiento no halló beneficio respecto a placebo.

Finalmente, dos ensayos clínicos con memantina tampoco encontraron un efecto beneficioso de este fármaco en los síntomas neuropsiquiátricos de pacientes con enfermedad de Alzheimer.

4.3.2. No farmacológicas

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática no metanalítica de ensayos clínicos aleatorios y de estudios de n igual a uno que evaluaran la eficacia de intervenciones no farmacológicas en los síntomas neuropsiquiátricos (agitación, agresión, caminar errático) de pacientes con demencia¹³. Se incluyeron estudios con asignación aleatoria de los participantes, controlados con placebo o con otras intervenciones o con no tratamiento y que usaran medidas objetivas de las variables de resultados. Tres ensayos clínicos y 6 estudios de n igual a uno cumplían los criterios de calidad de la *American Psychological Association's Task Force*. Agruparon las intervenciones no farmacológicas en tres categorías. Un estudio de n igual a uno encontró una disminución moderada de los trastornos de comportamiento mediante *unmet needs intervention*. En relación con las intervenciones sobre el comportamiento, los resultados de cuatro estudios de n igual a uno sugieren una disminución relativa de entre un 50 a y un 100% en síntomas neuropsiquiátricos. Tres ensayos clínicos se centraron en intervenciones sobre el cuidador. Uno de dichos ensayos encontró una disminución ligera a moderada en cuatro subescalas de síntomas neuropsiquiátricos (alteraciones de la ideación, irritabilidad, agitación verbal y agresión física) a los 6 meses de seguimiento. En otro ensayo se observó una mejoría en la frecuencia y gravedad de tres

problemas de comportamiento. El tercer ensayo clínico no identificó ningún beneficio de este tipo de terapia. Finalmente, un estudio de n igual a uno mostró una mejoría a corto plazo de la agitación con terapia lumínica (*bright light therapy*).

Los autores acaban concluyendo que las terapias analizadas podrían ser eficaces pero que dadas las limitaciones metodológicas de los estudios identificados se necesitan más estudios para confirmar estos resultados preliminares.

4.4. Discusión y conclusiones

Los trastornos del comportamiento afectan a una proporción considerable de pacientes con demencia. Las pruebas de eficacia de distintas intervenciones terapéuticas son limitadas. De todas formas, y tal como se ha apuntado en la introducción de este apartado, el enfoque de partida debería ser la investigación de los desencadenantes y la instauración de medidas no farmacológicas. Sin embargo, en algunas ocasiones, tras descartar causas orgánicas, investigar los desencadenantes e iniciar medidas no farmacológicas, es preciso utilizar un medicamento. No está establecido cual debería ser el tratamiento farmacológico de referencia. Se han ensayado antidepresivos, inhibidores de la acetilcolinesterasa, memantina y antipsicóticos.

Las limitaciones metodológicas de los ensayos clínicos con antipsicóticos (tamaño de la muestra, duración del ensayo, variable principal, escala de medida de la variable principal, poblaciones estudiadas, relevancia clínica de la significación estadística, etc) limitan la interpretación de los resultados de estos ensayos y generan dudas y controversia sobre el tratamiento de trastornos de conducta en pacientes con demencia. Sin embargo, y a pesar de estas limitaciones, se podría concluir que:

- *los antipsicóticos de primera generación muestran una eficacia modesta en el tratamiento de los pacientes agitados con demencia;*
- *haloperidol podría disminuir la agresividad pero no ha mostrado beneficios en síntomas conductuales ni en la agitación;*
- *risperidona podría disminuir síntomas de agresividad y mejorar algunos síntomas psicóticos;*
- *olanzapina podría mejorar la agresividad;*
- *hay pocos estudios de comparación entre antipsicóticos pero no sugieren diferencias entre ellos.*
- *Otros grupos farmacológicos estudiados no han mostrado eficacia en el tratamiento de los trastornos del comportamiento asociados a demencia.*

5.- Seguridad de los antipsicóticos

5.1. Trastornos del ritmo cardiaco y muerte súbita

La asociación entre tratamiento con fármacos antipsicóticos y muerte súbita ya se publicó hace más de treinta años^{19,20} aunque dicha relación fue controvertida durante mucho tiempo^{21,22}. El mecanismo causal más probable se ha ligado a la aparición de arritmias ventriculares graves (*torsade de pointes*) secundarias a la prolongación del intervalo QT derivado del bloqueo de los canales HERG de potasio^{23,24}, aunque también se han postulado otros mecanismos como el bloqueo de los canales de sodio con el consiguiente ensanchamiento del complejo QRS.

El grupo de los antipsicóticos incluye un número elevado de medicamentos con importantes diferencias entre ellos en cuanto a estructura química, perfil farmacodinámico y efectos clínicos, tanto a nivel cardíaco como en otros sistemas, por lo que el potencial proarritmógeno debe de analizarse para cada principio activo por separado.

Por otro lado, debe tenerse en cuenta el incremento de riesgo cardiovascular asociado a la propia enfermedad psiquiátrica que es objeto de tratamiento con antipsicóticos y a las dificultades que para el estudio de este fenómeno se derivan del hecho de que los antipsicóticos se utilizan en muy diversas patologías y situaciones clínicas (esquizofrenia, trastorno bipolar, estados de agitación de distinta etiología,..), en pacientes con distintos riesgos individuales (edad, género, morbilidad cardíaca asociada, alteraciones electrolíticas,..) y en combinación con diversos medicamentos que también añaden riesgo de arritmias. Todos estos factores influyen en mayor o menor grado en el riesgo cardíaco real de los pacientes tratados.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en PubMed con los términos “*cardiac arrhythmias*”, “*sudden death, cardiac*” y “*antipsychotic agents*” con los siguientes resultados:

- a) informes de casos (en ocasiones acompañados de revisiones de la literatura)^{23,25-32}
- b) estudios de casos y controles³³⁻⁴⁰
- c) estudios experimentales de laboratorio y ensayos clínicos⁴¹⁻⁴⁶
- d) revisiones, editoriales y documentos de consenso^{24,47-53}
- e) estudios de cohortes (generalmente utilizando datos administrativos de prescripción y asistencia por el efecto adverso)⁵⁴⁻⁵⁷

De los estudios arriba identificados, se han seleccionado para la revisión aquellos considerados de mayor relevancia.

También se ha revisado la información disponible en la FDA y la EMEA sobre la evaluación de algunos nuevos antipsicóticos y los informes generados por el grupo de trabajo de farmacovigilancia del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA.

Al analizar la evidencia disponible sobre la seguridad cardíaca de los antipsicóticos, conviene separar los estudios que evalúan formalmente los efectos sobre la electrofisiología cardíaca de aquellos estudios en los que se ha evaluado la aparición de cuadros clínicos de arritmias o muerte súbita. En el primer grupo existen estudios experimentales y algunos ensayos clínicos mientras que en el segundo grupo, debido a la baja frecuencia de estos acontecimientos clínicos, la mayor fuente de evidencias provendrá de estudios observacionales.

5.1.1. Efecto de los antipsicóticos sobre la electrofisiología cardíaca

Existe información publicada sobre los efectos de distintos antipsicóticos sobre la electrofisiología cardíaca, tanto estudios experimentales en células aisladas y en animales de experimentación como estudios clínicos en humanos.

Recientemente han entrado en vigor los requisitos armonizados de la ICH para el estudio del alargamiento del QT y el potencial proarrítmico de los medicamentos antes de su autorización en los que se dan directrices para la realización de estudios no clínicos⁵⁸ así como para el estudio del efecto sobre el intervalo QT en ensayos clínicos⁵⁹. Aunque estos requisitos sean

muy recientes, hace ya algunos años que los nuevos antipsicóticos han estudiado de forma reglada sus efectos sobre la electrofisiología cardíaca.

Los datos disponibles de los distintos antipsicóticos se comentan a continuación.

5.1.1.1. Estudios no clínicos

Se dispone de estudios *in vitro* que analizan en distintos modelos celulares el potencial de los distintos agentes para interferir con las corrientes de K^+ , Na^+ o Ca^{2+} . El mecanismo proarrítmico más frecuentemente observado en los medicamentos es la inhibición de los canales responsables de la corriente rápida de potasio (I_{Kr}), que son los relacionados con hERG.

Existen diversos estudios publicados sobre la potencia de distintos antipsicóticos para bloquear los canales hERG⁶⁰ y se ha intentado asimismo relacionar las concentraciones plasmáticas de los fármacos con las concentraciones necesarias para la inhibición de hERG, llegando a proponer el cociente entre ambas como un índice de seguridad cardíaca, que sería deseable que estuviera por encima de 30. Así, se ha determinado que la clozapina produce efecto a concentraciones 34 veces mayores que las terapéuticas habituales mientras que este valor es de sólo 4 veces para tioridazina⁶¹. El valor de estos estudios es importante para evaluar el potencial que un nuevo producto tiene para prolongar el intervalo QT y para determinar la necesidad de estudios posteriores *in vivo* y clínicos adecuados para evaluar este riesgo. Sin embargo, no se puede utilizar esta información para hacer directamente inferencias sobre el riesgo pro-arrítmico de los diversos antipsicóticos.

