



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Antipsicóticos atípicos y riesgo de insuficiencia renal
aguda en pacientes mayores de 65 años**

Alumno: María de los Ángeles Fernández de Palencia Espinosa

Tutor: Francisco Javier Fernández Sánchez

Curso: 2015-2016

Resumen

Introducción

El uso de antipsicóticos atípicos (AA) en el tratamiento de la agitación y demás síntomas de tipo psicótico en pacientes con demencia y/o edad avanzada es una práctica clínica habitual. Por su mecanismo de acción, los AA se han relacionado con la aparición de distintos efectos adversos, como la insuficiencia renal aguda (IRA), aunque se dispone de escasos datos epidemiológicos.

Objetivos

Determinar el riesgo de ingreso por IRA u otros efectos adversos y la mortalidad por todas las causas asociados al tratamiento de inicio con AA comparado con el no uso.

Material y Métodos

Diseño: Estudio observacional basado en una cohorte poblacional retrospectiva.

Sujetos:

Grupo tratado con AA: pacientes de edad ≥ 65 años que hayan iniciado tratamiento oral con risperidona, quetiapina u olanzapina.

Grupo no tratado comparador: pacientes no tratados con antipsicóticos de características clínicas similares.

Metodología: Se revisarán las historias clínicas para investigar si hubo ingreso hospitalario y/o mortalidad en los 90 días siguientes a la inclusión en el estudio.

Análisis estadístico: Se analizarán descriptivamente las variables demográficas, clínicas y analíticas. Se calculará el riesgo relativo para el ingreso por IRA u otros efectos adversos y la mortalidad por todas las causas. Para identificar las variables demográficas, clínicas y analíticas que se asocian al ingreso hospitalario por IRA se realizará primero un análisis univariante y se calculará la odds ratio y el intervalo de confianza 95%; después se aplicará la regresión logística.

Palabras clave: insuficiencia renal aguda, fármacos antipsicóticos, demencia, anciano, hospitalización.

Abstract

Introduction:

The use of atypical antipsychotics (AA) in the treatment of agitation and other psychotic symptoms in elderly and/or demented patients is a routine clinical practice. Due to its mechanism of action, AA are been related to several adverse effects, such as acute kidney injury (AKI), but epidemiological data are scarce.

Objectives:

To determine the hospitalization risk with AKI or other adverse effects and all-cause mortality associated with use of AA drugs as starting treatment compared with nonuse.

Material and methods:

Design: population-based, retrospective cohort study.

Subjects:

Treated with AA group: patients aged ≥ 65 years who have started treatment with oral risperidone, quetiapine or olanzapine.

Untreated comparison group: antipsychotics untreated patients with similar clinical characteristics.

Methods: To investigate if a hospitalization and/or mortality occurred in the following 90 days to the inclusion study date, clinical records will be reviewed.

Statistical analysis: Demographical, clinical and analytical data will be descriptively analyzed. Relative risk of hospitalization with AKI or other adverse effects and all-cause mortality will be calculated. To investigate demographical, clinical and analytical data that are associated with hospitalization with AKI, in first place an univariate analysis will be performed and odds ratios and 95% confidence interval will be calculated; thereafter, logistic regression will be applied.

Keywords: acute kidney injury, antipsychotic drugs, dementia, aged, hospitalization.

Índice

1. Introducción	5
1.1.- <i>Farmacología de los antipsicóticos típicos y atípicos</i>	5
1.1.1.- <i>Introducción a la fisiopatología psicótica</i>	5
1.1.2.- <i>Clasificación y Mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos</i>	5
1.2.- <i>Indicaciones de los antipsicóticos atípicos</i>	9
1.3.- <i>Efectos adversos de los antipsicóticos atípicos</i>	12
1.4.- <i>Insuficiencia renal aguda: definición, estadificación, causas</i>	13
2. Hipótesis	18
3. Objetivos	18
4. Material y métodos	19
4.1.- <i>Diseño</i>	19
4.2.- <i>Ámbito</i>	19
4.3.- <i>Sujetos</i>	19
4.4.- <i>Cálculo del tamaño de la muestra y periodo de estudio</i>	20
4.5.- <i>Variables</i>	20
4.6.- <i>Análisis estadístico</i>	21
4.7.- <i>Aspectos éticos</i>	22
4.8.- <i>Limitaciones</i>	22
5. Plan de trabajo	23
5.1.- <i>Presupuesto</i>	25
6. Bibliografía	26
Anexo 1. Hoja de recogida de datos.	30
Anexo 2. Estrategia de búsqueda de la bibliografía en Pubmed.	31

