

# El tratamiento de la demencia con antipsicóticos atípicos aumenta el riesgo de muerte

Schneider L, et. al. JAMA. 2005 19;294(15):1934-43

## Objetivo

Evaluar la mortalidad en pacientes con demencia tratados con antipsicóticos atípicos.

## Fuente y selección de datos

Fueron buscados hasta abril de 2005 ensayos clínicos controlados y aleatorizados que incluyeran pacientes con demencia tratados con antipsicóticos atípicos comercializados en EEUU (aripirazol, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona) en MEDLINE, la base Cochrane de ensayos controlados, presentaciones en eventos científicos hasta 2004 y en los laboratorios responsables de las drogas.

El efecto se analizó para cada droga individualmente y para el total como grupo, con subanálisis en función de la publicación y del ámbito (ambulatorio vs. internación).

## Resultados principales

De los 513 estudios encontrados, se describen en la tabla los que cumplieron los criterios de inclusión.

Salvo uno, que comparó olanzapina con risperidona, el resto fueron controlados contra placebo y no se encontraron estudios con ziprasidona.

Tabla. Resultados principales.

Droga (Nº de ensayos)	Droga activa Muertes/ "n"	Placebo Muertes/"n"	OR (IC95%)	RR*(IC95%)	NND*(IC95%)
Aripirazol (3)	21/603	6/348	21,73 (0,70-4,30)	1,99 (0,86-4,62)	-
Olanzapina (5)	31/1184	6/478	1,91 (0,79-4,59)	2,31 (1,00-5,35)	-
Quetiapina (3)	21/391	7/246	1,67 (0,70-4,03)	1,86 (0,86-3,93)	-
Risperidona (5)	45/1175	22/779	1,30 (0,76-2,23)	1,35 (0,85-3,93)	-
<b>Total</b>	<b>118/3353 (3,5%)</b>	<b>41/1851 (2,3%)</b>	<b>1,54 (1,06-2,23)</b>	<b>1,65 (1,19-2,29)</b>	<b>100 (50-250)</b>

\*En base a pacientes-año de exposición a drogas o placebo. \*Nº necesario para dañar

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en función del ámbito, la publicación o el abandono. Se observó un mayor riesgo de muerte en los pacientes expuestos a las drogas por breves períodos (8 a 12 semanas) y no hubo heterogeneidad\* entre los resultados de los estudios, lo que sugeriría un fenómeno de clase. La modesta efectividad del tratamiento evidenciada en meta-análisis específicos (número necesario para tratar de 4 a 12 pacientes) hace que la probabilidad ayudar vs. dañar también sea modesta, siendo esperable globalmente una muerte por cada 9 a 25 pacientes beneficiados.

## Conclusiones

Existe un riesgo aumentado de muerte en pacientes con demencia tratados con antipsicóticos atípicos.

Fuente de financiamiento: Alzheimer Disease Center of California y la University of Southern California Alzheimer's Disease Research Center de EE.UU.

## Comentario

En pacientes con demencia, las conductas agresivas, alucinaciones y otros síntomas neuropsiquiátricos son frecuentes y de difícil manejo, con gran impacto sobre los cuidadores.

Desde los '80 se viene señalando el sobreuso de los neurolépticos para el manejo de estos síntomas, pese a ser una indicación fuera de prospecto ("off the label"). Con la aparición de los antipsicóticos atípicos, éstos rápidamente reemplazaron a los típicos por sus supuestos menores efectos secundarios y su mayor eficacia. Sin embargo, no existían ensayos que respaldasen esas percepciones. La evidencia de que aumentarían el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) proveniente de un ensayo clínico controlado con risperidona y olanzapina generó durante 2002 en Canadá un alerta sobre el uso de risperidona en ancianos por parte de las autoridades regulatorias y del laboratorio titular de la patente<sup>1</sup>. En 2003 fue adoptada igual medida por la (Administración de Drogas y Alimentos de EEUU: FDA) y extendida a otros antipsicóticos atípicos en los años siguientes. En abril de 2005 un comunicado alertó sobre el riesgo de aumento de la mortalidad global<sup>2</sup>.

A principios de 2005, investigadores canadienses publicaron una interesante investigación, que a partir de un estudio observacional, evidenciaba que el riesgo de aumento de ACV se encuentra pre-

sente en todos los antipsicóticos, incluidos los típicos<sup>3</sup>.

Este estudio nos alerta sobre la importancia de insistir en la necesidad de realizar ensayos clínicos en poblaciones especiales (ancianos, niños, mujeres y minorías étnicas) ya que su exclusión de los ensayos clínicos las hacen aún más vulnerables; debido a que luego de introducidos los productos en el mercado y ante la falta de evidencia en estos subgrupos, los profesionales de la salud se ven obligados a extrapolar los resultados.

## Conclusiones del comentador

La falta de otros tratamientos farmacológicos validados, no nos deja, en muchos casos, otra opción que medicar a estos pacientes con este grupo de fármacos, aún sabiendo que están "fuera de prospecto" y que condicionan un importante riesgo de muerte. Sin embargo, esta información nos obliga a realizar una evaluación cuidadosa de otras alternativas no farmacológicas, antes de indicarlos y, cuando no quede otra alternativa, a ser muy cautos con la dosis, duración del tratamiento y a la evaluación de otros factores de riesgo.

\* ver glosario

Carlos David Silva [ Médico Psiquiatra. Diplomado en Salud Pública (ESPUBA) Director de Equipo PSY, Adrogué, Buenos Aires. ]

Silva C. Tratamiento de demencia con antipsicóticos atípicos y riesgo de muerte. Evid. act. pract. ambul. 9(1):10.En-Febr.2006. Comentado de: 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(15):1934-43- PMID: 16234500.

## Referencias

1. Health Canada Therapeutic Products Directorate, Risperdal. Carta de Alerta, October 11, 2002. disponible en: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/adv-sories-avis/prof/2002/risperdal\\_hpc-cps\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/adv-sories-avis/prof/2002/risperdal_hpc-cps_e.html). Acceso verificado el 9/12/2005.
2. FDA Public Health Advisory: deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/adv-sory/antipsychotics.htm>. Acceso verificado el 9/12/2005.
3. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. Gill S., Rochon P, Herrmann N y otros. BMJ. 2005 Feb 26;330(7489):445.