Un estudio evaluó el potencial de los distintos antipsicóticos a concentraciones crecientes para prolongar el intervalo QT en un modelo de corazón aislado de gato⁴¹. A la concentración estándar de 0,5 $\mu\text{mol/L}$, haloperidol mostró el mayor efecto, seguido de risperidona y sertindol. Olanzapina y finalmente clozapina fueron los que demostraron menor prolongación del intervalo QT. Con todos los antipsicóticos se observó un aumento del efecto sobre el QT a concentraciones crecientes.

5.1.1.2. Estudios clínicos

El intervalo QT del electrocardiograma (ECG) es una medida de la duración de la despolarización y repolarización ventricular y su alargamiento se asocia a un incremento del riesgo de taquiarritmias ventriculares (incluida la *torsade de pointes*), que pueden ser causa de síncope y muerte súbita.

El alargamiento del QT, sin embargo, debe entenderse como un riesgo para la aparición de estos eventos, pero con limitaciones en cuanto a su valor predictivo. No existe una relación cuantitativa entre el alargamiento del QT y el potencial proarrítmico de un medicamento, tratándose más bien de una asociación cualitativa.

A pesar de sus limitaciones predictivas, el alargamiento del QT es un factor de riesgo claro por lo que se han realizado múltiples estudios para caracterizar el potencial para alargar el intervalo QT de los distintos medicamentos. Los psicofármacos en general y los antipsicóticos en particular han sido objeto de estudio en este sentido.

Estudios en voluntarios sanos:

La población incluida en estos estudios presenta unas limitaciones obvias en cuanto a que es escasa y se trata de mayoritariamente varones sin patología concomitante ni polimedicación, con un riesgo probablemente inferior al de la población real.

Para evaluar el alargamiento del QT disponemos de diversos parámetros a medir tales como incremento medio del QT, duraciones máximas observadas del QT, dispersión de los incrementos, QT real versus QT corregido por frecuencia cardiaca (QTc), entre otros. Existen algunas dudas sobre el valor predictivo de cada uno de ellos, pero parece insuficiente basar los estudios únicamente en el incremento medio corregido por frecuencia cardiaca, ignorando la probabilidad de que algunos pacientes experimenten alargamientos absolutos del QT de elevada magnitud.

Uno de los estudios más citados es el realizado para el registro de la ziprasidona, en el que se compararon en un ensayo clínico los efectos de ziprasidona, risperidona, olanzapina, quetiapina, tioridazina y haloperidol sobre el QTc. Cuatro antipsicóticos (haloperidol 15 mg, quetiapina 750 mg, risperidona 16 mg y olanzapina 20 mg) produjeron efectos similares sobre el QTc, con un incremento medio de alrededor de 5-10 mseg, ziprasidona 160 mg incrementó el intervalo alrededor de 20 mseg y tioridazina 300 mg en aproximadamente 30 mseg^{62,63}.

No puede dejar de señalarse que, como ya se había apuntado con anterioridad, el efecto sobre QTc no corre paralelo al riesgo de arritmias, debido a los otros múltiples factores que intervienen en la generación de arritmias. En este estudio, haloperidol parece tener escaso o nulo efecto sobre QTc y en cambio tiene documentada la ocurrencia de *torsade de pointes* y muerte súbita.

Estudios en pacientes

En muchos ensayos clínicos en pacientes se han incorporado evaluaciones electrocardiográficas que permiten obtener información al respecto. Estos estudios se han realizado especialmente en los ensayos de los nuevos antipsicóticos, pero a menudo nos permiten obtener también datos de los comparadores clásicos.

Tioridazina es el antipsicótico en el que la prolongación del intervalo QT es un efecto de mayor magnitud y relevancia. Pimozida, sulpirida y droperidol han demostrado también en diversos estudios su potencial para prolongar el intervalo QT.

Sertindol tiene también un efecto claro sobre QTc. En un ensayo clínico frente a haloperidol, sertindol incrementó el intervalo QTc medio en alrededor de 20 mseg (frente a no incremento en el grupo haloperidol) y un 8% de los pacientes tratados con sertindol presentaron un QTc de 500 mseg frente a ninguno en el grupo de haloperidol⁶⁴.

Ziprasidona, además del estudio en voluntarios sanos antes mencionado, ha sido estudiada en cuanto a sus efectos sobre el ECG en el programa de ensayos clínicos. En los ensayos de fase II y III, un 0,06% (2/3095) de los pacientes tratados presentaron un intervalo QTc (Bazett) \geq 500 mseg.

Zotepina ha demostrado en los ensayos clínicos que causa un pequeño incremento del intervalo QTc (aumento medio de 8,3 mseg), con un 4% de los pacientes mostrando un incremento mayor de 60 mseg con respecto al intervalo basal.

Las fichas técnicas de la mayoría de los antipsicóticos clásicos (levomepromazina, clorpromazina, amisulprida, haloperidol, periciazina, pipotiazina) incluyen referencias al potencial incremento del intervalo QT y a la existencia de casos notificados de dicho efecto.

Risperidona tiene datos procedentes de ensayos clínicos de los que se concluye que no existe incremento del intervalo QTc, no existen casos de QTc>500 mseg en los ensayos de esquizofrenia y no existe diferencia frente a placebo u olanzapina en el número de pacientes con incremento del QTc en 60 mseg. En los ensayos en ancianos existe mayor incidencia de casos de incremento de QT pero sin diferencias frente a placebo.

Clozapina no tiene evidencias sobre alargamiento del intervalo QT.

Olanzapina no parece tener tampoco un efecto relevante sobre este parámetro. El incremento medio del intervalo QT en los ensayos clínicos fue de 2,82 mseg y los porcentajes de pacientes con incrementos relevantes fueron bajos y similares a los de haloperidol (incrementos de >60 mseg fueron vistos en el 0,6% y 0,7% de los pacientes tratados con olanzapina y haloperidol respectivamente). Ocho de los 1.685 sujetos estudiados con olanzapina mostraron un incremento del intervalo QTc en ocasiones múltiples⁶⁵.

Quetiapina no mostró en el programa de ensayos clínicos ningún efecto sobre la duración del intervalo QT, salvo con dosis superiores a las terapéuticas.

Los ensayos clínicos para el registro de aripiprazol no detectaron ningún efecto sobre QT con aripiprazol, aunque sí lo detectaron para el comparador risperidona en incrementos de baja magnitud⁶⁶.

Estudios observacionales

En una cohorte de 495 pacientes psiquiátricos¹⁷ en la que se estudia la incidencia de prolongación del QT en comparación con controles sanos, se encuentra una asociación entre el hallazgo de intervalos QT largos y factores tales como la edad superior a 65 años, la administración concomitante de antidepresivos tricíclicos, la administración de los antipsicóticos tioridazina y droperidol, y la administración de dosis elevadas de antipsicóticos.

5.1.2. Acontecimientos clínicos

Los acontecimientos a evaluar son la muerte súbita y las arritmias ventriculares. La información sobre tales acontecimientos puede provenir de distintas fuentes:

1. Ensayos clínicos
2. Estudios de cohortes
3. Estudios de casos y controles
4. Notificación espontánea

5.1.2.1. Ensayos clínicos y metaanálisis

El reciente ensayo CATIE en su primera publicación de resultados⁴⁶ no encuentra diferencias en los intervalos QTc en los distintos tratamientos asignados de forma aleatoria a 1493 pacientes esquizofrénicos (risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y perfenazina). Tampoco se detectaron casos de *Torsade de Pointes*.

En la revisión realizada por la Agencia Inglesa, refieren casos de bloqueo cardiaco notificados en ensayos clínicos con clozapina y haloperidol, casos de muerte súbita con amisulprida y clozapina y casos de parada cardiaca con haloperidol. Asimismo se notificaron trastornos electrocardiográficos con flupentixol y zuclopentixol.

5.1.2.2. Estudios de cohorte

Los estudios de cohortes poblacionales publicados utilizan registros de pacientes que no son específicos para el estudio de eventos cardiovasculares o tienen un objetivo principal administrativo, lo que puede suponer una limitación en la exhaustividad de los datos registrados.

En una amplia cohorte estadounidense de origen administrativo⁵⁶, las tasas de muerte súbita y arritmia ventricular fueron superiores en los pacientes esquizofrénicos que en los grupos de referencia (pacientes afectados de glaucoma o psoriasis). No se encontraron diferencias sustanciales entre los pacientes que tomaban tioridazina, haloperidol, risperidona o clozapina, tomando como referencia el grupo de tioridazina. Cuando se analizó el efecto de la dosis, se observó en el grupo tioridazina un efecto dependiente de la dosis, existiendo un mayor riesgo de muerte súbita y arritmia ventricular en los pacientes que recibieron una dosis de tioridazina superior a 100 mg diarios. Para el resto de medicamentos, no se identificó este efecto.