1. Introducción

1.1.- Farmacología de los antipsicóticos típicos y atípicos

1.1.1.- Introducción a la fisiopatología psicótica

Los denominados fármacos antipsicóticos constituyen un amplio grupo de moléculas, agrupadas en distintas familias químicas, que se utilizan en el tratamiento de la esquizofrenia y demás trastornos de tipo esquizofrénico, que se caracterizan por presentar distorsiones de la percepción, del pensamiento y de las emociones. En su manifestación se distingue entre los llamados síntomas positivos y negativos, tanto desde el punto de vista de los mecanismos patogenéticos como de la acción terapéutica. La sintomatología positiva se presenta en forma expresiva, con pensamientos delirantes, alucinaciones, desorganización del lenguaje y de la conducta; suele presentar inicio brusco, aunque en la remisión el funcionamiento social suele ser aceptable, son menos claras o manifiestas las alteraciones morfológicas del cerebro y responden relativamente bien a la medicación antipsicótica actual. Los síntomas negativos representan más bien una pérdida o disminución de las funciones normales: pobreza de expresión lingüística, retraimiento y pérdida de la sociabilidad, embotamiento de las emociones y dificultad para extraer satisfacción de situaciones objetivamente agradables. El conjunto de estos síntomas suele ser más resistente al tratamiento. Junto con los síntomas positivos y negativos, se deben considerar los síntomas de carácter cognitivo, como son las alteraciones de ciertas formas de la memoria (en especial la operacional o a corto plazo), de la atención y de la capacidad ejecutiva o planificadora. Estos trastornos pueden influir sobre la capacidad de acción en las tareas de la vida diaria.^{1,2}

1.1.2.- Clasificación y Mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos

En 1952 se descubrieron las propiedades antipsicóticas de la clorpromazina, una fenotiazina con actividad antipsicótica (derivada del antihistamínico prometazina); a ello siguió el desarrollo de numerosas subfamilias de fenotiazinas, de los tioxantenos y de las butirofenonas, entre las que destacó, por su extensísimo uso, el haloperidol. Estos fármacos provocan un síndrome neuroléptico clásico, con retraso psicomotor, neutralidad emocional, indiferencia, reducción de la iniciativa y enlentecimiento del pensamiento. En la actualidad, el término neuroléptico se reserva a los antipsicóticos que inducen efectos extrapiramidales (discinesia tardía, acatisia, parkinsonismo, etc). Todos estos neurolépticos demostraron tener un perfil farmacológico, terapéutico y iatrogénico bastante similar, cuyo mecanismo de acción se centró en la acción bloqueante de los receptores dopaminérgicos D₂, mostrando similar

eficacia clínica en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia y en la prevención de recaídas, aunque todos ellos presentaban graves limitaciones, como un elevado porcentaje de refractariedad (no respuesta o resistencia al tratamiento), mejoran poco o nada los síntomas negativos y provocan frecuentes reacciones extrapiramidales. Todo este conjunto de neurolépticos recibe el nombre de *antipsicóticos típicos*. El descubrimiento de la clozapina marcó una nueva era dando origen a la denominación de *antipsicóticos atípicos*. En su más amplio sentido, son fármacos que poseen una eficacia clínica similar a la de los típicos, pero menor tendencia a provocar reacciones extrapiramidales y a aumentar la secreción de prolactina. En sentido más estricto, deberían ser fármacos que ofrecieran claramente una mayor eficacia antipsicótica, siendo útiles tanto en pacientes resistentes a los antipsicóticos típicos como para mejorar los síntomas negativos y cognitivos. A principios de la década de los 90, se introdujo la risperidona y otros antipsicóticos atípicos, como la quetiapina, olanzapina, sertindol, ziprasidona o aripiprazol.^{1, 2}

