



ORIGINAL BREVE

Mortalidad en pacientes con demencia tratados con antipsicóticos atípicos (olanzapina, quetiapina y ziprasidona)

L. Martínez Martínez*, M.R. Olivera Fernández y G. Piñeiro Corrales

Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España

Recibido el 23 de julio de 2008; aceptado el 21 de abril de 2009

PALABRAS CLAVE

Agentes antipsicóticos atípicos;
Quetiapina;
Olanzapina;
Ziprasidona;
Riesgo cardiovascular;
Demencia;
Mortalidad;
Reacciones adversas a medicamentos

Resumen

Introducción: Los antipsicóticos atípicos (AA) quetiapina, olanzapina y ziprasidona se utilizan para el tratamiento de trastornos conductuales asociados a demencia. Esta indicación no figura en su ficha técnica. El objetivo de este estudio es analizar la relación de estos tratamientos con la mortalidad y otros factores.

Método: Estudio retrospectivo desde marzo de 2005 hasta julio de 2007 de los tratamientos de AA solicitados como uso compasivo. Se registraron datos de mortalidad, edad, antecedentes de cardiopatía o de enfermedad cerebrovascular (ECV), duración y tratamiento por paciente.

Resultados: Los pacientes estudiados fueron 289. La mortalidad fue del 31,1%. Se constató mayor mortalidad en los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular y en los que usaron olanzapina. La quetiapina fue el antipsicótico más prescrito.

Conclusiones: La utilización de AA en ancianos puede tener riesgos que superen los beneficios. Cuando se prescriben en pacientes de riesgo deben considerarse las alertas sobre su seguridad y la individualidad de cada paciente. De acuerdo con nuestros datos, la olanzapina parece entrañar un mayor riesgo que la quetiapina y la ziprasidona.

© 2008 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lmarmar1@yahoo.es (L. Martínez Martínez).

KEYWORDS

Atypical antipsychotic agents;
Quetiapine;
Olanzapine;
Ziprasidone;
Cardiovascular risk;
Cognitive defect dementia;
Mortality;
Adverse drug reaction

Mortality in patients with dementia treated with atypical antipsychotics (olanzapine, quetiapine and ziprasidone)**Abstract**

Introduction: The atypical antipsychotics (AA) quetiapine, olanzapine and ziprasidone are used to treat behavioural disorders associated with dementia. This indication does not appear on their technical sheet. The object of this study is to analyse the relationship of these treatments with mortality and other factors.

Method: Retrospective study from March 2005 to July 2007 of AA treatments requested as compassionate use. We collected information on mortality, age, history of heart disease or cerebrovascular disease, and duration and number of concomitant treatments per patient.

Results: 289 patients were studied. Mortality was 31.1%. A higher mortality rate was shown for patients with a history of heart disease and in those who used olanzapine. Quetiapine was the most commonly prescribed antipsychotic drug.

Conclusions: The use of AA in the elderly could have risks that outweigh the benefits. When prescribing these drugs for at-risk patients, one should consider their safety warnings and the individual case of each patient. According to our data, olanzapine seems to be associated with a higher risk than quetiapine and ziprasidone.

© 2008 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los trastornos conductuales y estados psicóticos son frecuentes en pacientes con demencia¹. El tratamiento farmacológico con antipsicóticos suele ser de primera elección para estos trastornos².

Los antipsicóticos atípicos (AA) agrupan a aquellos fármacos que, manifestando propiedades neurolépticas, presentan un perfil de efectos adversos diferente a los antipsicóticos clásicos. Son un grupo heterogéneo de moléculas que tienen en común el bloqueo de los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos en el sistema nervioso central. En este trabajo se estudian los fármacos olanzapina, quetiapina y ziprasidona.

En los últimos años, hemos asistido a una creciente preocupación sobre la seguridad de estos fármacos. En 2004, la Agencia Española de Medicamentos publicó dos alertas advirtiendo de riesgo de muerte relacionada con accidentes cerebrovasculares; esto promovió un mayor control en la prescripción de los AA³. En 2005, la Food and Drug Administration también editó una nota advirtiendo del riesgo de accidentes cerebrovasculares en pacientes de edad avanzada con demencia tratados con estos fármacos⁴. Dicha nota estaba basada en el análisis de 17 ensayos clínicos controlados con placebo realizados en pacientes de edad avanzada con demencia y tratados con antipsicóticos. En 15 de ellos se demostró un incremento de la mortalidad en el grupo de los AA. El análisis de las causas de las muertes evidenció un elevado número de eventos cardíacos. Algunos autores ponen en duda la seguridad a largo plazo de los AA^{5,6}.

