

## Antipsicóticos en demencia: el eterno problema de qué o cuándo

En los últimos años, la utilización de antipsicóticos para el tratamiento de las alteraciones psicológicas y de comportamiento de los pacientes ancianos con demencia, ha experimentado un crecimiento considerable, tanto en España como en los países de nuestro entorno. La aparición y empleo generalizado de los antipsicóticos atípicos, en ocasiones en indicaciones no autorizadas (recordamos que solo risperidona tiene autorizada esta indicación en España), son dos factores esenciales a la hora de explicar este escenario.

A pesar de que, en general, los antipsicóticos atípicos cuentan con más evidencias que los antipsicóticos clásicos (haloperidol o clorpromacina), su efectividad en los ensayos clínicos ha resultado ser más modesta y sus efectos adversos más graves que lo que inicialmente se suponía<sup>1,2</sup>.

Precisamente estas nuevas evidencias, junto con la sospecha de una posible prescripción inadecuada en pacientes ancianos, motivó que la AGEMED fijara, a partir del 1 de febrero de 2005, una autorización previa para su dispensación (visado) a pacientes mayores de 75 años. Un condicionante que en su día fue motivo de polémica; frente a los trastornos motores extrapiramidales o la sedación excesiva de los tradicionales, los defensores de los antipsicóticos atípicos destacaban su mejor perfil terapéutico en síntomas cognitivos y depresivos y menor número de efectos adversos<sup>3</sup>.

Sin embargo, el beneficio para los pacientes y en qué medida este justifica los posibles efectos adversos, sigue siendo un tema controvertido, como lo demuestra el interés que ha despertado en la opinión pública, especialmente en el Reino Unido<sup>4</sup>.

Recientemente, se han publicado en *Arch Intern Med*<sup>5</sup>, los resultados de un estudio realizado por el por el Instituto de Ciencias Clínicas Evaluativas de Canadá (ICES), según el cual el riesgo de que un anciano con demencia sufra un acontecimiento adverso grave se multiplica por más de 3 cuando se trata con fármacos antipsicóticos.

El estudio observacional retrospectivo se llevó a cabo en una cohorte de 20.682 residentes ambulatorios de Ontario y 20.559 institucionalizados, mayores de 66 años y diagnosticados de demencia. La variable de exposición analizada fue el tratamiento con fármacos antipsicóticos típicos o atípicos, y el evento a valorar fue cualquier acontecimiento adverso grave que ocasionara hospitalización o muerte del paciente durante los 30 primeros días de tratamiento.

Los pacientes tratados con antipsicóticos típicos o atípicos, presentaron más riesgo (OR 3,8 [IC95% 3,31-4,39] y 3,2 [IC95% 2,77-3,68] respectivamente) que los no tratados. Las cifras son semejantes, aunque ligeramente menores, en pacientes institucionalizados que en ambulatorios.

Los autores destacan la importancia de utilizar con precaución los antipsicóticos en esta población, incluso cuando se prescriben para periodos de tiempo breves.

La FDA<sup>6</sup> ha emitido simultáneamente este mismo mes de junio una alerta relacionada con el uso de estos fármacos en ancianos.

Anteriormente la FDA ya había informado a sus profesionales sobre el incremento de riesgo de mortalidad en pacientes con psicosis relacionada con la demencia que tomaban antipsicóticos atípicos<sup>7</sup>, lo que supuso la incorporación de un *Black-Box* en el etiquetado de estos medicamentos.

Al parecer, la revisión de dos grandes estudios epidemiológicos observacionales<sup>8,9</sup> (entre los que se encuentra el estudio publicado de la misma cohorte seguida por el ICES pero con datos de hace un año, resumido en su día y disponible en [www.hemosleido.es](http://www.hemosleido.es)), apuntan igualmente a que este riesgo también se asociaría con el empleo de antipsicóticos convencionales.