Los antipsicóticos comercializados en España, a fecha de abril de 2016 y según la información disponible en el Centro de Información online de Medicamentos (CIMA) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)³, se muestran en la Tabla 1.

Tradicionalmente, la clasificación de los antipsicóticos típicos se ha realizado en base a su estructura química; sin embargo, para los atípicos se recurre a sus propiedades farmacodinámicas, reflejando su afinidad específica por los receptores.⁴

En el presente trabajo se ha recurrido a la clasificación anatómica-terapéutica-química, o clasificación ATC, de la Organización Mundial de la Salud, ya que buscador del CIMA de la AEMPS dispone de este criterio de búsqueda.

En cuanto al mecanismo de acción, los fármacos antipsicóticos se caracterizan por ser poco *limpios*, al actuar sobre receptores de diferentes neurotransmisores (dopaminérgicos, serotoninérgicos, histaminérgicos, alfa-adrenérgicos y muscarínicos), lo que explica tanto sus efectos terapéuticos como adversos, y su aplicación no sólo en la esquizofrenia sino también en otros trastornos mentales con patrón esquizoide. Todos ellos, ya sean típicos o atípicos, presentan afinidad por los receptores D₂; de hecho, la eficacia clínica se asocia con un bloqueo del 60-80% de los receptores D₂ en el cerebro, medido por tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía por emisión de fotón único (SPET).⁴

	Clasificación ATC y denominación		Principio activo
Típicos	N05AA	Fenotiazinas de estructura lateral alifática	Clorpromazina Levomepromazina
	N05AB	Fenotiazinas de estructura piperazínica	Perfenazina Flufenazina
	N05AC	Fenotiazinas de estructura piperidínica	Pericianina
	N05AD	Butirofenonas	Haloperidol Droperidol
	N05AF	Derivados del tioxanteno	Zuclopentixol
	N05AG	Derivados de la difenilbutilpiperidina	Pimozida
Típicos/ atípicos	N05AH	Diazepinas, oxazepinas, tiazepinas y oxepinas	Típicos: clotiapina, loxapina Atípicos: asenapina, clozapina, olanzapina, quetiapina
Atípicos	N05AE	Derivados del indol	Sertindol Ziprasidona
	N05AL	Benzamidas	Amisulprida Sulpirida Tiaprida
	N05AX	Otros antipsicóticos	Aripiprazol Paliperidona Risperidona

Tabla 1. Clasificación de los antipsicóticos comercializados en España. La búsqueda se ha realizado mediante 2 criterios: 1) código ATC hasta el subgrupo químico y 2) marcando la opción Sí en el campo Comercializado.

Entre las teorías de la atipicidad encontramos las siguientes:^{4, 5}

- Preferencia de los atípicos por las vías dopaminérgicas extraestriatales, presentando afinidad por las vías límbicas y corticales (mejora los síntomas positivos) y afectando menos a las vías estriatales (relacionado con los síntomas extrapiramidales).
- Rápida disociación del atípico del receptor dopaminérgico D₂, en comparación con el típico (alrededor de 1 minuto para clozapina o quetiapina *versus* 30 minutos para haloperidol o clorpromazina), evitando que el efecto terapéutico desencadenado al contacto con el receptor se acompañe de efectos extrapiramidales, hiperprolactinemia y empeoramiento de la esfera cognitiva.
- Mayor capacidad de bloqueo de receptores 5HT_{2a} que D₂, lo cual disminuye los síntomas negativos y la frecuencia de extrapiramidalismos. Mediante técnicas de neuroimagen, se ha

