

Antipsicóticos atípicos ¿héroes o villanos?

Manuel Teixeira Veríssimo
Hospital de la Universidad de Coimbra

Antipsicóticos (AP) Atípicos.

¿Qué São?

- **Punto de vista farmacológico se puede dividir en:**
 - La serotonina antagonista de la dopamina
 - antagonistas D2 con la disociación rápida
 - D2 agonistas parciales
 - La serotonina agonistas parciales
- **Clínica punto de vista**
 - Son fármacos que tienen propiedades clínicas que son atípicos en relación con AP convencionales:
 - Menos efectos secundarios extrapiramidales
 - Menos sedación
 - Menos efectos adversos en general

Anti-psicóticos atípicos

- Risperidona
 - Olanzapina
 - Quetiapina
 - Ziprasidona
 - Clozapina
 - Aripiprazol
 - Amisulprida
- Primera línea
- 

El uso frecuente en las personas mayores en situaciones de qué?

- **Psicosis**
- **Delirio**
- **Agitación asociada con demencia**
 - eficacia moderada en los síntomas psicóticos de la enfermedad de Alzheimer
 - Parecen más eficaces en pacientes con agitación solamente (sin psicosis)
 - La risperidona, olanzapina y aripiprazol son los que tienen cierta efectividad

La elección de un antipsicótico

- En un punto de vista clínico la elección se hace por el perfil de efectos secundarios más que por su eficacia
- **Dependiendo del paciente**
 - **Quetiapina:** hipotensión ortostática
 - **Olanzapina:** mayor riesgo de obesidad, hiperinsulinemia, hiperlipidemia y diabetes
 - **Ziprasidona:** prolongación del intervalo QT
 - Presentación: net - pacientes incapaces de tragar

Los Antipsicóticos convencionales

Haloperidol
Clorpromazina
Perfenazina



- Los estudios controlados muestran que no son más eficaces que los antipsicóticos atípicos
- Efectos secundarios son más marcados

Los efectos secundarios de los antipsicóticos convencionales

- **Mayor riesgo de:**
 - Extrapiramidales
 - Acatisia
 - Discinesia tardía
 - Síndrome neuroleptico maligno
 - Hiperprolactinemia
 - Prolongamiento espacio QT

En comparación con los AP atípicos



Antipsicóticos atípicos

- **Sustituye los antipsicóticos convencionales en los ancianos con**
 - Psicosis
 - Agitación
 - Agresividad
- **Eficacia similar a los antipsicóticos convencionales**
 - Menores efectos adversos
 - <Efectos extrapiramidales
 - <Sedación

Los efectos adversos de los antipsicóticos atípicos

- Efectos extrapiramidales
- Efectos anticolinérgicos
- Sedación
- Hipotensión postural
- Paso
- Caídas (dosis alta)

- Común a los AP convencionales
- < Intensidad
- En función de:
 - *Drogas*
 - *Dosis*

- Agranulocitosis (quetiapina)
- **Trastornos metabólicos**
- **Los accidentes cerebrovasculares**
- **El aumento de mortalidad**