Según la FDA, las limitaciones metodológicas de los estudios no permiten concluir si el riesgo es o no mayor con los típicos que con los atípicos, pero lo que sí determina es que los antipsicóticos típicos también comparten lo que ya se venía observando en pacientes ancianos tratados con atípicos. Los datos del ICES más recientes refuerzan la alerta de la FDA.

Es por ello que ahora en EEUU todos los antipsicóticos llevarán incorporado un *Black-Box Warning*.

1. 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. [AGEMED nota informativa 2004/03. 9 de marzo de 2004.](#)
2. Risperidona: riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia. Restricción de las condiciones de uso. [AGEMED nota informativa 2004/04. 10 de Mayo 2004.](#)
3. Informe de la SEGG sobre el visado de inspección previo a la dispensación de antipsicóticos atípicos en mayores de 75 años. [Grupo de Demencias de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología. 2005](#)
4. Always a last resort. Inquiry into the prescription of antipsychotic drugs to people with dementia living in care homes. [All-Party Parliamentary Group on Dementia. Abril 2008.](#)
5. Rochon PA et al. Antipsychotic therapy and short-term serious event in older adults with dementia. [Arch Intern Med. 2008;168\(10\):1090-6](#)
6. FDA is notifying healthcare professionals that both conventional and atypical antipsychotics are associated with an increased risk of mortality in elderly patients treated for dementia-related psychosis. [FDA. Alert \[6/16/2008\]](#)
7. Atypical Antipsychotic. [FDA. Drugs Information. \[6/09/2006\]](#)
8. Schneeweiss et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. [CMAJ, 2007;176\(5\):627-32.](#)
9. Gill et al. Antipsychotic Drug Use and Mortality in Older Adults with Dementia. [Ann Intern Med 2007;146\(11\):775-86.](#)

## Estudio AVOID: protección renal con aliskiren y losartan en DM2 y nefropatía

El papel renoprotector de los agentes bloqueantes del sistema renina-angiotensina (IECAs y ARA-II) tiene la contrapartida de un incremento de la actividad de la renina cuando se utilizan durante un período prolongado. La hipótesis a demostrar es si la combinación de un IECA o un ARA-II con un agente inhibidor de la renina puede preservar mejor la función renal a largo plazo.

El Aliskiren es un inhibidor de la renina por vía oral que ha sido aprobado por la EMEA para el tratamiento de la hipertensión arterial esencial. En España está pendiente de fijación de las condiciones de precio y financiación.

El estudio AVOID<sup>1</sup> (Aliskiren in the eValuation of prOteinuria In Diabetes), publicado en *N Engl J Med*<sup>1</sup>, es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego sobre el efecto protector renal de una combinación de aliskiren con losartan frente a losartan sólo (grupo control) en pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo II y nefropatía.

El estudio se inicia con una fase abierta de 3 meses en la que se incluyen 805 pacientes a los que se retiran los medicamentos que bloquean el sistema renina-angiotensina y se inicia el tratamiento con losartán 100 mg/día. Tras ese período se excluyen 206 pacientes (25,6%) y finalmente se realiza la asignación aleatoria de los 599 restantes en dos grupos. Un grupo recibe además aliskiren (150 mg/día durante 3 meses y 300 mg/día durante otros 3 meses) y al otro grupo se le añade placebo durante los 6 meses (grupo control).

El objetivo principal del estudio fue la reducción del cociente albúmina/creatinina a los 6 meses. No hubo diferencias significativas de tensión arterial entre los dos grupos pero sí en los indicadores de función renal: se redujo en un 20 % el índice albúmina/creatinina en el grupo aliskiren (300 mg) + losartán 100

mg frente al grupo control con losartán 100 mg (IC95%: 9 a 30;  $p < 0,001$ ) a los 6 meses. Al final del mismo período también hubo una menor reducción del filtrado glomerular en el grupo con aliskiren pero no fue significativa: 2,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC95%: 1,1 a 3,7) frente a 3,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (IC95%: 2,5 a 5,1) en el grupo control ( $p = 0,07$ ). Aunque globalmente no hubo diferencias de efectos adversos entre ambos grupos (66,8% vs. 67,1%), sí se apreció una mayor proporción de niveles altos de potasio ( $\geq 6,0$  mmol/L) en el grupo de aliskiren (4,7% vs. 1,7%;  $p = 0,06$ ).