observado que para clozapina, la ocupación receptorial estriatal fue superior al 80% para 5HT_{2a} y entre el 20-60% para D₂. Datos similares se han obtenido para risperidona, olanzapina o quetiapina. Al bloquear el receptor 5HT_{2a}, se evita el freno que supone la serotonina permitiendo un incremento de la dopamina en las vías estriatales y mesocorticales, disminuyendo el bloqueo dopaminérgico (mejoran los síntomas negativos y la frecuencia de extrapiramidalismos), pero como la presencia del receptor 5HT_{2a} es reducida en la vía mesolímbica, se respeta la actividad antipsicótica.

- Agonismo parcial D₂, propuesta para el aripiprazol. Actúa como agonista en las vías mesocorticales, deficitarias en dopamina, con lo que mejora los síntomas negativos, mientras que actúa como antagonista competitivo en las áreas estriatal y tuberoinfundibular, donde hay una hiperactividad dopaminérgica, con lo que reduce la incidencia de extrapiramidalismos e hiperprolactinemia.
- Agonismo parcial 5HT_{1a} en las vías dopaminérgicas y/o colinérgicas de la corteza prefrontal, con lo que aumenta la liberación de dopamina (mejora los síntomas negativos) y de acetilcolina.

Además, el bloqueo de receptores muscarínicos se ha relacionado con una reducción de los extrapiramidalismos, aunque se asocia a los efectos adversos propios de los anticolinérgicos (visión borrosa, aumento de presión intraocular, sequedad de boca, taquicardia, estreñimiento, retención urinaria, trastornos cognitivos, etc.) e incrementa los signos deficitarios; el bloqueo de receptores histaminérgicos H₁ se asocia a sedación, efecto positivo ante la agitación, pero conlleva el riesgo de excesiva somnolencia y aumento de peso; y el bloqueo de receptores alfa-adrenérgicos (α_1 y α_2) produce una cierta ansiólisis que puede ser beneficiosa al actuar sobre α_2 , pero que empeora los síntomas negativos sobre α_1 , con somnolencia, taquicardia refleja y ortostatismos entre otros efectos adversos.¹ El bloqueo vegetativo es consecuencia de la acción antagonista sobre receptores alfa-adrenérgicos y muscarínicos, y en relación al tema del presente trabajo, nos centraremos sobre los efectos a nivel de vías urinarias y renales.

En la Figura 1 se representa el perfil receptorial de algunos fármacos antipsicóticos en comparación con el haloperidol.

