



agencia española
de medicamentos
y productos sanitarios



MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO
REGISTRO AUXILIAR
AGENCIA E. DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS
SANITARIOS
SALIDA
N. de Registro: 39262 / RG 59768
Fecha: 28/11/2008 09:10:44

COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Ref: 2008/19
28 de noviembre de 2008

NOTA INFORMATIVA

ANTIPSIKÓTICOS CLÁSICOS Y AUMENTO DE MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS CON DEMENCIA

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desea informar a los profesionales sanitarios sobre las conclusiones de la evaluación llevada a cabo recientemente sobre el riesgo de mortalidad asociado al uso de antipsicóticos clásicos en pacientes ancianos con demencia.

Dicha evaluación se ha realizado por las Agencias Regulatoras de Medicamentos europeas en el ámbito del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Las conclusiones del CHMP son consistentes con las del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la AEMPS.

El CHMP ha concluido que existe un aumento del riesgo de mortalidad asociado al uso de antipsicóticos clásicos (o de primera generación) cuando se utilizan en pacientes ancianos con demencia. No obstante, no puede llegarse en este momento a una conclusión firme sobre la magnitud de este riesgo, si es superior a lo observado con antipsicóticos atípicos (o de segunda generación) o bien si éste es diferente de unos antipsicóticos a otros dentro de la misma clase farmacológica.

AUMENTO DE MORTALIDAD

Antecedentes:

En el año 2004 datos procedentes de ensayos clínicos mostraron un incremento de riesgo de accidente cerebrovascular para los antipsicóticos atípicos olanzapina y risperidona y un aumento de mortalidad para olanzapina en pacientes ancianos con demencia (ver notas informativas de la AEMPS)¹.

Posteriormente en el año 2005, un metaanálisis de 17 ensayos clínicos con antipsicóticos atípicos realizado por la FDA mostró un aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con demencia que recibían antipsicóticos atípicos para el tratamiento de los síntomas psicóticos o alteraciones del comportamiento. Los resultados de esta revisión mostraban un incremento de la mortalidad de 1,6-1,7 veces respecto a placebo², fundamentalmente relacionada con acontecimientos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciones (fundamentalmente neumonía).

Los datos disponibles respecto a antipsicóticos clásicos eran muy limitados y no podía establecerse una conclusión a este respecto.

CORREO ELECTRÓNICO

fvigilancia@agemed.es

Parque Empresarial "Las Mercedes"
C/Campezo nº 1 Edif. 8-3ª
28022 MADRID
TEL: 91 822 53 30 y 31
FAX: 91 822 53 36



Posteriormente a 2005 se han publicado diversos estudios observacionales, algunos de los cuales, con las limitaciones inherentes a este tipo de estudios, mostraban un incremento de mortalidad en este grupo de población asociado también a antipsicóticos clásicos.

Estudios recientemente publicados:

En 2007 se han publicado dos estudios de cohortes realizados en Canadá, incluyendo un número elevado de pacientes y un diseño adecuado que ha motivado la revisión de toda la información disponible a este respecto por las agencias reguladoras europeas.

- El estudio de Schneeweiss et al³, realizado con diversas bases de datos de British Columbia enlazadas, incluyó 37.241 pacientes, de los cuales 12.882 recibieron tratamiento con antipsicóticos clásicos y 24.359 con antipsicóticos atípicos. En este estudio se analizó la mortalidad global en ambos grupos de tratamiento, ajustándose los resultados por distintas variables que se consideraron potenciales factores de confusión (características sociodemográficas, comorbilidad, patología psiquiátrica y uso de medicamentos anticolinérgicos, entre otros).

Los resultados de este estudio indican un aumento de mortalidad para los antipsicóticos clásicos respecto a los antipsicóticos atípicos (razón de tasas no ajustada 1,47; IC 95% 1,39-1,56). En el análisis ajustado, utilizando diferentes métodos, obtuvieron también un aumento de mortalidad estadísticamente significativo para los pacientes tratados con antipsicóticos clásicos respecto a los tratados con los atípicos.

