

ANTIPSIKÓTICOS ATÍPICOS

INTRODUCCIÓN

El uso de los antipsicóticos está indicado preferentemente en la esquizofrenia o en el tratamiento de los síntomas psicopatológicos y de conducta (agresividad, agitación, psicosis) en pacientes con demencia (SPCD)¹.

Los antipsicóticos de primera generación o típicos ejercen su efecto mediante el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 que también es responsable de la aparición de síntomas extrapiramidales. Los antipsicóticos de segunda generación o atípicos (AA), llamados así por su mecanismo de acción, presentan una menor actividad sobre los receptores D2 y actúan como antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5HT2A.

En los últimos años existe una tendencia hacia un mayor uso de los AA, especialmente risperidona, olanzapina y quetiapina, basándose en sus aparentes ventajas en cuanto a eficacia y perfil de efectos adversos. Sin embargo, estos argumentos teóricos entran en disonancia con varios estudios que señalan que no son mejor tolerados que los típicos^{2,3}.

EFICACIA

En la esquizofrenia, dos metaanálisis^{2,3} muestran que la eficacia de los AA no es superior a la de los de primera generación, excepto para la clozapina, que es eficaz en pacientes resistentes a otros antipsicóticos⁴ y cuyo uso se debe reservar para esta indicación por sus graves efectos hematológicos (requiere controles hematológicos estrictos).

En el tratamiento de los SPCD, los AA no han sido superiores al haloperidol y en algunos ensayos clínicos ni a placebo⁵⁻⁷. Una reciente revisión de la Cochrane⁸ sugiere que la risperidona y la olanzapina presentan una moderada eficacia para reducir la agresividad en los pacientes con demencia, pero que debido al aumento significativo de eventos cardiovasculares no deberían usarse de forma sistemática para dichos pacientes (de los AA, la risperidona es el único aceptado en el SPCD en pacientes con demencia y en periodos menores de 6 semanas. El resto no tienen esta indicación en ficha técnica por su desfavorable relación riesgo-beneficio o ausencia de evidencias sobre su eficacia).

SEGURIDAD

Los metaanálisis que comparan dosis bajas de antipsicóticos típicos con AA no objetivaron una mejor tolerabilidad y si una ausencia de diferencia de efectos extrapiramidales. Tratamientos con AA de 6 a 12 semanas se asocian con frecuencia a efectos extrapiramidales (20%), somnolencia y dificultad para caminar.

Los AA presentan efectos adversos como trastornos metabólicos (aumento de peso, hiperglucemia) y cardiovasculares (prolongación del intervalo QT, accidentes cerebrovasculares) y pueden llevar a largo plazo consecuencias sanitarias como la diabetes o cardiopatía isquémica⁹⁻¹⁵, por lo que se recomienda realizar previamente y durante el tratamiento con AA controles clínicos (peso, presión arterial) y analíticos (glucemia y perfil lipídico) que deben repetirse mientras dure el tratamiento.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios alertó, en dos notas informativas (2004/03 de 9 de marzo y 2004/04 de 10 de mayo) sobre los problemas de seguridad detectados en los antipsicóticos olanzapina y risperidona. En ellas se señalaba un incremento de la mortalidad frente a placebo, así como un aumento del riesgo de accidentes cerebrovasculares en pacientes ancianos, mayores de 75 años, con trastornos psicóticos y/o de conducta asociados a demencia. Consecuencia de ello se instauró el visado de estos fármacos en pacientes mayores. Por otro lado, un metaanálisis sobre los AA para los síntomas conductuales de los pacientes con demencia, realizado por la FDA con datos no publicados mostró un aumento significativo de la mortalidad, aunque dicha mortalidad también puede estar aumentada con los antipsicóticos de primera generación¹⁶.

SITUACIÓN ACTUAL

En nuestra Comunidad, la prescripción de antipsicóticos de primera generación permanece estable. Sin embargo en los dos últimos años se ha producido un incremento de AA de aproximadamente 36.000 envases/año, de los cuales 29.000 no son risperidona, (único AA aceptado en el SPCD en pacientes con demencia y en periodos menores de 6 semanas)¹. Según estas cifras, o nos enfrentamos a una epidemia de esquizofrenia (lo

cual sabemos que no es cierto) o se está indicando en situaciones no autorizadas en la ficha técnica, como la agitación en la demencia.

En el periodo abril 2010-marzo 2011, el importe total de los antipsicóticos en nuestra Comunidad fue superior a 29,5 millones de euros, con un aumento de 1.778.993,6 € respecto al mismo periodo del año anterior. Si analizamos las moléculas responsables de ese gasto observamos que el 73% corresponde a las tres siguientes: Risperidona (35.4%), Olanzapina (24.7%) y Quetiapina (12.9%). La importancia de la prescripción por principio activo en este campo es de vital importancia, pues con estas tres moléculas se podría producir un ahorro superior a 4,5 millones de euros/año.