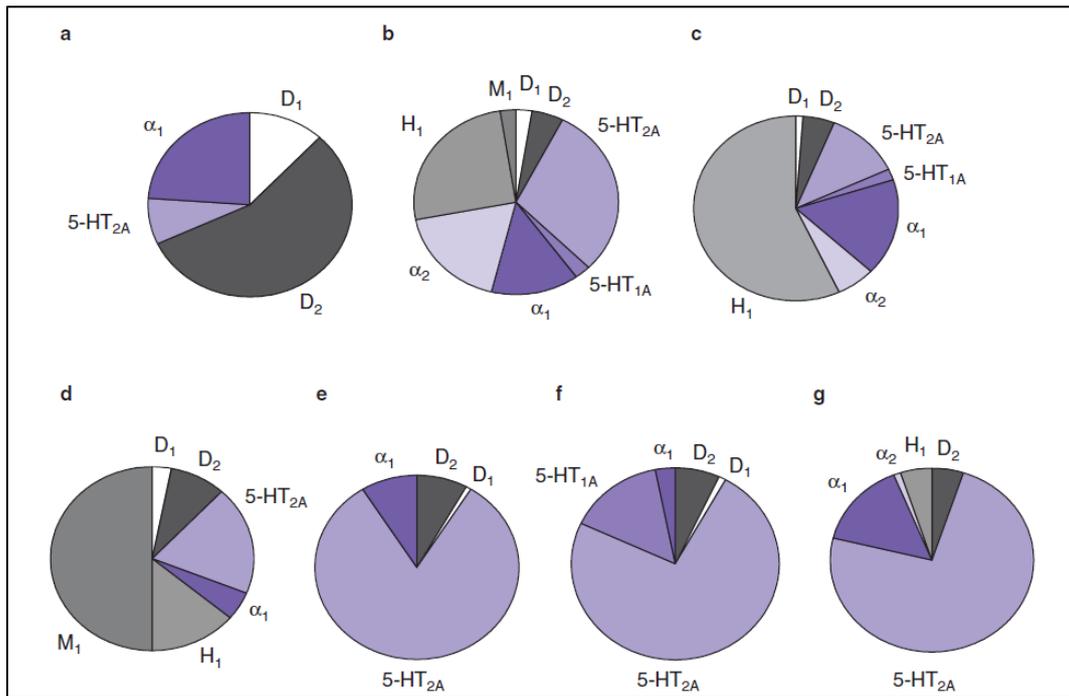


Figura 1. Perfil receptorial de algunos antipsicóticos. Comparación entre (a) haloperidol y los antipsicóticos atípicos (b) clozapina; (c) quetiapina; (d) olanzapina; (e) sertindol; (f) ziprasidona; (g) risperidona. 5-HT = serotonina; D = dopamina; H = histamina; M = muscarínico. Tomado de Gareri et al. 2014.⁶

1.2.- Indicaciones de los antipsicóticos atípicos

Las indicaciones autorizadas en España para los antipsicóticos atípicos que se administran por vía oral se encuentran descritas en la Tabla 2.

Principio activo	Indicaciones autorizadas en ficha técnica ³
Sertindol (Serdolect [®])	Esquizofrenia.
Ziprasidona (Zeldox [®])	Esquizofrenia. Episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada asociados con trastorno bipolar en adultos y en niños \geq de 10 años.
Asenapina (Sycrest [®])	Episodios maníacos de moderados a graves, asociados con el trastorno bipolar I en adultos.
Clozapina (Leponex [®])	Pacientes esquizofrénicos resistentes a tratamiento y pacientes esquizofrénicos que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratables con otros antipsicóticos, incluyendo un antipsicótico atípico. Trastornos psicóticos asociados a la enfermedad de Parkinson.
Olanzapina (Zyprexa [®])	Tratamiento de la esquizofrenia. Tratamiento del episodio maníaco de moderado a grave. Prevención de las recaídas en pacientes que presentan trastorno bipolar que hayan respondido al fármaco durante el episodio maníaco.

Quetiapina (Seroquel®)	Tratamiento de la esquizofrenia. Tratamiento del trastorno bipolar: <ul style="list-style-type: none"> • Episodios maníacos de moderados a graves. • Episodios depresivos mayores. • Prevención de la recurrencia de episodios maníacos o depresivos que previamente han respondido al tratamiento con quetiapina.
Amisulprida (Solian®)	Tratamiento de la esquizofrenia.
Sulpirida (Dogmatil®)	Tratamiento de los trastornos depresivos con síntomas psicóticos en combinación con antidepresivos, y para el tratamiento de otras formas graves de depresión resistentes a los antidepresivos. Tratamiento del vértigo resistente al tratamiento habitual antivertiginoso. Tratamiento de las psicosis agudas y crónicas.
Tiaprida (Tiaprizal®)	Trastornos graves del comportamiento en niños en estado de agitación y agresividad que no respondan al tratamiento de primera línea. Tratamiento en pacientes que no respondan al tratamiento de primera línea en los casos graves de Corea de Huntington.
Aripiprazol (Abilify®)	Tratamiento de la esquizofrenia en adultos y adolescentes \geq de 15 años. Tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y en la prevención de nuevos episodios maníacos en adultos que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol. Tratamiento hasta 12 semanas de los episodios maníacos moderados o severos del trastorno bipolar I en adolescentes \geq de 13 años.
Risperidona (Risperdal®)	Tratamiento de la esquizofrenia. Tratamiento del episodio maníaco de moderado a grave asociado al trastorno bipolar. Tratamiento a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresividad persistente en pacientes con demencia de tipo Alzheimer de moderada a grave. Tratamiento sintomático a corto plazo (hasta 6 semanas) de la agresividad persistente en los trastornos de la conducta en niños \geq de 5 años y adolescentes con un funcionamiento intelectual por debajo de la media o retraso mental, que requieran tratamiento farmacológico.
Paliperidona (Invega®)	Esquizofrenia en adultos y en adolescentes \geq 15 años. Trastorno esquizoafectivo en adultos.