El riesgo de muerte súbita entre pacientes en tratamiento con antipsicóticos de primera generación se evaluó en un estudio de cohortes retrospectivo, que incluyó a 481.744 pacientes⁵⁵ que contribuyeron con 1.282.996 años-persona de seguimiento, de los cuales 58.613 constituyeron el grupo de usuarios actuales de antipsicóticos. Este grupo se comparó con la cohorte de no usuarios de antipsicóticos y de usuarios recientes, controlando por los siguientes factores de confusión: año del calendario, características demográficas, enfermedades no cardiovasculares y enfermedad cardiovascular. La incidencia acumulada de muerte súbita de la cohorte fue de 11,6 por 100.000 años persona de seguimiento; el riesgo aumentaba con la edad y fue mayor en hombres que en mujeres.

En los pacientes usuarios actuales de antipsicóticos a dosis moderadas (equivalentes a 100 mg de tioridazina), el riesgo relativo (IC 95%) fue de 2,39 (1,77-3,22) respecto a los no usuarios, mientras que entre los usuarios de dosis menores el riesgo (IC95%) se estimó en 1,30 (0,98-1,72) respecto a los no usuarios.

Entre los pacientes que recibían dosis moderadas de antipsicóticos, el riesgo fue mayor en mujeres que en hombres y fue similar en los menores y mayores de 65 años; el análisis de los diferentes medicamentos mostró un riesgo relativo significativamente elevado para todos los que se incluyeron en el análisis (en orden decreciente): tiotixeno, clorpromacina, tioridazina y haloperidol.

La tasa de muerte súbita en pacientes en tratamiento con dosis moderadas de antipsicóticos fue significativamente más elevada en pacientes con enfermedad cardiovascular, suponiendo

367 muertes adicionales por 100.000 años persona en pacientes con enfermedad cardiovascular severa.

5.1.2.3. Estudios de casos y controles

En un estudio de casos y controles que evaluó la relación entre la aparición de muerte súbita y el uso de antipsicóticos de primera y segunda generación³⁹ se observó que el riesgo de muerte súbita era tres veces mayor en los pacientes que estaban tomando antipsicóticos que entre los que nunca los habían tomado, tras ajustar por una serie de enfermedades, uso de determinados medicamentos, tabaco e ingesta de alcohol. El riesgo estaba presente también en pacientes que tomaban estos fármacos para una indicación distinta de la esquizofrenia, lo que apunta a que el incremento de riesgo se deba al tratamiento, y no a la esquizofrenia. El incremento de riesgo se mostró dependiente de la dosis, aumentando con dosis elevadas de antipsicóticos: para dosis $\leq 0,5$ DDD el RR (IC 95%) fue igual a 2,8 (1,4-5,6), mientras que con dosis mayores se obtuvo un RR (IC 95%) de 9,8 (2,1-44,6). Cuando se analiza el riesgo por grupo de antipsicóticos, solo se encuentra un incremento de riesgo significativo para las butirofenonas (RR=7,3, IC 95% 2,8-18,8). El riesgo también fue mayor en los primeros tres meses de tratamiento. La población fuente la constituyeron 250.000 pacientes mayores de 18 años que recibían asistencia en un centro de salud participante en el *Integrated Primary Care Information Project*, entre los que se identificaron 554 casos de muerte súbita que se aparearon por edad, sexo y consulta con 4.463 controles.

En otro de los estudios⁴⁰ se recogieron 649 casos de hospitalización por arritmia o muerte súbita y 2962 controles entre pacientes geriátricos institucionalizados. Se consideraron factores de confusión potenciales las características sociodemográficas, el índice de masa corporal, el estado cognitivo y de comportamiento, la morbilidad asociada y la medicación concomitante. Los antipsicóticos más utilizados fueron risperidona, entre los de segunda generación (más del 70% de las prescripciones) y haloperidol entre los de primera generación (cerca del 50% de las prescripciones). Los pacientes en tratamiento con antipsicóticos convencionales mostraron un incremento del riesgo de hospitalización por arritmia ventricular o muerte súbita respecto a los pacientes que no estaban en tratamiento con antipsicóticos [RR (IC 95%): 1,86 (1,27-2,74)]. No se observó incremento de riesgo para los antipsicóticos de segunda generación [RR (IC 95%): 0,87 (0,58-1,32)]. Las dosis utilizadas se encontraron dentro del rango terapéutico definido para las distintas medicaciones. Los antecedentes de enfermedad cardiaca se asociaron también con la aparición de estos acontecimientos pero sin embargo no se observó potenciación del riesgo entre ambos factores.

5.1.2.4. Notificación de casos

A partir de la notificación de casos es a menudo difícil determinar la relación causal con un antipsicótico, puesto que es frecuente que concurren otros factores de riesgo, incluida la toma concomitante de más de un antipsicótico. En la literatura, se pueden encontrar notificaciones de bloqueo cardíaco, *torsade de pointes*, muerte súbita, paro cardíaco o arritmia ventricular en las que han estado implicados haloperidol, clorpromazina, flufenazina, pimozide, fluspirilene (sobredosis), sulpiride, amisulpride (sobredosis), flupentixol, levomepromazina o risperidona + haloperidol.

5.1.3. Conclusiones

- *La prolongación del intervalo QT, como la inducida por algunos antipsicóticos, se considera un factor de riesgo para la aparición de arritmias cardíacas. Otros factores que pueden incrementar el riesgo de arritmias son la patología cardíaca previa, alteraciones electrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia), bradicardia, medicación concomitante que presente interacciones de tipo farmacocinético o farmacodinámico, género femenino. No existe una relación directa entre la magnitud de la prolongación del QT y el riesgo de arritmias, por lo que el potencial proarritmógeno de los fármacos no puede establecerse simplemente en función de la prolongación del QT.*
- *Existen ensayos clínicos reglados que evalúan el potencial para alargamiento de QT con distintos antipsicóticos, pero el estudio de la aparición de acontecimientos clínicos como arritmias ventriculares y muerte súbita, por su baja frecuencia, únicamente puede cuantificarse a través de estudios observacionales.*
- *Dentro de los antipsicóticos de primera generación, tanto las fenotiazinas como las butirofenonas han demostrado prolongar el intervalo QTc y producir torsade de pointes. El fármaco con mayor riesgo en este sentido es la tioridazina (actualmente retirado del mercado europeo), seguido del droperidol (también retirado), haloperidol y pimozide.*
- *Respecto a los antipsicóticos de segunda generación, el sertindol es el que presenta el alargamiento más significativo del intervalo QTc. Los restantes fármacos de este grupo (risperidona, olanzapina, quetiapina, amisulpride, ziprasidona y aripiprazol) modifican el intervalo QTc de manera variable, aunque no parece haberse demostrado asociación clara con una mayor frecuencia de arritmias graves.*
- *Los estudios observacionales muestran un incremento del riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita en pacientes en tratamiento con antipsicóticos, en los diferentes grupos de población estudiados. Los datos son más consistentes para los antipsicóticos de primera generación, que a su vez conforma la población más representada en los estudios. La mayoría de los estudios coinciden en señalar que el riesgo es mayor en las primeras fases de tratamiento, con la administración de dosis altas y en pacientes con enfermedad cardiovascular previa.*

5.2.- Trastornos isquémicos cerebrales

Los ensayos clínicos con risperidona, único antipsicótico de segunda generación autorizado para el tratamiento de psicosis asociada a demencia, mostraron un incremento del riesgo de trastornos isquémicos cerebrales en pacientes con demencia, lo que motivó en el año 2004 una serie de cambios en su ficha técnica y la imposición, en febrero de 2005, de visado de inspección a todos los medicamentos antipsicóticos en pacientes mayores de 75 años.

La AEMyPS emitió una nota informativa el 9 de marzo de 2004, en la que se informaba del incremento de riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes ancianos con demencia tratados con risperidona u olanzapina. Respecto a este último medicamento, también se informaba acerca del aumento de mortalidad identificado en los ensayos clínicos. Dos meses más tarde, el 10 de mayo de 2004, se ampliaba la información acerca de risperidona, tras la evaluación realizada por el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, detallándose las restricciones realizadas en sus condiciones de uso.

Con el fin de revisar la situación actual relativa a este asunto, se ha realizado una búsqueda bibliográfica exhaustiva en Medline, con las palabras clave *antipsychotics*, *neuroleptics*,

stroke, cerebrovascular accident, transient ischemic attack, identificándose tres nuevos estudios.