Por último y con respecto a la risperidona, destaca el hecho que desde la aparición del genérico se produce un estancamiento en su prescripción, pero a la vez aumenta la paliperidona (no es más eficaz ni segura), y la presentación consta (inyectable), hasta el punto que esta última ha superado la prescripción oral (51.074 envases inyectables frente a 48.755 envases orales en 2010, que ha supuesto un gasto de 8,5 millones de euros frente a 2 millones). La formulación inyectable solo se encuentra indicada para pacientes con esquizofrenia que estén estabilizados, y no ha demostrado ser superior en eficacia al tratamiento oral en pacientes con esquizofrenia¹⁷, asociándose a un aumento de los efectos extrapiramidales.

RECOMENDACIONES

1. Se aconseja iniciar los tratamientos con antipsicóticos de primera generación, y reservar los atípicos cuando no hay respuesta a éstos o bien desarrollen cuadros extrapiramidales.
2. En pacientes con riesgo de trastornos metabólicos o cardiovasculares se recomienda el uso de antipsicóticos de primera generación.
3. La eficacia de los antipsicóticos de primera generación y de los atípicos es prácticamente la misma pero hay variabilidad de respuesta y efectos adversos.
4. Debemos de ser extremadamente cuidadosos a la hora de la prescripción en paciente ancianos con demencia y utilizarlos el menor tiempo posible (máximo seis semanas según ficha técnica) para evitar efectos extrapiramidales, metabólicos y cardiovasculares. En estos pacientes usar solo los antipsicóticos típicos o la risperidona.
5. Se recomienda, en todos los casos, prescribir por principio activo, que permite pagar el menor precio posible por cada molécula.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fichas técnicas de los fármacos. Disponibles en URL: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
2. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*. 2000; 321 : 1371-6
3. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1581-1589
4. Kumra S, Kranzler H, Gerbino-Rosen G, Kester HM, De Thomas C, Kafantaris V, et-al. Clozapine and "high-dose" olanzapine in refractory early-onset schizophrenia: a 12-week randomized and double-blind comparison. *Biol Psychiatry*. 2008; 63:524-9.
5. Lee P, Gill G, Freedman M, Bronskill S, Hillmer M, Rochon P. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ*. 2004;329:75-8
6. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. *JAMA* 2005; 293: 596-608.
7. Carson S, McDonagh MS, Peterson K. A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioural symptom of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 354-361.
8. 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: , 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
9. Allison D, Casey D. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. *J Clin Psychiatric*. 2001;62 (Suppl 7):22-31.
10. Sussman N. Review of atypical antipsychotic and weight gain. *J Clin Psychiatric*. 2001;62 (Suppl 23):5-12.
11. Allison D, Mentore J, Heo M, Chandler L, Cappelleri J, Infante M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1686-96.
12. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*. 2004; 27:596-601.
13. 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.
14. Sikich L, Frazier JA, McClellan J, Findling RL, Vitiello B, Ritz L, et-al. Double-blind comparison of first- and second-generation antipsychotics in early-onset schizophrenia and schizo-affective disorder: findings from the treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS) study. *Am J Psychiatry*. 2008; 165:1420-31.
15. Tyrer P, Kendall T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy. *Lancet*. 2009; 373:4-5.
16. FDA. Public Health Advisory: Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances. Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/PublicHealthAdvisories/UCM053171>
17. Robert A. Rosenheck, M.D., John H. Krystal, M.D., Robert Lew, Ph.D., Paul G. Long-Acting Risperidone and Oral Antipsychotics in Unstable Schizophrenia *N Engl J Med* 2011; 364:842-851.

AUTORES: García Oliva A (Farmacéutica. Dirección de Área de Salud de GC), López Navarro A (Farmacéutica. Servicio de Farmacia GAPGC), Martín Torres M (Farmacéutica. Servicio de Farmacia GAPGC), Luján García G (Farmacéutica. DGF), Olmo Quintana V (Farmacéutico. Servicio de Farmacia GAPGC), de la Nuez Castro A (Farmacéutico. Servicio de Farmacia GAPGC)

Edita: Dirección General de Farmacia del Servicio Canario de Salud / SERVICIO CANARIO DE SALUD.

ISSN: 1889-0989.

Depósito Legal: GC 1103-2008

Pueden solicitar el envío electrónico de los infarmas remitiendo un correo a jagubau@gobiernodecanarias.org