Más grave

Efectos metabólicos

- El aumento de peso
- La dislipidemia
- La diabetes mellitus

Aumento del riesgo cardiovascular

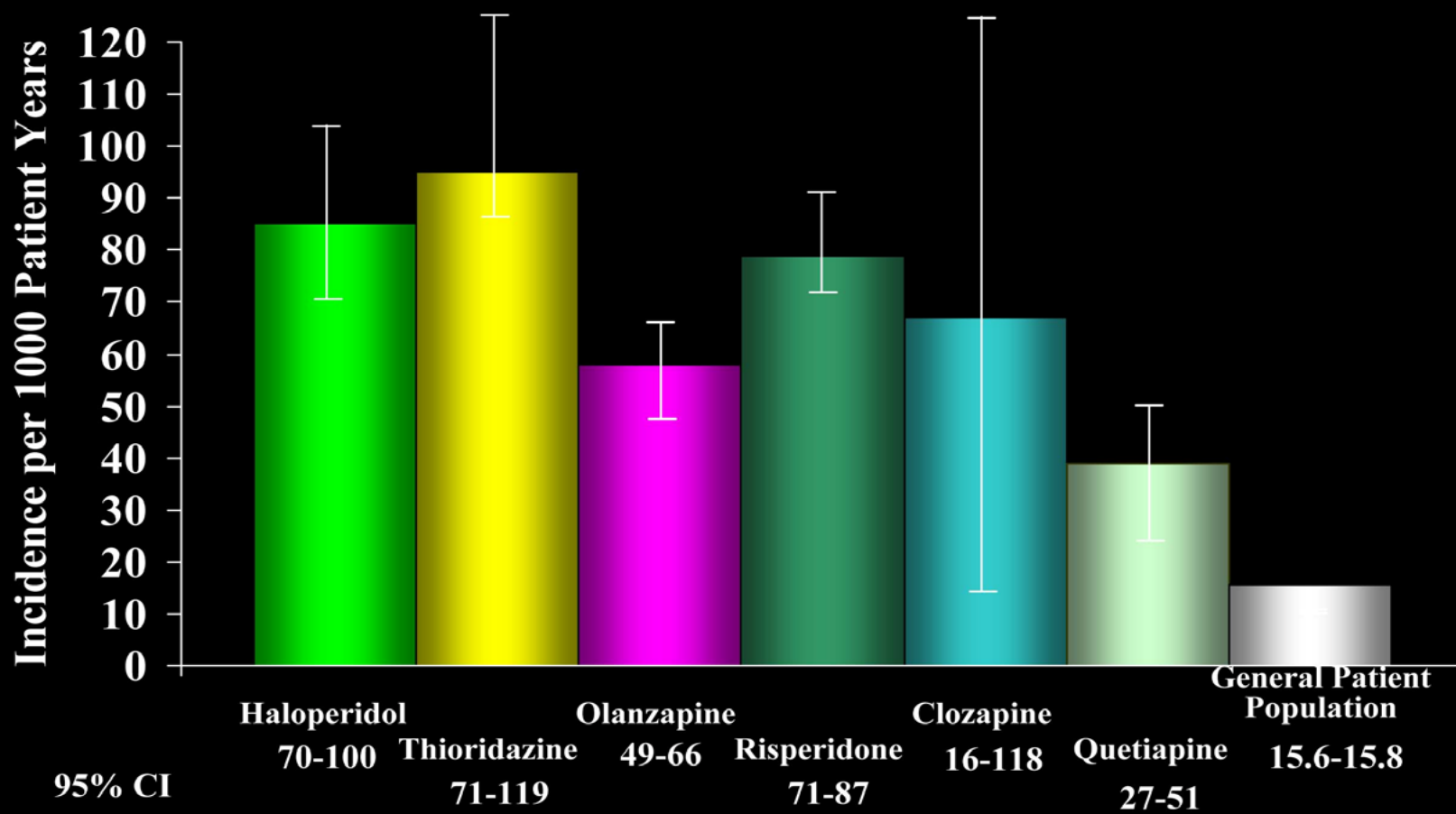
- El infarto de miocardio
- Accidente cerebrovascular
- Isquemia periférica



La diabetes y la AP atípicos

- **Cambios en la glucosa y la diabetes están asociados con:**
 - AP Atípicos
 - AP Convencionales
- **Mecanismo no totalmente conocido**
 - El aumento de peso
 - Mayor resistencia a la insulina
 - Disminución de la capacidad de transporte de la glucosa por el músculo
 - Otros?

Annualized Incidence of New Diagnosis of Diabetes Mellitus in Specific Antipsychotic PCS Treatment Cohorts



Accidentes cerebrovasculares y los antipsicóticos atípicos

- **Inquietantes efectos secundarios en las personas mayores con un aumento de:**
 - Accidente cerebrovascular (ACV)
 - Accidente isquémico transitorio (AIT)
 - La mortalidad cerebrovascular
- Este efecto es transversal a la **risperidona**, **olanzapina**, el **aripiprazol** y la **quetiapina**, aunque hay menos datos sobre el segundo

Accidentes cerebrovasculares y los antipsicóticos atípicos

- **Tasa de eventos cerebrovasculares en un reciente meta-análisis *:**
 - 1,9% en los pacientes ancianos tratados con antipsicóticos atípicos
 - 0,9% en los pacientes ancianos tratados con placebo
- **Los estudios tienen limitaciones**
 - No fueron diseñados para este propósito
 - La gravedad no se evaluó
 - El diagnóstico de los acontecimientos no se confirmó