Por otra parte, hay que valorar la aportación de estos fármacos al control conductual del paciente considerando la importancia social del problema⁷.

El Ministerio de Sanidad comunicó la obligatoriedad del visado de recetas de AA a pacientes mayores de 75 años en

el año 2005⁸. Se atendió a pacientes en estas circunstancias por el equipo de neurología o psiquiatría de nuestro hospital; dado que a todos ellos se les solicitaba el correspondiente uso compasivo al Ministerio de Sanidad, también eran atendidos en el servicio de farmacia. Se desarrolló un sistema lo más cómodo posible para el médico y para el paciente, sin renunciar a la individualización de cada caso. Consecuentemente, se creó un modelo de informe y de consentimiento informado que minimizase el tiempo necesario para su cumplimentación; también se estableció un circuito que impidiera retrasos en los tratamientos y pérdidas de tiempo a los pacientes o familiares. Desde entonces se han atendido a casi 300 pacientes con demencia y trastornos conductuales asociados y se les ha proporcionado una adecuada atención farmacéutica para minimizar los problemas relacionados con la medicación que pudieran desarrollar.

El objetivo de este estudio es analizar la relación de estos tratamientos con la mortalidad y otros factores como la edad, el sexo, la duración de tratamiento y la presencia de enfermedad cerebrovascular o cardiopatía.

Método**Población de estudio y seguimiento**

Los casos estudiados fueron pacientes con diagnóstico de trastornos conductuales asociado a demencia que fueron tratados con los AA: olanzapina, quetiapina y ziprasidona.

La razón por la que han quedado exentos los demás AA es por no prescribirse en unos casos o por no ser detectados en el servicio de farmacia al no ser necesaria la tramitación del uso compasivo (risperidona tiene aprobada esta indicación).

Tabla 1 Datos de la edad, el sexo y los fallecimientos

Pacientes	289
Distribución por sexo	177 mujeres (61,2%) 112 varones (38,7%)
Rango de edad	52-101 años (media 82,7)
Fallecimientos	Total 90. De éstos, 50 mujeres (55,5%) y 40 varones (44,5%)

Tabla 2 Distribución de pacientes fallecidos por tratamiento

Tratamiento	Muerte		Total
	No	Sí	
Olanzapina	22	21 (48,8%)	43
Quetiapina	134	57 (29,8%)	191
Ziprasidona	43	12 (21,8%)	55
Total	199	90 (31,1%)	289

El período de seguimiento abarcó desde marzo de 2005 hasta julio de 2007. Los datos se extrajeron del historial clínico y de la base datos de farmacia (programa DIPEX).

Debido a que, originariamente, una parte de los pacientes procedían del ámbito extrahospitalario, no se pudo constatar la fecha exacta de comienzo del tratamiento de todos los pacientes registrados durante el año 2005, ya que la mayoría de ellos no presentaba datos en sus historiales clínicos y no había certeza de que hubieran estado anteriormente con el mismo u otro tratamiento. Una gran parte de ellos estaba recibiendo tratamiento y, como consecuencia del cambio en las condiciones de visado de estos fármacos, su seguimiento pasó a realizarse a nivel hospitalario, lo que permitió su detección.

Se clasificaron los pacientes en 3 grupos, dependiendo del tiempo que estuviesen expuestos al tratamiento: grupo 1 con menos de un año de tratamiento, grupo 2 con un año pero menos de 2 y grupo 3 con 2 años o más de tratamiento.

Variables clínicas

Se agruparon datos de mortalidad, edad, sexo, tratamiento prescrito, antecedentes de cardiopatía o de enfermedad cerebrovascular (ECV) y duración del tratamiento.

Para comprobar el posible sesgo al desconocer la fecha de inicio de parte de algunos pacientes, se estableció una variable que separaba a los pacientes en aquellos en los que era imposible establecer la duración exacta del tratamiento y en otros en los que estaba perfectamente identificada la duración del mismo.

Criterios de agrupación: enfermedad cerebrovascular/cardiopatía

Diagnóstico mencionado en la historia clínica, incluido en alguno de los siguientes epígrafes CIE-9 (6.^a ed.)⁹:

- 410-414: cardiopatía isquémica.
- 420-429: otras formas de enfermedad cardíaca.
- 430-438: enfermedad cerebrovascular.

Se estableció como ECV el diagnóstico de uno o más eventos cerebrovasculares, transitorios o definitivos, independientemente de la gravedad o sintomatología clínica que hubiera tenido; pero que haya sido anotado en la historia clínica del paciente o haya una referencia explícita al mismo si es de origen remoto.