- *Gill SS et al, 2005*⁶⁷:

En este estudio se compara la incidencia de admisiones hospitalarias por accidente isquémico cerebrovascular entre adultos mayores de 65 años con demencia que reciben antipsicóticos de primera o segunda generación. Como fuente de información los investigadores utilizan la base de datos de Ontario, Canadá. Se seleccionaron de esta base de datos todos los pacientes que comenzaron a recibir antipsicóticos por vía oral durante el periodo comprendido entre abril de 1997 y marzo de 2002, siendo la variable de estudio el ingreso hospitalario por un diagnóstico de enfermedad isquémica cerebral (stroke). Se identificaron 32.710 adultos mayores de 65 años con demencia, de los cuales a 17.845 les fueron dispensados antipsicóticos de segunda generación y a 14.865 antipsicóticos de primera generación. La mayoría de la cohorte que comenzó el tratamiento con antipsicóticos atípicos recibió risperidona (75,7%), un 19,4% recibió olanzapina y un 4,9% quetiapina. No se encontraron diferencias en el riesgo de presentar un accidente isquémico cerebral cuando se compararon antipsicóticos atípicos vs típicos [OR (IC 95%) = 1.01 (0.81-1.26)], tras ajustar por una variedad de potenciales factores de confusión. Tampoco se encontraron diferencias al analizar los diferentes antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, quetiapina) individualmente, ni cuando se compararon las cohortes de pacientes que estaban recibiendo antipsicóticos típicos y atípicos de forma crónica (más de dos prescripciones).

En este estudio se incluyeron todos los pacientes con demencia que recibieron antipsicóticos, excluyéndose aquellos con diagnóstico de esquizofrenia.

Entre las posibles limitaciones del estudio, los autores indican que no se recogen los episodios que no conducen a hospitalización o aquellos que conducen a la muerte antes de la hospitalización.

Datos preliminares de este estudio se publicaron como un artículo breve el año previo⁶⁸.

- *Percudani et al, 2005*⁶⁹:

Este estudio se realizó en Lombardía, Italia, cruzando datos de prescripciones de antipsicóticos con datos de hospitalización por trastornos cerebrovasculares. Se seleccionaron los pacientes de al menos 65 años que ingresaron en los hospitales de la región de Lombardía a lo largo del año 2002 por algún acontecimiento cerebrovascular, identificándose aquellos que habían recibido alguna prescripción de antipsicóticos durante el año previo. Los autores hallan un aumento del riesgo de padecer algún acontecimiento de tipo cerebrovascular entre los usuarios de antipsicóticos de segunda generación en relación a los usuarios de antipsicóticos típicos. Cuando se analizan los resultados por principio activo, los resultados únicamente son estadísticamente significativos para risperidona.

Este estudio presenta serias limitaciones metodológicas, especialmente en lo que respecta a la definición del caso ya que se incluyen todos los acontecimientos cardiovasculares (hemorrágicos, isquémicos) y términos relacionados, y a la ventana de exposición (pacientes expuestos en el año 2001, casos aparecidos en el año 2002).

- Layton et al, 2005⁷⁰:

Estudio de *prescription event monitoring (PEM)*, cuya metodología consiste en identificar a los prescriptores de antipsicóticos a través de los datos de dispensación del sistema de salud británico. Tras al menos 6 meses de la primera prescripción de cada paciente, se envía al médico prescriptor un cuestionario solicitándole información sobre cualquier acontecimiento que haya ocurrido al paciente desde que comenzó el tratamiento. En este estudio se compara la incidencia de accidentes cerebrovasculares y episodios isquémicos transitorios notificados por el prescriptor durante los primeros 6 meses de tratamiento entre la cohorte de pacientes expuesta a risperidona (n=7.684), quetiapina (n=1.726) y la cohorte de pacientes expuesta a olanzapina (n=8.826). La tasa de respuestas al cuestionario no superó el 69% para ninguna de las 3 cohortes. Globalmente, no se encontraron diferencias entre las tres cohortes. Para la indicación de demencia, no existieron diferencias entre la cohorte expuesta a risperidona y quetiapina, mientras que no se registró ningún caso en la cohorte expuesta a olanzapina. Todos los casos ocurrieron en pacientes de más de 69 años de edad.

Cabe mencionar como limitación principal de los estudios PEM, la baja tasa de respuesta de los médicos prescriptores, el relativamente bajo número de pacientes seguidos en cada cohorte y, sobre este estudio en particular, el limitado número de casos recogido en pacientes con demencia (9 para risperidona, 2 para quetiapina y ninguno para olanzapina), lo que hace que cualquier estimación sea muy imprecisa, la falta de datos sobre antipsicóticos típicos y que la variable de interés recoja accidentes tanto de tipo isquémico como hemorrágico. Cabe recordar que la demencia es una indicación que no está autorizada en el Reino Unido para ningún antipsicótico atípico, lo que podría haber sesgado los datos sobre la indicación terapéutica.

Los ensayos clínicos controlados han demostrado que existe un incremento del riesgo de accidente cerebrovascular de tipo isquémico para risperidona y olanzapina, desconociéndose el mecanismo por el que podría producirse este fenómeno. Los datos epidemiológicos disponibles hasta la fecha son limitados, y la mayoría de ellos sujetos a limitaciones y sesgos importantes. Desde un punto de vista metodológico, el estudio que destaca es el de Gill y colaboradores. Este estudio sugiere que no existen diferencias entre antipsicóticos típicos y atípicos en lo que respecta a la aparición de accidentes isquémicos cerebrales en pacientes con demencia. Por tanto, no podría excluirse que el aumento de riesgo de accidente isquémico cerebral pudiera tratarse de un efecto de clase. Esto ha sido discutido en el grupo de trabajo de farmacovigilancia de la Agencia Europea de Medicamentos, acordándose que en la ficha técnica de los antipsicóticos de primera generación también debe de hacerse mención a este problema. Específicamente, se ha sugerido el siguiente texto en la sección 4.4 de la ficha técnica, advertencias y precauciones de uso: “Ensayos clínicos controlados muestran un aumento de riesgo de accidentes cerebrovasculares en pacientes con demencia tratados con algunos antipsicóticos atípicos, desconociéndose el mecanismo subyacente. No puede excluirse que este incremento de riesgo aparezca también en otras indicaciones terapéuticas y con otros antipsicóticos”.

Conclusiones:

- *Se debe de modificar la ficha técnica de los antipsicóticos de primera generación para advertir de que no se puede descartar que incrementen el riesgo de accidente cerebrovascular.*
- *Con la evidencia de la que se dispone, no podría justificarse la adopción de medidas administrativas diferentes para los diferentes grupos farmacológicos de antipsicóticos, basadas en este problema de seguridad.*

5.3. Aumento de la mortalidad

En abril de 2005 la FDA emitió un *FDA Public Health Advisory* informando que el uso de antipsicóticos atípicos para el tratamiento de trastornos de la conducta en pacientes con demencia se asocia a un aumento de la mortalidad. De un total de 17 ensayos clínicos de olanzapina, aripiprazol, risperidona o quetiapina, comparados con placebo, en este tipo de pacientes, 15 mostraron una mayor mortalidad en el grupo tratado con el antipsicótico a comparación con placebo. Estos ensayos incluyeron 5.106 pacientes y distintos análisis mostraron un aumento del riesgo relativo de muerte de alrededor de 1,6-1,7. El aumento del riesgo absoluto era de alrededor de 1,9%. La mayoría de estas muertes fueron acontecimientos cardíacos (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciones (mayoritariamente neumonía). Por otra parte, la FDA concluyó que aunque no se hubieran incluido todos los antipsicóticos atípicos en el análisis, el efecto está probablemente relacionado con los efectos farmacológicos comunes a todos estos fármacos. La FDA solicitó a los laboratorios farmacéuticos incluir una advertencia sobre este riesgo y recordar que estos fármacos no tienen autorizada la indicación de tratamiento de trastornos de la conducta en pacientes con demencia.

La nota informativa de la FDA anunciaba que dicha agencia estaba considerando incluir una precaución similar para los antipsicóticos convencionales dado que la información disponible, aunque muy limitada, sugiere un aumento de mortalidad similar para estos antipsicóticos.

El objetivo de este apartado es revisar la información disponible sobre el aumento de mortalidad en pacientes con demencia tratados con antipsicóticos. Para ello se ha realizado un búsqueda en Medline (1996 - Diciembre de 2006) y en la base de datos Cochrane (2006, número 4) con los términos ‘antipsychotic agents’, ‘dementia’, ‘death’, ‘mortality’.

Se han incluido ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo o con tratamiento activo, con distribución aleatoria, o revisiones sistemáticas, o metanálisis o estudios observacionales.