En la discusión (y también en el editorial<sup>2</sup>) se señala la necesidad de realizar estudios de larga duración (> 2 años) para ver si se mantienen los beneficios a largo plazo. En el estudio RENAAL<sup>3</sup>, el losartán a dosis 50-100 mg día redujo la proteinuria un 35% respecto al basal durante un seguimiento medio de 3,4 años. Sin embargo, en el AVOID el grupo control, con losartán 100 mg, no redujo la proteinuria a las 24 semanas.

Otra limitación del ensayo AVOID son las estrictas condiciones de inclusión de pacientes: se excluyeron, entre otros, aquellos pacientes con un filtrado glomerular menor de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, los que tenían una potasemia mayor de 5,1 mmol/L en el momento de la aleatorización, también los que tenían hipertensión grave y finalmente los que presentaron patología cardiovascular mayor en los 6 meses previos.

1. Parking HH et al. Aliskiren Combined with Losartan in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2008; 358:2433-46.

2. Ingelfinger JR. Aliskiren and Dual Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus (editorial). *N Engl J Med* 2008; 358: 2503-5.

3. Brenner BM et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.

## Mucolíticos: UTB ¿ser o no ser?

Durante muchos años, los medicamentos mucolíticos y expectorantes han sido considerados fármacos de utilidad terapéutica baja<sup>1</sup> (UTB) en base a no disponer de evidencia suficiente que demuestre su eficacia clínica. Por ello es justo ahora que se disponen de nuevos datos, se divulguen.

El estudio PEACE<sup>2</sup> publicado en *Lancet*, evalúa el efecto de la carbocisteína en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se trata de un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 709 pacientes con historia de al menos 2 exacerbaciones de EPOC en los últimos 2 años. El objetivo principal fue la tasa anual de exacerbaciones.

Los pacientes tratados con 1500 mg/día de carbocisteína redujeron el número de exacerbaciones por paciente y año, siendo de 1.01 (DS 0.06) para el grupo de carbocisteína y de 1.35 (DS 0.06) para el grupo placebo lo que supone una reducción del 25% (RR 0.75, IC95% 0.62- 0.92).

También se mostraron mejoras en la calidad de vida medidas con el cuestionario de calidad de vida de St. George (SGRQ) de -4.06 puntos en el total (diferencia mínima clínicamente importante: [DMCI](#)) y de -11.34 puntos en el apartado de síntomas.

No hubo mejoras en la función pulmonar con carbocisteína respecto a placebo, lo que sugiere que los beneficios obtenidos no son debidos a un efecto broncodilatador.

El estudio se suma a las evidencias aportadas por la revisión de Poole y Black de la Cochrane<sup>3</sup> sobre mucolíticos en la bronquitis crónica o la EPOC, que concluían que su uso en estas enfermedades se asoció con una reducción pequeña de las exacerbaciones agudas y una reducción algo mayor del número total de días de discapacidad. El beneficio puede ser mayor en los individuos que tienen exacerbaciones frecuentes o prolongadas, o los que sufren ingresos hospitalarios reiterados. Debe considerarse su uso, durante al menos los meses de invierno, en los pacientes con EPOC moderada o grave en los que no están prescritos los corticoides inhalados.

1. Utilidad terapéutica de los medicamentos financiados por el Sistema Nacional de Salud, [INSALUD, Madrid, 2001](#)

2. Zheng JP et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371:2013-8

3. Poole PJ, Black PN. Agentes mucolíticos para la bronquitis crónica o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. [La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 2](#)