Análisis estadístico

Estudio descriptivo

Las variables cualitativas se expresaron con porcentajes y frecuencias absolutas. Las variables numéricas se indicaron mediante la media y la desviación típica, cuando siguieron distribución normal, o con la mediana y el rango intercuartílico si resultaron no gaussianas. Como pruebas de normalidad se empleó la prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors y el de Shapiro-Wilk.

Análisis bivalente

Para evaluar la posible existencia de asociación estadística entre las variables categóricas estudiadas se utilizó la prueba de la χ^2 . Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Los análisis se realizaron con el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS), versión 15.0, en castellano.

Resultados

Se han estudiado los tratamientos de 289 pacientes (tablas 1 y 2).

Aunque se detecta una mayor mortalidad masculina, no se ha encontrado relación significativa entre la mortalidad y el sexo ($p = 0,18$). Tampoco fue hallada relación entre la mortalidad y la edad ($p = 0,21$).

El 10,7% de los pacientes (31) abandonó el tratamiento tras la primera dispensación.

La duración de los tratamientos puede verse en la tabla 3.

De los 289 pacientes estudiados, 43 (14,8%) tenían antecedentes de eventos cerebrovasculares. De los 43 pacientes, 12 (27,9%) murieron.

No se pudo establecer la relación estadística entre haber padecido un ECV y una mayor probabilidad de muerte ($p = 0,620$).

Con antecedentes de cardiopatía se hallaron 90 (31,1%) casos, de los cuales fallecieron 39 (mortalidad: 43,3%).

El análisis estadístico muestra relación significativa entre el padecimiento de cardiopatía y el riesgo de muerte ($p = 0,003$).

Tratamiento antipsicótico y mortalidad

La distribución de pacientes fallecidos por tratamiento se puede ver en la tabla 2.

La mortalidad fue distinta, dependiendo del fármaco utilizado, observándose una mayor mortalidad en los pacientes tratados con olanzapina.

Tabla 3 Duración de los tratamientos y mortalidad

Pacientes	Duración del tratamiento							
	Menor de 1 año		Mayor de 1 año y menor de 2		Mayor de 2 años		Total	
	Total	*	Total	*	Total	*	Total	*
Muerte								
No	70	35	42	17	87	14	199	66
Sí	55	18	21	9	14	3	90	30
Porcentaje	(61)	(60)	(23,4)	(30)	(15,5)	(10)	(100)	
Total	125	53	63	26	101	17	289	96
Mortalidad	44%	34%	33%	34,6%	13,8%	17,6%	31,1%	31,2%

*Excluidos los pacientes con duración de tratamiento incierta.

Para valorar la posible influencia del tratamiento en la mortalidad se compararon los 3 tratamientos entre sí y se realizó un análisis estadístico de los datos. El estudio estadístico de la mortalidad de los pacientes tratados con quetiapina frente a ziprasidona no permite extraer diferencias significativas ($p = 0,243$); sin embargo, se encontraron diferencias entre los tratados con olanzapina frente a quetiapina ($p = 0,017$) y olanzapina frente a ziprasidona ($p = 0,005$), lo que parece indicar una mayor mortalidad cuando se usa olanzapina.

Duración del tratamiento y mortalidad

La mayoría de los pacientes fallecieron en el transcurso del primer año de tratamiento; transcurridos 2 años, la mortalidad disminuyó considerablemente (tabla 3). En los pacientes que no completan los 2 años de terapia, la mortalidad alcanzó sus máximas cifras y se encontró relación estadística ($p < 0,005$), que parece confirmar un mayor riesgo de muerte durante las primeras etapas del tratamiento. El filtrado de los casos para aquellos pacientes que iniciaron el tratamiento en el período estudiado y, por consiguiente, conocemos con precisión su duración ofrece unos resultados similares.

Discusión

Los AA olanzapina, quetiapina y ziprasidona son fármacos utilizados en personas con demencia que desarrollan trastornos de la conducta, psicosis y agresividad.

Nuestros datos sugieren que los trastornos conductuales y psicóticos asociados a demencia son más frecuentes en las mujeres que en los varones, dato que concuerda con el de otras publicaciones¹⁰⁻¹². Sin embargo, hemos constatado una mayor mortalidad masculina.

Los ensayos clínicos que se han realizado en pacientes ancianos con trastornos psicóticos asociados a demencia muestran un incremento de la mortalidad respecto a placebo (el 3,5 frente al 1,5%, respectivamente; $p = 0,024$) y un incremento del riesgo de ACV de casi 3 veces (el 1,3 frente al 0,4%, respectivamente; $p = 0,043$)². Esto originó que, en marzo de 2004, la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios publicase una nota

informativa en la que advertía del aumento de mortalidad en pacientes dementes con trastornos psicóticos que consumían olanzapina.