Se ha identificado un metanálisis de ensayos clínicos con antipsicóticos atípicos⁷¹ y dos estudios observacionales que comparan antipsicóticos convencionales con atípicos en pacientes ancianos⁷² y en pacientes con demencia⁷³

5.3.1. Metanálisis de ensayos clínicos de antipsicóticos atípicos⁷¹

Dicha revisión cuantitativa incluyó artículos identificados en Medline (1966 – Abril 2005) y en la base de datos Cochrane (2005, Número 1). Los términos utilizados para las búsquedas fueron: *aripiprazole, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone y ziprasidone* (los

antipsicóticos atípicos comercializados en Estados Unidos), *dementia, Alzheimer disease y clinical trial*.

Se incluyeron estudios que cumplieran los siguientes criterios: grupos paralelos, doble ciego, controlados con placebo, con distribución aleatoria, en pacientes con enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, demencia mixta o demencia primaria siempre que pudiera obtenerse información referida al número de pacientes asignados aleatoriamente, abandonos y muertes. Se requirió información adicional acerca de criterios de selección de la muestra, lugar de identificación de los pacientes, distribución aleatoria, doble ciego, duración del estudio, dosis y resultados. Para ser incluido en el metanálisis no se consideró necesaria la publicación del ensayo.

Quince ensayos cumplieron los criterios antes expuestos y se incluyeron en la revisión. Nueve de ellos no habían sido publicados. Los fármacos objeto de estudio fueron: aripiprazol (3 ensayos de 10 semanas de duración; 2 en pacientes institucionalizados), olanzapina (5 ensayos de 6 a 26 semanas de duración; 2 en pacientes institucionalizados; 1 comparado también con risperidona; 1 comparado también con haloperidol), risperidona (5 ensayos de 8 a 12 semanas de duración; 4 en pacientes institucionalizados; 1 comparado también con olanzapina), quetiapina (3 ensayos de 10 a 26 semanas de duración; los 3 en pacientes institucionalizados; 1 comparado también con haloperidol). Por tanto, 11 ensayos se realizaron en pacientes institucionalizados y 4 en pacientes en la asistencia primaria. Ocho ensayos permitieron un ajuste de dosis, 2 eran a dosis fijas y 5 eran con rangos de 2 o 3 dosis.

En total se distribuyeron aleatoriamente 3,353 pacientes (603 a aripiprazol, 1.184 a olanzapina, 391 a quetiapina, 1.175 a risperidona y 1.757 a placebo; además 293 pacientes fueron aleatorizados a haloperidol). Un 87% de los pacientes padecía una demencia tipo Alzheimer, la edad media ponderada por ensayo fue de 81,2 (7,8) años y un 70% eran mujeres. El deterioro cognitivo varió de leve a severo con 13 ensayos con una puntuación media en el MMSE de 11,3 en una escala de 30 puntos (rango de medias por ensayo, 5,4 – 21,5).

Se contabilizaron 118 muertes en los grupos tratados con antipsicóticos y 40 en los tratados con placebo (incidencia agregada de 3,5% y 2,3% por ensayo, respectivamente). El OR global de muerte en pacientes tratados con antipsicóticos comparado con placebo fue de 1,54 (IC95%, 1,06-2,23; $p = 0,02$). La diferencia de riesgos fue de 0,01 (IC95%, 0,004-0,02; $p = 0,01$). El RR de muerte calculado a partir de datos de exposición fue de 1,65 (IC95%, 1,19-2,29; $p = 0,003$) para los antipsicóticos combinados.

Se registraron 1.079 (32,2%) abandonos en los grupos tratados con antipsicóticos y 551 (31,4%) en los grupos tratados con placebo. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia de abandonos aunque se encontró heterogeneidad de ensayo a ensayo y de fármaco a fármaco.

Aunque no era un análisis planificado del estudio se calculó el riesgo de muerte comparado con placebo en pacientes tratados con haloperidol (de los 2 ensayos que incluían también un brazo de tratamiento con este fármaco). Se identificaron 15 muertes (6,2%) en 243 pacientes tratados con haloperidol y 9 (3,8%) en 239 pacientes tratados con placebo. El OR fue de 1,68 (IC95%, 0,72 – 3,92; $p = 0,23$) y el RR calculado a partir de datos de exposición en dichos 2 ensayos fue de 2,07 (IC95%, 0,78 – 5,51; $p = 0,15$).

Los autores concluyen que el uso de antipsicóticos atípicos durante periodos relativamente cortos de tiempo (menos de 8 a 12 semanas) se asocia a un aumento del riesgo de muerte. Esta diferencia solo se observó al analizar conjuntamente todos los antipsicóticos. Los autores también consideran que aunque los estimadores del OR para cada uno de los antipsicóticos incluidos en la revisión no fue significativo, los límites superiores de los IC son compatibles con un aumento moderado del riesgo.

5.3.2. Estudios observacionales

- Wang PS et al, 2005⁷²

El objetivo de este estudio fue definir el riesgo de muerte a corto plazo en población anciana que inicia tratamiento con antipsicóticos típicos y compararlo con el riesgo entre los que inician tratamiento con antipsicóticos atípicos. También analizaron si el riesgo de muerte variaba según la dosis del antipsicótico convencional, la presencia o ausencia de demencia y el lugar de residencia (institución o comunidad).

La información necesaria para el estudio se obtuvo de las siguientes bases de datos administrativas:

- *The Pharmaceutical Assistance Contract for the Elderly (PACE)* de Pensilvania: contiene información sobre prescripciones a población anciana con escasos o nulos recursos económicos, desde el 1 de enero de 1994 al 31 de diciembre de 2003
- *Medicare* de Pensilvania: incluye información sobre hospitalizaciones e ingresos en residencias y servicios y procedimientos de asistencia extrahospitalaria a pacientes incluidos en PACE, desde el 1 de enero de 1994 al 31 de diciembre de 2003
- *Death Master File*: contiene información sobre mortalidad en pacientes incluidos en Medicare.

Los criterios de inclusión fueron mayores de 64 años que hubieran recibido la primera prescripción de un antipsicótico (día índice) por vía oral entre el 1 de enero de 1994 y el 31 de diciembre de 2003, siempre que hubieran utilizado al menos un servicio sanitario y hubieran recibido al menos una prescripción durante los 6 meses previos al día índice, para asegurar un periodo uniforme de elegibilidad de 6 meses. Los antipsicóticos de segunda generación incluidos fueron aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona. Los considerados de primera generación (convencionales) fueron acetofenazina, clorpromazina, flufenazina, mesoridazina, perfenazina, tioridazina, trifluoperazina, triflupromazina, clorprotixeno, haloperidol, loxapina, molindona, pimozida y tiotixeno.

Se identificaron 22.980 nuevos usuarios de antipsicóticos, convencionales (9,142) y atípicos (13,748). Un 17,9% de los usuarios de antipsicóticos convencionales y un 14,6 % de los usuarios de antipsicóticos atípicos murieron durante los primeros 180 días de tratamiento. Tras ajustar por diversos factores potenciales de confusión (año, factores demográficos y clínico y uso de servicios sanitarios que podrían ser predictores independientes de mortalidad) el riesgo de muerte fue más elevado entre los usuarios de antipsicóticos convencionales comparado con los atípicos en todos los intervalos de tiempo estudiados (≤ 180 días: RR, 1,37 [(IC 95%, 1,27-1,49); <40 días: 1,56, (IC 95%, 1,37-1,78); 40-79 días: 1,37; (IC 95%, 1,19-1,59); 80-180 días, 1,27;(IC 95%, 1,14-1,41)] y en todos

los subgrupos analizados (presencia o ausencia de demencia, institucionalizados o residentes en la comunidad). El mayor aumento del riesgo se produjo entre los pacientes que usaron dosis altas y al inicio del tratamiento. La mayor diferencia de mortalidad entre ambos grupos de pacientes se produjo durante los primeros 40 días de tratamiento.

Los autores concluyen que, en la población estudiada, los pacientes tratados con antipsicóticos convencionales tuvieron un riesgo de muerte 37% superior que los tratados con antipsicóticos atípicos y sugieren que, si estos datos se confirman, los antipsicóticos convencionales no son más seguros que los atípicos, por lo que al riesgo de muerte se refiere.

- Trifirò G et al, 2006⁷³

El segundo estudio observacional usó un diseño de caso-control anidado en una cohorte de pacientes con demencia. La información se obtuvo de la base de datos holandesa *Integrated Primary Care Information* que incluye la historia clínica completa (datos demográficos, signos, síntomas y motivos de consulta, diagnósticos de médicos de familia y de especialistas, derivaciones, hospitalizaciones y prescripciones con dosis e indicación) de unos 500.000 pacientes. La cohorte de estudio estaba formada por pacientes de ≥ 65 años con demencia y con un mínimo de un año de permanencia en la base de datos durante el periodo de estudio (1996-2004). La variable principal fue muerte por cualquier causa. El día índice (fecha de la muerte) fue fijado por dos médicos especialmente entrenados, sin información sobre la exposición ni el objetivo del estudio. Para el estudio caso-control anidado, cada caso fue apareado con todos los controles elegibles por año de nacimiento, duración de la demencia y día índice. Para definir la exposición se consideró uso actual, uso pasado y no uso a partir de la información sobre las prescripciones.

