

Beneficios y riesgos de los medicamentos

La valoración continua del balance entre el beneficio y el riesgo de los medicamentos que usamos a diario en nuestras consultas no supone un quehacer fácil. La información disponible sobre los efectos adversos de los medicamentos es casi siempre insuficiente, incluso aunque haya pasado tiempo desde su salida al mercado y su libre prescripción. Los datos recogidos en los ensayos clínicos de aprobación revelan diferencias respecto a lo que ocurre con el uso libre (duración del ensayo, selección de edades, evitación de la pluripatología o polimedicación, etc.). La recogida de los efectos adversos observados en la clínica mediante la notificación voluntaria siempre subestima su realidad y el grado de participación entre los médicos prescriptores es baja. Recientemente se han recibido 2 alertas sanitarias por parte de la Agencia Española del Medicamento sobre la utilización de 2 antipsicóticos atípicos (risperidona y olanzapina) en el tratamiento de los trastornos conductuales de los pacientes con demencia^{1,2} o, usando la terminología internacional, síntomas psicológicos y conductuales de las demencias (SCPD). En ellas se recuerda que la olanzapina no ha tenido nunca esta indicación en la ficha técnica, por lo que no debe ser usada, y que la risperidona presenta un riesgo aumentado de aparición de episodios cerebrovasculares. Esta información ha sido ampliamente difundida entre los médicos prescriptores a través de las direcciones generales de farmacia con el objetivo de que reevaluaran los tratamientos que se estuvieran utilizando en estos pacientes. Los SCPD son situaciones comunes que los médicos de familia manejamos y forman parte de nuestra competencia habitual. Se estima que el 80% de los ancianos con demencia presentará estos problemas³. La agitación, la hostilidad verbal y, en algunos casos, la agresividad física no siempre pueden ser controladas con medidas no farmacológicas. A ello debemos añadir las dificultades que estas alteraciones provocan en los cuidadores de los pacientes, tanto en el domicilio habitual como en las instituciones. Desde la aparición de la risperidona, ésta se ha utilizado en dosis bajas para tratar este tipo de síntomas con el objeto de disminuir el impacto de los efectos adversos extrapiramidales de los antipsicóticos convencionales (principalmente haloperidol)⁴.

Las decisiones de la Agencia Española de Medicamentos a raíz de las notificaciones de la European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) se han tomado con la colaboración de representantes de las sociedades españolas de Geriátrica y Gerontología, Neurología y Psiquiatría. No ha habido ninguna participación de los médi-

cos de familia de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC) en dichas decisiones, a pesar de que somos los profesionales que atendemos a un mayor número de este tipo de pacientes. Llama la atención el retraso de las autoridades españolas y europeas en la notificación de la importancia de estos efectos adversos, ya que las autoridades canadienses en octubre de 2002⁵ y la Food and Drug Administration estadounidense en abril de 2003⁶ incluyeron notas de alerta y obligaron al fabricante de risperidona a modificar la ficha técnica e incorporar un aviso que recordada la necesidad de valorar la relación riesgo-beneficio del producto en los pacientes con demencia. Para ello se presentaban los datos de 4 ensayos clínicos con una duración de 4-12 semanas realizados en pacientes con demencia. En ese breve período, la incidencia de episodios en el grupo de intervención excedía claramente a la del grupo placebo. Con los datos disponibles en la nota canadiense hemos calculado un NNH (*number needed to harm*) de 43.

A pesar de estos datos y la notificación realizada, el tema no ha quedado zanjado. La duración de estos ensayos es muy breve y el número de pacientes no muy grande. Por ello, el National Institute of Mental Health está realizando en la actualidad un ensayo (CATIE)⁷ de 36 semanas en pacientes con enfermedad de Alzheimer para valorar la efectividad de distintos antipsicóticos. En este estudio se comparan 3 antipsicóticos atípicos, un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS) y placebo para el tratamiento de las alteraciones conductuales y los síntomas psicológicos de la demencia. Los resultados estarán disponibles en 2006.