Una tercera parte de nuestros pacientes fallecieron en el período estudiado, sin que exista relación entre mortalidad y edad. Sin embargo, la mayor mortalidad se produjo en el grupo de los tratados con olanzapina, lo que concuerda con la alerta de la Agencia Española del Medicamento.

En el grupo de pacientes con antecedentes de ECV, la mortalidad fue similar a la general.

En los pacientes con cardiopatía, la mortalidad fue superior a la media y la relación fue estadísticamente significativa.

Más del 40% de los pacientes no completaron un año de tratamiento. También resulta significativo que la tasa de abandono nada más iniciar la terapia sea tan elevada (el 11% de los pacientes no volvieron tras la primera dispensación). Las causas precisas no se pueden concluir, pero la defunción es un factor importante, según se deduce del mayor número de fallecimientos en las primeras etapas de tratamiento.

En un estudio realizado por Gill et al⁶, se evidenció que el uso de AA se asoció a un significativo incremento en la mortalidad en pacientes ancianos con demencia y que este riesgo era evidente después de un mes y persistía durante 6 meses. En otro estudio realizado por Wang et al¹³ se encontró un mayor riesgo de defunción en los 180 primeros días. Es decir, el riesgo de muerte asociada al uso de antipsicóticos se desarrolla rápidamente y puede persistir hasta 6 meses. En este sentido, nuestro estudio también sugiere que la mortalidad es mayor en pacientes tratados durante menos tiempo.

Por otra parte, el modesto número de pacientes estudiados en este trabajo puede dificultar la extracción de conclusiones claras. Además, la imposibilidad de establecer el motivo decisional en cuanto a la elección del AA por parte del facultativo podría ser un elemento de sesgo que influyera en los resultados. Sin embargo, en general podemos concluir que el balance beneficio-riesgo de los fármacos utilizados en los trastornos conductuales puede ser discutible en algunos casos, por lo que sería aconsejable una selección adecuada de los pacientes y el seguimiento de la eficacia y la seguridad de los tratamientos, sobre todo las primeras etapas de tratamiento.

Bibliografía

1. Ballard C, Waite J. Efectividad de los fármacos antipsicóticos atípicos para el tratamiento de la agresividad y la psicosis en la enfermedad de Alzheimer (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://212.169.42.7/newgenClib-Plus/pdf/CD003476.pdf>
2. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha 2004. Diagnóstico y tratamiento de la agitación en ancianos con demencia. [Accedido 7 Jul 2008]. Disponible en: <http://sescam.jccm.es/web/farmacia/guiaspublicaciones/EfectosAdversosAntipsicoticosAtipicos.pdf>
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Alerta: Nuevos datos de seguridad sobre los antipsicóticos olanzapina y risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia. [Accedido 20 Mayo 2008]. Disponible en: www.agemed.es
4. US Food and Drug Administration. 5 FDA Public Health Advisory: deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances. [Accedido 20 Mayo 2008]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm>
5. SACYLITE. Boletín de información terapéutica de Castilla y León, 2006, n.º1. Tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia. [Accedido 7 Jul 2008]. Disponible en: www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/sanidad/tkContent?pgsed=1211288963039&idContent=34638&locale=es_ES&textOnly=false
6. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med*. 2007;146:775-86.
7. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia. *JAMA*. 2005;294:1934-43.
8. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Resolución por la que se establecen las condiciones específicas de prescripción y dispensación en el ámbito del SNS para los fármacos incluidos en el grupo de antipsicóticos atípicos. [Accedido 7 Jul 2008]. Disponible en: <http://www.msc.es/gabinetePrensa/notaPrensa/desarrolloNotaPrensa.jsp?id=228>
9. Ministerio de Sanidad y Consumo. Clasificación Internacional de Enfermedades, 9.ª revisión, modificación clínica. 6.ª ed. [Accedido 7 Jul 2008]. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/clasifEnferm/home.htm>
10. Carracedo E. Estudio sobre la utilización de antipsicóticos atípicos en población anciana. *Farmacia Atención Primaria*. 2006;4:110-5.
11. Barnes LL, Wilson RS, Bienios JL, Schneider JA, Evans DA, Bennett DA. Sex differences in the clinical manifestations of Alzheimer disease pathology. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62:685-91.
12. Barranco-Quintana JL, Allam MF, Del Castillo AS, Navajas RF. Factores de riesgo para la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*. 2005;40:613-8.
13. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med*. 2005;353:2335-41.