Se identificaron 2.385 pacientes con demencia: 772 (32,4%) con Alzheimer, 320 (13,4%) con demencia vascular y 1.293 (54,2%) con demencia mixta o sin especificar. Un 28,5% tenían prescripciones de antipsicóticos convencionales (500,8 pacientes-año), un 3,3% de antipsicóticos atípicos (56,5 pacientes-año) y un 2,6% había recibido prescripciones de ambos tipos de antipsicóticos (12,1 pacientes-año).

Se identificaron 407 muertes. La tasa de mortalidad cruda fue de 30,1% (18,2%-47,1%) para los tratados con antipsicóticos de segunda generación, de 25,2% (21,0%-29,8%) para los tratados con de primera generación y de 16,5% (3,3%-53,0%) para los tratados con ambos. Tras ajustar por diversos factores potenciales de confusión (todas las variables asociadas significativamente a aumento de mortalidad), el uso actual de antipsicóticos de segunda generación y el de antipsicóticos de primera generación se asoció a un aumento significativo del riesgo de muerte [OR (IC95%), 2,2 (1,2-3,9) y 1,7 (1,3-2,2), respectivamente]. Dicho aumento fue similar al comparar antipsicóticos de segunda generación con antipsicóticos de primera generación. Para ambos tipos de antipsicóticos el aumento del riesgo se asoció con la dosis, y con la duración del uso para los atípicos. El estudio no tuvo suficiente poder para comparar riesgos individuales entre los distintos antipsicóticos.

Los autores concluyen que tanto los antipsicóticos convencionales como los atípicos se asocian a un aumento del riesgo de muerte en pacientes ancianos con demencia y que este aumento está relacionado con la dosis del medicamento.

Conclusiones

Para evaluar el riesgo de muerte asociado al uso de antipsicóticos se ha identificado un metanálisis de ensayos clínicos que evalúa este riesgo en pacientes con demencia tratados con antipsicóticos atípicos y dos estudios observacionales, uno en población anciana que inicia tratamiento con estos medicamentos y el otro en pacientes con demencia.

Los resultados del metanálisis ponen de manifiesto que existe un aumento de mortalidad en pacientes con demencia tratados con antipsicóticos de segunda generación y sugieren que el haloperidol también podría aumentar la mortalidad en este grupo de población. Los resultados de los estudios observacionales, aunque mucho más sujetos a sesgos que los ensayos clínicos, sugieren que los antipsicóticos de primera generación podrían aumentar la mortalidad igual que los atípicos en pacientes ancianos con o sin demencia.

5.4. Síndrome metabólico

Es sabido que el uso de antipsicóticos atípicos puede aumentar el riesgo de alteraciones metabólicas en pacientes con esquizofrenia y que el aumento del riesgo varía según el antipsicótico. Clozapina y olanzapina son los antipsicóticos atípicos que parecen producir un mayor aumento de peso, un mayor riesgo de diabetes y de hiperlipidemia. Sin embargo, datos de ensayos clínicos sugieren que los pacientes ancianos esquizofrénicos no son susceptibles de padecer un aumento del riesgo de síndrome metabólico asociado al uso de antipsicóticos.

5.4.1. Aumento de peso

En ensayos clínicos comparados con placebo de risperidona (2 ensayos) y olanzapina (2 ensayos) no se observó un aumento de peso en pacientes con demencia y trastornos neuropsiquiátricos. Tampoco se observaron diferencias entre estos dos antipsicóticos y placebo en cuanto al peso en otro ensayo clínico en este mismo tipo de pacientes. Finalmente, en un estudio retrospectivo de pacientes institucionalizados con demencia con una edad media de 84 años, los pacientes tratados con risperidona perdieron una media de 1,4 kg con una incidencia media de aumento de peso del 0% comparado con los tratados con olanzapina, que perdieron una media de 0,5 kg con una incidencia media de aumento de peso también del 0%.⁷⁴

5.4.2. Intolerancia a la glucosa/diabetes

En los ensayos clínicos con risperidona u olanzapina en el tratamiento de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con demencia no se observó un aumento de la glucemia a comparación con placebo. En un estudio observacional con pacientes ancianos institucionalizados realizado en una base de datos administrativa, no se observó un aumento del riesgo de diabetes ni en los pacientes tratados con antipsicóticos convencionales ni en los tratados con antipsicóticos atípicos a comparación con pacientes tratados con benzodiazepinas⁷⁴.

5.4.3. Hiperlipidemia

Un ensayo clínico de risperidona, olanzapina y placebo en el tratamiento de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con demencia no mostró cambios significativos en los niveles totales de colesterol en comparación con placebo⁷⁴.

Conclusiones

Los escasos datos disponibles sobre la asociación entre síndrome metabólico y uso de antipsicóticos en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos asociados a demencia no sugieren un aumento de riesgo. Lo mismo parece suceder en pacientes esquizofrénicos ancianos tratados con estos fármacos.

5.5. Datos de notificación espontánea en el SEFV

Con el fin de conocer el patrón de notificaciones espontáneas de reacciones adversas (RAM) notificadas al Sistema Español de Farmacovigilancia, relacionadas con los fenómenos isquémicos y trombóticos, los trastornos metabólicos y los trastornos del ritmo asociados a todos los antipsicóticos autorizados en España, se ha realizado una búsqueda en la base de datos FEDRA de las sospechas de reacciones adversas clasificadas como graves notificadas desde el comienzo del SEFV (1983) hasta febrero de 2006.

La recuperación de las notificaciones se ha realizado según cinco tipos de trastornos de interés, en las que se han incluido los siguientes términos preferentes del diccionario WHO-ART:

Grupo 1: Trastornos del ritmo

Se introdujo directamente como órgano conteniendo todos los términos preferentes asociados a dicho órgano

Grupo 2: Trastornos extrapiramidales

Distonía, coreatetosis, coordinación anormal, discinesias, trastorno extrapiramidal, hipertonia, crisis oculógira, discinesia tardía, empeoramiento de parkinsonismo,

Grupo 3: Trastornos metabólicos

Cetoacidosis diabética, obesidad, peso aumentado, coma diabético, diabetes mellitus (DM), empeoramiento de DM, reactivación de DM, glucosa alterada, glucosuria, hiperglucemia

Grupo 4: Fenómenos isquémicos y trombóticos

Angor, angor-empeoramiento, isquemia miocardio, infarto de miocardio, trombosis coronaria, isquemia periférica, trombosis arterial y trombosis arterial EEII, infarto cerebeloso, hemorragia cerebral, cerebrovascular-trastorno, hemorragia intracraneal, hemorragia subaranoidea, trombosis arterial cerebral, trombosis cerebral, trombosis carotídea, trombosis cerebelosa, trombosis mesentérica, embolismo extremidades, embolismo arterial, trombosis arterial EESS, trombosis arteria retiniana.

Grupo 5: Fallecimientos

Todas las muertes sospechosas asociadas a cada fármaco, excluyendo las notificadas a través de estudios.

En la tabla_9 se muestra el número de notificaciones asociadas a cada uno de los grupos de reacciones de interés, y el porcentaje en función del total de RAM graves para cada fármaco en cuestión. Se presenta dividida por antipsicóticos de primera y de segunda generación y a la vez dentro de cada grupo han sido ordenados de mayor a menor consumo en el SNS.

En la séptima columna se han incluido todas las notificaciones graves asociadas a cada principio activo excluyendo al igual que en los grupos anteriores las notificadas a través de estudios. La penúltima columna muestra el consumo correspondiente al año 2005, expresado en Dosis Diarias Definidas por mil habitantes y día (DHD).

Como datos relevantes asociados al grupo de los fenómenos isquémicos y trombóticos comentar lo siguiente:

- Risperidona: de los 15 casos, 10 son trastornos cerebrovasculares (ACV), 1 síncope, 1 trombosis cerebral, y 2 infartos agudos de miocardio (IAM) (ambos mortales). Todos han sido notificados en el 2004 o el 2005 excepto un infarto y el síncope. Con respecto a los ACV señalar que todos ellos se han dado en pacientes mayores de 75 años excepto un paciente de 55 años con demencia que lo presentó a los 3 días de iniciar el tratamiento con risperidona.
- Olanzapina: 8 casos en total, de los cuales 6 son ACV (1 de ellos mortal), 1 IAM y 1 cardiopatía. De los 6 casos de ACV, todos han sido notificados en el 2004 y 2005 y todos los pacientes son mayores de 75 años excepto una paciente de 64 años sin demencia a la que se le administra una dosis de olanzapina intramuscular para el tratamiento de agitación psicomotora, presentando el mismo día un ACV parieto-occipital derecho y causando una incapacidad permanente significativa.
- Quetiapina: 3 casos, todos ellos ACV notificados en el 2005 en pacientes mayores de 75 años.
- Ziprasidona: 2 ACV, en pacientes mayores de 75 años y notificados en el 2004 y 2005.