**Vallyeva E et al. CMAJ.2008; 179: 438-46.*

Cerebrovascular Adverse Events (CVAEs) with Risperidone in Patients with Dementia

Study	Risperidone			Placebo		
	N	Serious* CVAEs	All CVAEs	N	Serious* CVAEs	All CVAEs
Australia ¹	167	6 (3.6%)	15 (9.0%)	170	0 (0%)	3 (1.8%)
Multinational ²	115	4 (3.5%)	9 (7.8%)	114	1 (0.9%)	2 (1.8%)
United States ³	462	2 (0.4%)	5 (1.5%)	163	2 (1.2%)	2 (1.2%)
United States ⁴	235	3 (1.3%)	4 (1.7%)	238	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Belgium ⁴	20	0 (0%)	0 (0%)	19	0 (0%)	0 (0%)
International ⁴	10	0 (0%)	0 (0%)	8	0 (0%)	0 (0%)
Total	1009	15 (1.5%)	33 (3.3%)†	712	4 (0.6%)	8 (1.1%)

*“Serious” events include death, hospitalization, permanent disability, and events judged by the physician to be medically serious. CVAE = cerebrovascular adverse event.

†Significantly different vs placebo.

1. Brodaty, H. et al. J Clin Psychiatry. 2003; 64:134-143. 2. De Deyn PP et al. Neurology. 1999;53:946-955.
3. Katz et al. J Clin Psychiatry. 1999;60:107-115. 4. Data on file, Janssen Pharmaceutica.

Cerebrovascular Adverse Events (CVAEs) with Olanzapine in Patients with Dementia

STUDY	Olanzapine			Placebo		
	N	Serious* CVAEs	All CVAEs	N	Serious* CVAEs	All CVAEs
HGAO	118	0 (0%)	0 (0.0%)	118	1 (0.8%)	1 (0.8%)
HGEU ¹	159	0 (0%)	1 (0.6%)	47	0 (0%)	0 (0%)
HGGU	204	4 (2.0%)	5 (2.5%)	94	0 (0%)	0 (0%)
HGIC	177	4 (2.3%)	5 (2.8%)	90	1 (1.1%)	1 (1.1%)
HGIV ²	520	2 (0.4%)	4 (0.8%)	129	0 (0%)	0 (0%)
Total	1178	10 (0.8%)	15 (1.3%)[†]	478	2 (0.4%)	2 (0.4%)

*“Serious” events include death, hospitalization, permanent disability, and events judged by the physician to be medically serious.

[†](vs placebo) p =.18 Fishers; p=.04 Poisson when controlling for age, type of dementia, and gender.

¹Street et al. Arch Gen Psychiatry 2000;57:968. ²De Dyn et al. Int J Geriatr Psychiatry 2004;19:115.

Woollorton E. CMAJ 2004;170:1395. Cavazzoni P et al. Presentation at NCDEU, June 2004, Phoenix, AZ

Cerebrovascular Adverse Events (CVAEs) with Aripiprazole in Patients with Dementia

STUDY	Aripiprazole		Placebo	
	N	All CVAEs	N	All CVAEs
Trial 1 (Outpt)	105	1 (1.0%)	102	1 (1.0%)
Trial 2 (NH)	130	0 (0%)	121	1 (0.8%)
Trial 3 (NH) [†]	360	7 (1.9%)	120	0 (0%)
Total	595	8 (1.3%)	343	2 (0.6%)

†Dose relationship: ↑dose → ↑risk of CVAEs

Source: Abilify® Package Insert – Revised November 2006

Mecanismos vinculados a los accidentes cerebrovasculares

- **Problemas cardiovasculares**
 - hipotensión ortostática, taquicardia
- **Metabolismo**
 - El aumento de peso, resistencia a la insulina, la dislipidemia
- **Estasis venosa**
- **La disfunción endotelial**
 - Asociadas con hiperprolactinemia
- **El aumento de la agregación de plaquetas y la activación de las vías procoagulantes**
 - Asociada a la sedación y los síntomas extrapiramidales