El uso de medicamentos siempre genera incertidumbres. Para el manejo farmacológico de los SCPD se utilizan otros fármacos, como los antidepresivos ISRS, los antiiepilépticos y los medicamentos específicos para la enfermedad de Alzheimer, pero los principales medicamentos sintomáticos recomendados son los antipsicóticos y, mayoritariamente, volverá a utilizarse el más consolidado: el haloperidol. Los efectos adversos de este medicamento son bien conocidos, sobre todo sus frecuentes efectos extrapiramidales, dependientes de la dosis y de la duración del tratamiento. En un reciente trabajo⁸ holandés realizado sobre una base de datos de atención primaria se evaluó el riesgo de muerte súbita asociada con antipsicóticos mediante la prolongación del espacio QT. Las personas que estaban usando antipsicóticos para una amplia variedad de indicaciones, incluida la demencia, presentaban una *odds*

ratio (OR) ajustada por diversos factores de confusión para el haloperidol de 7,3 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,8-18,8). Un riesgo muy significativo.

La información sobre efectos adversos no detectados con anterioridad debe ser ágil y dinámica y, desde luego, manifiestamente mejorable. Ante la pregunta de un paciente, la mayoría de los médicos difícilmente podemos cuantificar el riesgo que deben asumir al usar un medicamento. Este tipo de preguntas no es infrecuente. La accesibilidad a bases de datos que contengan información actualizada y de calidad no es viable para la mayoría de los médicos. Pongamos como ejemplo el acceso electrónico al texto más completo sobre efectos adversos de medicamentos: The Martindale. Esta información debería ser accesible en la consulta de un médico del siglo XXI. Iniciativas como la del Gobierno británico para el acceso gratuito a los textos del Clinical Evidence ponen de manifiesto el interés de unas autoridades preocupadas por el gasto farmacéutico y la prescripción de calidad.

Para mejorar la calidad de la prescripción se precisa una información actualizada. Instaurar trabas burocráticas, como el próximo visado de inspección para todos los antipsicóticos atípicos para cualquier indicación, no aportará nada más que incomodidades al paciente y a los médicos. Dicha decisión no contribuye en absoluto al difícil equilibrio científico del beneficio y el riesgo, y sólo descompensa la balanza hacia la desconfianza, el hastío y el desencanto.

V. Baos Vicente

Coordinador del Grupo de Utilización
de Fármacos de la semFYC.

Bibliografía

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. 9 de marzo de 2004. Ref: 2004/3 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: http://www.agemed.es/alertas/seguridad/cont_seguridad.htm
2. Risperidona: riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia. Restricción de las condiciones de uso. 10 de mayo de 2004. Ref: 2004/4 Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: http://www.agemed.es/alertas/seguridad/cont_seguridad.htm
3. Devanand DP, Jacobs DM, Tang MX, et al. The course of psychopathologic features in mild to moderate Alzheimer's disease. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54:257-63.
4. Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ* 2004;329:75 (10 July), doi:10.1136/bmj.38125.465579.55 (published 11 June 2004).
5. Health Canada. Therapeutic Products Directorate. Important Drug Safety Information: risperdal (risperidone) and cerebrovascular adverse events in placebo-controlled dementia trial-Janssen-Ortho Inc. Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/risperdal1_e.html
6. Medwatch. The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program. 2003 Safety Alert- Risperdal (risperidone). Disponible en: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2003/risperdal.htm>
7. Schneider LS, Tariot PN, Lyketsos CG, Dagerman KS, Davis KL, Davis S. National Institute of Mental Health clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE): Alzheimer's disease trial methodology. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001;9:346-60.
8. Straus SMJM, Bleumink GS, Dieleman JP, Van der Lei J, Geert W, Jong T, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Intern Med*. 2004;164:1293-7.