Tabla 9: Número de notificaciones graves por principio activo asociadas a los diferentes grupos de reacciones adversas de interés. Porcentaje en función del total de notificaciones graves para cada principio activo

	Trastornos del Ritmo (%)	Extrapyramidales (%)	Metabólicos (%)	Isquémicos y trombóticos (%)	Muertes (%)	Muertes Súbitas (%)	TODAS	DHD 2005	Año autoriz
ATÍPICOS									
Risperidona	2 (1,0)	23 (11,6)	7 (3,5)	15 (7,5)	26 (13,1)	3 (1,5)	199	1,941	1994
Olanzapina	2 (1,3)	12 (7,9)	7 (4,6)	8 (5,3)	20 (13,2)	5 (3,3)	151	1,848	1992
Quetiapina	4 (6,7)	7 (11,7)	2 (3,3)	3 (5,0)	3 (5,0)	1 (1,7)	60	0,621	2000
Amisulprida	2 (28,6)	2 (28,6)	0	0	1 (14,3)	0	7	0,364	2001
Ziprasidona	3 (7,5)	7 (17,5)	0	2 (5,0)	1 (2,5)	0	40	0,340	2002
Clozapina	2 (4,5)	1 (2,3)	1 (2,3)	0	2 (4,5)	0	44	0,163	1991
Aripiprazol	1 (2,9)	0	1 (2,9)	0	3 (8,8)	0	34	0,097	2004
TÍPICOS									
Haloperidol	5 (2,8)	27 (15,3)	1 (0,6)	0	27 (15,3)	3 (1,7)	177	0,718	1960
Flufenazina	2 (5,6)	6 (16,7)	1 (2,8)	0	2 (5,6)	0	36	0,342	1974
Sulpirida	4 (5,7)	12 (17,1)	1 (1,4)	1 (1,4)	8 (11,4)	0	70	0,302	1969
Zuclopentixol	0	5 (16,1)	0	0	6 (19,4)	2 (6,5)	31	0,165	1994
Clotiapina		5 (20,0)	0	0	3 (12,0)	0	25	0,157	1968
Levomepromazina	4 (4,8)	8 (9,5)	1 (1,2)	0	12 (14,3)	1 (1,2)	84	0,126	1959
Tiaprida	2 (9,1)	0	0	0	5 (22,7)	0	22	0,080	1977
Periciazina	0	0	0	0	0	0	3	0,077	1965
Pimozida	1 (11,1)	0	0	0	0	0	9	0,073	1971
Perfenazina	0	0	0	0	2 (16,7)	0	12	0,055	1958
Trifluoperazina	1 (10,0)	2 (20,0)	0	0	0	0	10	0,040	1961
Clorpromazina	1 (2,3)	7 (15,9)	0	1 (2,3)	6 (13,6)	0	44	0,041	1953
Pipotiazina	0	0	0	0	0	0	1	0,032	1973
Tioproperazina	0	0	0	0	0	0	1	0,002	1961
Sertidol	0	0	0	0	1 (50,0)	0	2		1997
TOTAL	36 (3,3)	124 (12,0)	22 (2,0)	30 (4,0)	128 (12,1)	15 (1,4)	1062	7,768	

6.- Conclusiones

1. La eficacia de los antipsicóticos en el tratamiento de pacientes agitados con demencia es modesta, e incide fundamentalmente en el tratamiento de la agresividad y los síntomas psicóticos. Existen pocos datos comparativos entre los diferentes antipsicóticos.
2. En relación a los trastornos del ritmo, existen un mayor número de datos clínicos indicativos de cambios electrofisiológicos para los antipsicóticos de segunda generación que para los de primera, mientras que la situación es inversa en el caso de los estudios observacionales, que apuntan a un riesgo menor con los antipsicóticos de segunda generación respecto a los de primera. Sin embargo, atendiendo a los datos electrofisiológicos, el riesgo potencial de arritmia ventricular y muerte súbita no puede excluirse para los antipsicóticos de los que se no se dispone de datos clínicos. Los estudios observacionales apuntan a que el riesgo es dosis-dependiente, mayor en los primeros meses de tratamiento y en pacientes con patología cardiovascular.
3. Los datos disponibles hasta la fecha no muestran diferencias entre los antipsicóticos de primera generación y de segunda generación en relación a los trastornos del ritmo y cerebrovasculares. Los datos en población anciana con diagnóstico de demencia tratada con antipsicóticos son limitados, pero no parecen indicar que estos riesgos sean diferentes a los de la población mayor de 65 años tratada con antipsicóticos para otras patologías.
4. Respecto al aumento de mortalidad, los resultados de un metanálisis de ensayos clínicos con antipsicóticos atípicos ponen de manifiesto que existe un aumento de mortalidad en pacientes con demencia tratados con estos antipsicóticos y sugieren que el haloperidol también podría aumentar la mortalidad en este grupo de población. Los resultados de los estudios observacionales, aunque mucho más sujetos a sesgos que los ensayos clínicos, sugieren que los antipsicóticos de primera generación podrían aumentar la mortalidad igual que los de segunda generación en pacientes ancianos con o sin demencia.
5. Los escasos datos disponibles sobre la asociación entre síndrome metabólico y uso de antipsicóticos en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos asociados a demencia no sugieren un aumento de riesgo. Lo mismo parece suceder en pacientes esquizofrénicos ancianos tratados con estos fármacos.

7.- **Bibliografía**

(Introducción)

1.- Brodaty H, Ames D, Snowden J et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of agresión, agitation and psicosis of dementia. *J Clin Psychiatr* 2003; 64:134-43

(Tratamiento de trastornos de conducta en pacientes con demencia)

2.- Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry* 2000;157:708-14.

3.- Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, Shamoian CA. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biol Psychiatry* 1988; 23: 271-84.

4.-Algase DL, Beattie ER, Song JA, Milke D, Duffield C, Cowan B. Validation of the Algase Wandering Scale (Version 2) in a cross cultural sample. *Aging Ment Health*. 2004 Mar;8(2):133-42.

5.-Cohen-Mansfield J, Libin A. Assesment of agitation inelderly patients with dementia: correlations between informant rating and direct observation. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19:881-891.

6.- Brodaty H, Green A, Koschera A. Meta-analysis of psychosocial interventions for caregivers of people with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2003 May;51(5):657-64.

7.- Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. A meta-analysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 553-63.

8.- Lanctôt KL, Best TS, Mittman N, Liu BA, Oh PI, Eniarson TR et al. Efficacy and safety of neuroleptics in behavioural disorders associated with dementia. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 550- 8

9.- Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD002852.

10.- Kirchner V, Kelly CA, Harvey RJ. Thioridazine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;

11.- Pollock BG, Mulsant BH, Rosen J et al. Comparison of citalopram, perphenazine, and placebo for the acute treatment of psychosis and and behavioral disturbances in hospitalized, demented patients. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 460-65.

12.- Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. *JAMA* 2005; 293: 596-608.

13.- Ayalon L, Gum AM, Feliciano L, Arean PA. Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia. A systematic review. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2182-88.

14.- Ballard C, Margallo-Lana M, Juszczak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, O'Brien J, Everatt A, Sadler S, Madison C, Lee L, Bannister C, Elvish R, Jacoby R. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease; randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2005; 330: 874-81

15.- De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioural symptoms of dementia. *Neurology* 1999; 53: 946-55.

16.- Mintzer J, Greenspan A, Caers I, Van Hove I, Kushner S, Weiner M, Gharabawi G, Schneider LS. Risperidone in the treatment of psychosis of Alzheimer disease; results from prospective clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 280-291.

17.- Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia; systematic review. *BMJ* 2004 (11/06/04), doi: 10.1135/bmj.38125.465579.55.

18.- Carson S, McDonagh MS, Peterson K. A systematic review of the efficacy and safety of atypical apsychotics in patients with psychological and bahavioural symptom of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 354-361.s

(Trastornos del ritmo)

19.- Anonimo. Sudden death and phenotiazines. *Lancet* 1966;ii:740.

20.- Browin RP, Cócix JH. Sudden death and antipsychotic drugs. *Hosp Commun Psychiatry* 1984;35:486-91.

21.- Simpson GM, Davis J, Jefferson JW et al. Sudden deaths in psychiatric patients : the role of neuroleptic drugs. American Psychiatric Association Task Force Report. Washington DC: American Psychiatric Association, 1987, p 27.

22.- Thompson C. Consensus statement: the use of high dose antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 1994; 164:448-58.