Tabla 2. Indicaciones autorizadas en España para los antipsicóticos atípicos. Se ha tomado la información de la ficha técnica de la marca comercial principal por cada principio activo y en el tratamiento por vía oral.

Sin embargo, los antipsicóticos atípicos se utilizan comúnmente en indicaciones no autorizadas en ficha técnica, tales como agitación en la demencia, ansiedad, el trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de la conducta alimenticia, trastorno de estrés postraumático, insomnio, trastornos de la personalidad, depresión y abuso de sustancias. Por ello, en Estados Unidos, un grupo investigador de la *Agency for Healthcare Research and Quality* llevó a cabo una revisión sistemática sobre la eficacia

y seguridad de los antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina, quetiapina y aripiprazol) cuando se usan en condiciones no autorizadas por la *Food and Drug Administration* (FDA).⁷ En cuanto a las alteraciones de comportamiento asociadas a la demencia en pacientes de edad avanzada, se observaron beneficios pequeños, pero estadísticamente significativos, para el aripiprazol, olanzapina y risperidona. La quetiapina se asoció con beneficios en el tratamiento de trastorno de ansiedad generalizada, y la risperidona se asoció con beneficios en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo; la evidencia no apoya el uso de olanzapina para los trastornos de la conducta alimenticia. El nivel de evidencia del uso de risperidona es confuso respecto a los trastornos de personalidad y moderado para la mejora del trastorno de estrés postraumático. La evidencia no apoya el uso de antipsicóticos atípicos para el abuso de sustancias. En cuanto a la seguridad de estos fármacos, en pacientes de edad avanzada, los eventos adversos incluyen un mayor riesgo de muerte (número necesario para dañar [NNH] = 87), ictus cerebral (NNH = 53 para risperidona), síntomas extrapiramidales (NNH = 10 para olanzapina; NNH = 20 para risperidona), y síntomas del tracto urinario para olanzapina, quetiapina y risperidona (rango NNH = 16-36). Con respecto a estos 2 últimos síntomas, el porcentaje de pacientes de edad avanzada que los sufrieron fue del 8% y 18% respectivamente. En adultos de mediana edad, los eventos adversos incluyeron aumento de peso (en particular con la olanzapina, NNH=3), fatiga, sedación, acatisia (por aripiprazol), y síntomas extrapiramidales.

El uso de los antipsicóticos atípicos en condiciones diferentes a las autorizadas está avalado por multitud de estudios, y diversas instituciones, estatales o independientes, o en el caso de España, las comisiones de Farmacia autonómicas, han elaborado consensos o protocolos de uso de estos fármacos en esas indicaciones. Ejemplos serían el *Consenso sobre las opciones de tratamiento, metodología de los ensayos clínicos y política para el manejo de pacientes ancianos con síntomas de demencia relacionados de agitación severa y agresividad* del Departamento de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Harvard⁸, en el que participaron las principales universidades, la industria farmacéutica, la FDA, los Centros de Servicios Medicare y Medicaid, los National Institutes of Health, representantes de los hogares de ancianos y los representantes de los pacientes con demencia y sus familiares, o el *Protocolo de utilización de los medicamentos antipsicóticos atípicos en condiciones diferentes a las autorizadas en psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia*, elaborado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia.⁹ En el caso particular de España, el uso de estos fármacos fuera de las condiciones incluidas en la ficha técnica está regulado por el Real Decreto 1015/2009, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.¹⁰ El artículo 13 del citado Real Decreto establece que:

1. La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, tendrá carácter excepcional y se limitará a las situaciones en las que se carezca de alternativas terapéuticas autorizadas para un determinado paciente, respetando en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario. El médico responsable del tratamiento deberá justificar convenientemente en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento e informar al paciente de los posibles beneficios y los riesgos potenciales, obteniendo su consentimiento conforme a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre.