- El estudio publicado por Gill et al⁴, utilizando cuatro bases de datos enlazadas de Ontario, analiza el riesgo de muerte en pacientes usuarios de antipsicóticos frente al no uso de antipsicóticos y el de usuarios de antipsicóticos clásicos frente a los de antipsicóticos atípicos. Los pacientes se emparejaron por diferentes variables de confusión y se estratificaron en función de ser residentes en la comunidad o pacientes institucionalizados. Se analizó la mortalidad global en ventanas de exposición de 30, 60, 120 y 180 días después de la primera prescripción de un antipsicótico. Este estudio incluyó 27.259 parejas de pacientes (9100 parejas uso de antipsicóticos atípicos/no uso en la comunidad y 4.036 en pacientes institucionalizados; 6.888 de antipsicóticos clásicos/atípicos en la comunidad, 7.235 de pacientes institucionalizados).

Los resultados indican un aumento de mortalidad para los antipsicóticos atípicos respecto al no uso, tanto en la comunidad como en pacientes institucionalizados a los 30 días [razón de tasas ajustada en la comunidad 1,31 (IC 95% 1,02-1,70), en pacientes institucionalizados 1,55 (IC 95% 1,15-2,07)], manteniéndose el incremento en los demás periodos analizados. Por otra parte los resultados de los antipsicóticos clásicos respecto a los atípicos indican un aumento de mortalidad para los clásicos, tanto en pacientes residentes en la comunidad como en los institucionalizados a los 30 días [razón de tasas ajustada en la comunidad 1,55 (IC 95% 1,19-2,02), en pacientes institucionalizados 1,26 (IC 95% 1,04-1,53), que se mantuvo para el resto de las ventanas de exposición analizadas.

Estos estudios se añaden a otros 10 estudios publicados, 7 de los cuales indicaban un incremento de mortalidad asociado a los antipsicóticos clásicos. En conjunto, los datos y las limitaciones de los estudios no permiten afirmar que los antipsicóticos clásicos tengan un mayor riesgo de muerte que los atípicos. Se puede consultar información más detallada sobre estos estudios en el [informe del CHMP publicado por la EMEA⁵](#) y en [informe de CSMH de la AEMPS⁶](#) adjunto a esta nota informativa en la web de la AEMPS.



OTROS RIESGOS ASOCIADOS AL USO DE ANTIPSICÓTICOS EN PACIENTES CON DEMENCIA

En relación con otros riesgos asociados al uso de antipsicóticos en pacientes con demencia además del aumento de mortalidad, el CSMH de la AEMPS ha evaluado la información disponible, fundamentalmente en relación con trastornos del ritmo cardíaco, trastornos isquémicos cerebrales y síndrome metabólico, concluyendo que no existen diferencias relevantes entre ambos grupos de tratamiento. Pueden consultarse las conclusiones del Comité en el [informe de CSMH](#)⁶ adjunto a esta nota informativa en la web de la AEMPS.

CONCLUSIONES

- **El uso de antipsicóticos clásicos en pacientes ancianos con demencia se asocia con un incremento de mortalidad. No se dispone de datos suficientes para establecer diferencias de riesgo entre antipsicóticos clásicos y atípicos o entre antipsicóticos individuales**
- **Los datos disponibles hasta la fecha no muestran diferencias entre los antipsicóticos clásicos y los atípicos en relación a los trastornos del ritmo o los trastornos isquémicos cerebrales**

La AEMPS dará traslado de esta información a las fichas técnicas de los antipsicóticos, mediante la correspondiente actualización, para la cual indicará a las compañías farmacéuticas la información a incorporar y los plazos para llevar a cabo dicha actualización, e informará a los profesionales sanitarios de los detalles específicos de la nueva información incorporada a las fichas técnicas de estos medicamentos.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al [Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente](#).

EL SUBDIRECTOR GENERAL
DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Fdo: Emilio Vargas Castrillón

Referencias:

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Notas informativas sobre Comunicación de Riesgos para Profesionales Sanitarios. Notas Informativas [2004-3](#) y [2004-4](#). Disponibles en : www.agemed.es
2. FDA Public Health Advisory. Deaths with Antipsychotics in Elderly Patients with Behavioral Disturbances. Disponible en <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/antipsychotics.htm>.
3. Schneeweiss S., et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ* 2007;176(5):627-32
4. Gill S et al. Antipsychotic Drug Use and Mortality in Older Adults with Dementia. *Ann Intern Med.* 2007;146:775-786.
5. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report on conventional antipsychotics 20 November 2008 (EMA/CHMP/590557/2008). Disponible en: www.europa.eu
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Revisión de la seguridad de los antipsicóticos en el tratamiento de los síntomas psicóticos asociados a demencia. Disponible en www.agemed.es.