23.- Wilson WH, Weiler SJ. Case report of phenothiazine-induced torsade de pointes. *Am J Psychiatry* 1984; 141:1265-6.

24.- Tamargo J. Drug-induced torsade de pointes: from molecular biology to bedside. *Jpn J Pharmacol* 2000; 83:1-19.

25.- Liberatore MA, Robinson DS. Torsade de pointes: a mechanism for sudden death associated with neuroleptic drug therapy? *J Clin Psychopharmacol* 1984; 4:143-6.

26.- Wilens TE, Stern TA, O'Gara PT. Adverse cardiac effects of combined neuroleptic ingestion and tricyclic antidepressant overdose. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:51-4.

- 27.- Jackson T, Ditmanson L, Phibbs B. Torsade de pointes and low-dose oral haloperidol. *Arch Intern Med* 1997; 157:2013-5.
- 28.- O'Brien JM, Rockwood RP, Suh KI. Haloperidol-induced torsade de pointes. *Ann Pharmacother* 1999; 33:1046-50.
- 29.- Ergenekon E, Atalay Y, Tonaoglu S, Koc E. Transient Herat block in a newborn due to maternal antipsychotic treatment during pregnancy. *Eur J Pediatr* 2000; 159:137-8.
- 30.- Pedrosa Gil F, Grohmann R, Ruther E. Asymptomatic bradycardia associated with amisulpride. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34:259-61.
- 31.- Furst BA, Champion KM, Pierre JM, Wirshing DA, Wirshing WC. Possible association of QTc interval prolongation with co-administration of quetiapine and lovastatin. *Biol Psychiatry* 2002; 51:264-5.
- 32.- Dineen S, Withrow K, Voronovitch L, Munshi F, Nawbary MW, Lippmann S. QTc prolongation and high-dose olanzapine. *Psychosomatics* 2003;44(2):174-5.
- 33.- Warner JP, Barnes TRE, Henry JA. Electrocardiographic changes in patients receiving neuroleptic medication. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 93:311-13.
- 34.- Kitayama H, Kiuchi K, Nejima J, Katoh T, Takano T, Hayakawa H. Long-term treatment with antipsychotic drugs in conventional doses prolonged QTc dispersion, but did not increase ventricular tachyarrhythmias in patients with schizophrenia in the absence of cardiac disease. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:259-62.
- 35 Reilly JG, Ayis Sa, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet* 2000; 355:1048-52.
- 36.- Cohen H, Loewenthal U, Matar M, Kotler M. Association of autonomic dysfunction and clozapine. *Br J Psychiatry* 2001; 179:167-71.
- 37.- Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SHL. Thioridazine and sudden unexplained death in psychiatric in-patients. *Br J Psychiatry* 2002; 180:515-22.
- 38.- Mujica-Parodi LR, Yeragani V, Malaspina D. Nonlinear complexity and spectral analices of Herat rate variability in medicated and unmedicated patients with schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2005; 51:10-5.
- 39.- Straus S et al. Antipsychotics and the Risk of Sudden Cardiac Death. *Arch Intern Med*. 2004; 164:1293-1297
- 40.- Liperoti R et al. Conventional and Atypical Antipsychotics and the Risk of Hospitalization for Ventricular Arrhythmias or Cardiac Arrest. *Arch Intern Med*. 2005; 165:696-701.
- 41.- Drici M-D, Wang WX, Liu X, Woosley RL, Flockhart DA. Prolongation of QT interval in isolated feline hearts by antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18:477-81.

- 42.- Drolet B, Rousseau G, Daleau P, Cardinal R, Simard C, Turgeon J. Pimozide (Orap) prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current in native cardiac myocytes. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6:255-60.
- 43.- Llerena A, Berecz R, de la Rubia A, Dorado P. QTc interval lengthening is related to CYP2D6 hydroxylation capacity and plasma concentration of thioridazine in patients. *J Psychopharmacol* 2002; 16:361-4.
- 44.- Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, Sramek J, Shiovitz T, Middle M. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24:62-9.
- 45.- Titier K, Canal M, Déridet E, Abouelfath A, Gromb S, Mlimard M, Moore N. Determination of myocardium to plasma concentration ratios of five antipsychotic drugs: comparison with their ability to induce arrhythmia and sudden death in clinical practice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 199:52-60.
- 46.- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RSE, Davis SM, Davis CF, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353:1209-23.
- 47.- Hansen TE, Casey DE, Hoffman WF. Neuroleptic intolerance. *Schizophr Bull* 1997; 23:567-82.
- 48.- Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. *Eur Heart J* 2000; 21:1216-31.
- 49.- De Ponti F, Poluzzi E, Montanaro N. QT-interval prolongation by non-cardiac drugs: lessons to be learned from recent experience. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56:1-18.
- 50.- Zarate CA, Patel J. Sudden cardiac death and antipsychotic drugs. Do we know enough? *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:1168-71.
- 51.- Fayek M, Kingsbury SJ, Zada J, Simpson GM. Cardiac effects of antipsychotic medications. *Psychiatr Serv* 2001; 52:607-9.
- 52.- Glassman AH, Bigger JT. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1774-82.
- 53.- Jindal R, MacKenzie EM, Baker GB, Yeragani VK. Cardiac risk and schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30:393-5.
- 54.- Warner B, Hoffmann P. Investigation of the potential of clozapine to cause torsade de pointes. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2002; 21:189-203.
- 55.- Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:1161-7.

- 56.- Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, Margolis DJ, Kimmel SE, Reynolds RF, Glasser DB, Morrison MF, Strom BL. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ* 2002; 235:1070-4.
- 57.- 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.
- 58.- EMEA, 2005. Note for guidance on the nonclinical evaluation of the potential for delayed ventricular repolarization (QT interval prolongation) by human pharmaceuticals (CHMP/ICH/423/02)
- 59.- 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)
- 60.- S Kongsamut, J Kang, X Chen, J Roehr, D Rampe. A comparison of the receptor binding and HERG channel affinities for a series of antipsychotic drugs. *European Journal of Pharmacology* 2002; 450:37– 4
- 61.- Cavero I, Mestre M, Guillén JM, Crumb W. Drugs that prolong QT interval as an unwanted effect: assessing their likelihood of inducing hazardous cardiac dysrhythmias. *Expert Opin Pharmacother.* 2000;1:947-73.
- 62.- FDA, 2000. Informe sobre Pfizer Study 054. Accesible en <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/backgrd/3619b1b.pdf> (accedido 11.01.06)
- 63.- Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, Sramek J, Shiovitz T, Middle M. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24:62-9
- 64.- Daniel DG, Wozniak P, Mack RJ, McCarthy BG. Long-term efficacy and safety comparison of sertindole and haloperidol in the treatment of schizophrenia. The Sertindole Study Group. *Psychopharmacol Bull.* 1998; 34:61-9.
- 65.- EMEA, 2005. Scientific discussion of Zyprexa <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/zyprexa/zyprexa.htm> , accedido el 18 de enero de 2006
- 66.- EMEA, 2005. Scientific discussion of Zyprexa. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/abilify/abilify.htm> , accedido el 18 de enero de 2006
- (Trastornos isquémicos cerebrales)*
- 67.- Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38330.470486.8F

- 68.- Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiat* 2004; 161:1113-5.
- 69.- 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
- 70.- Layton D, Harris S, Wilton LV, Shakir SAW. Comparison of incidence rates of cerebrovascular accidents and transient ischemic 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.
- .
- (Mortalidad)*
- 71.- 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.
- 72.-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.
- 73.- Trifirò G, Verhamme KMC, Ziere G, Caputi AP, Stricker BHCh, Sturkenboom MCJM. All-cause mortality associated with atypical and typical antipsychotics in demented outpatients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, doi:10.1002/pds.1334.
- 74.- Herrmann N, Lanctôt KL. Atypical antipsychotics for neuropsychiatric symptoms of dementia. Malignant or maligned?. *Drug Safety* 2006; 29: 833-43

8.- Composición de la comisión asesora:

- *Dolors Capellá (Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano)*
- *Dolores Montero (Agencia Española de Medicamentos y P.S.)*
- *Enric Alvarez (Hospital San Pablo. Barcelona)*
- *Marisa Barquero (Sociedad Española de Neurología-SEN)*
- *Fernando Cañas de Paz (Sociedad Española de Psiquiatría)*
- *Pedro Gil Gregorio (Sociedad Española de Geriatria y Gerontología)*
- *María Jesús González Moneo (Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria-SEMFyC)*
- *Beatriz Perez Zafrilla (Agencia Española de Medicamentos y P.S.)*
- *Alfonso Rodríguez Pascual (Agencia Española de Medicamentos y P.S.)*
- *Cristina Avendaño (Hospital Puerta de Hierro. Madrid)*

ⁱ Primary Care J Clin Psychiatry 2003;5 (4)