La mortalidad y los antipsicóticos atípicos

- La muerte súbita de origen cardíaco es otro grave efecto de los antipsicóticos atípicos
- La FDA advirtió que el tratamiento de la psicosis relacionada con demencia con antipsicóticos atípicos se asocia con un mayor riesgo de muerte en ancianos
- Este riesgo, sin embargo, también existe con los antipsicóticos convencionales para el tratamiento

La muerte en los pacientes ancianos con demencia tratados con antipsicóticos atípicos

- 15 de 17 estudios controlados con placebo mostraron:
 - Aumento de la mortalidad en el grupo tratado con antipsicóticos atípicos
- **N = 5106 en materia de:**
 - Risperidona (7 ensayos)
 - La olanzapina (5 ensayos)
 - Aripiprazol (3 ensayos)
 - Quetiapina (2 ensayos)

La muerte en los pacientes ancianos con demencia tratados con antipsicóticos atípicos

- La mortalidad aumentada 1.6 - 1,7 veces en el grupo tratado con antipsicóticos atípicos versus placebo
 - Medicados grupo: 4,5%
 - Placebo: 2,6%
- Antipsicóticos convencionales
 - Asociadas con un mayor riesgo de muerte en comparación con los antipsicóticos atípicos

Riesgo de muerte con los antipsicóticos atípicos en ancianos

- **Meta-análisis mostró que el riesgo no está asociado con:**
 - Tipo de droga
 - Síntomas psicóticos
 - Vivir
 - El grado de déficit cognitivo
- *Schneider LS et al, JAMA 2005;294:1934-43. Wang PS et al. N Engl J Med 2005;352:2335-2341.*

Mecanismos asociados con una mayor mortalidad

- Alteraciones metabólicas
- Arritmias cardíacas
- Neumonía por aspiración
- Accidente cerebrovascular
- El infarto de miocardio

Sin pruebas científicas



What Consumers Need to Know

Atypical Antipsychotics for Dementia-Related Psychosis

Take

- ↑ risk of death
• (~4.5% vs ~2.6%)
- ↑ risk of CVAEs
• (~1.3 to 3.3% vs 0.4 to 1.1%)



Do Not Take

- Poor Outcome
- Functional Impairment
- ↑ likelihood of placement
- Limited alternative treatments



Riesgo-beneficio del uso de antipsicóticos atípicos en ancianos

- **En términos clínicos, la probabilidad de beneficio en comparación con un grave riesgo parece pequeño**
 - **1 muerte cada 9 a 25 pacientes ancianos tratados durante 10-12 semanas. que hayan obtenido el beneficio**
 - **1 muerte cada 100 pacientes ancianos con demencia tratados**

El uso de antipsicóticos atípicos en el anciano

- Rara vez son los medicamentos primera línea para los síntomas psicóticos y conductuales de la demencia
- Pero a veces no hay otras opciones y tenemos que usarlos pero debe ser
 - Eliminado las causas y factores desencadenantes
 - Se utiliza las medidas no farmacológicas
- Debe ser sopesado contra el riesgo / beneficio

Estrategia para el uso de antipsicóticos atípicos

- Dosis más baja posible
- Seguimiento de la eficacia con la dosis inicial de 2-4 semanas
- Aumentar la dosis si es necesario
- Control de los efectos secundarios
- Uso durante el menor tiempo posible
- La elección de antipsicóticos atípicos en función del paciente en cuestión, teniendo en cuenta factores tales como:
 - Los efectos secundarios, las interacciones medicamentosas, el costo, etc.

Conclusiones

- Uso de antipsicóticos atípicos en ancianos es más apropiado que el uso de los antip. convencionales
- La eficacia es similar
- Son mejor tolerados
- La elección del fármaco depende de:
 - La experiencia previa
 - Las condiciones físicas del paciente
 - Medicación concomitante
 - Farmacocinética y Farmacodinamia
 - Factores económicos

Conclusiones

- **La medicación con antipsicóticos atípicos aumenta el riesgo de:**
 - Accidente cerebrovascular
 - Diabetes
 - Muerte



Así que antes de su uso debe ser cuidadosamente evaluado el riesgo / beneficio

Antipsicóticos atípicos

Héroes o Villanos?

Ni héroes ni Villanos

.....pero más vilanos que héroes