2. La AEMPS podrá elaborar recomendaciones de uso cuando pudiera preverse razonablemente un riesgo para los pacientes derivado de la utilización de un medicamento en condiciones no contempladas en la ficha técnica, cuando se trate de medicamentos sometidos a prescripción médica restringida, conforme al Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, o cuando el uso del medicamento en estas condiciones suponga un impacto asistencial relevante.

La utilización de medicamentos autorizados en condiciones diferentes a las establecidas en su ficha técnica, siguiendo las recomendaciones de uso emitidas por la AEMPS, responderá en todo caso a los requisitos establecidos en el apartado anterior.

3. Las recomendaciones que emita la AEMPS se tendrán en cuenta en la elaboración de protocolos terapéuticos asistenciales de los centros sanitarios.

Por tanto, el uso de los antipsicóticos atípicos en indicaciones no autorizadas en ficha técnica, siempre que el médico concluya que no hay otra alternativa, necesita del consentimiento informado del paciente, con independencia de que exista un protocolo terapéutico para su utilización.

1.3.- Efectos adversos de los antipsicóticos atípicos

Como previamente se ha comentado en el apartado 1.1., los fármacos antipsicóticos son poco *limpios*, ya que actúan sobre diversos receptores (dopaminérgicos, serotoninérgicos, histaminérgicos, alfa-adrenérgicos y muscarínicos), lo que explica tanto sus efectos terapéuticos como adversos. Los efectos adversos más comunes asociados con los antipsicóticos atípicos incluyen aumento de peso y efectos metabólicos relacionados, hipotensión, sedación, síntomas anticolinérgicos, hiperprolactinemia, síntomas extrapiramidales, efectos cardiovasculares, cardiomiopatías, cataratas y disfunción sexual.¹

² La frecuencia de aparición y la gravedad de estos efectos adversos varían de un fármaco a otro, y

estas diferencias influyen a la hora de prescribir un determinado fármaco. Los efectos adversos graves son raros, e incluyen discinesia tardía, síndrome neuroléptico maligno, convulsiones, agranulocitosis, reacciones de hipersensibilidad y un aumento del riesgo de mortalidad por todas las causas, en especial en pacientes adultos mayores con psicosis asociada con demencia.¹¹⁻¹³

El bloqueo de los receptores muscarínicos, en particular a nivel periférico, provoca síntomas como sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria, obstrucción intestinal, midriasis, visión borrosa, aumento de la frecuencia cardíaca y disminución de la sudoración.¹²

En una revisión sobre los efectos adversos de los antipsicóticos atípicos en pacientes de edad avanzada, realizada por el Departamento de Medicina Experimental y Clínica de la Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad de Catanzaro (Italia),⁶ concluyen que:

- Los atípicos, debido a su perfil receptorial explicado en las teorías de la atipicidad, controlan el déficit cognitivo y reducen los síntomas extrapiramidales, especialmente si existen otras comorbilidades o el paciente está polimedicado.
- Los atípicos, al igual que los típicos, también se han asociado con un aumento del riesgo de muerte, por lo que se recomienda evaluar individualmente el balance riesgo/beneficio en cada paciente y valorar la continuación del tratamiento.
- Los antipsicóticos son indispensables para manejar los síntomas psicóticos, la esquizofrenia, los trastornos esquizoafectivos y de comportamiento en los pacientes demenciados. Las dosis de estos medicamentos deben estar estrictamente individualizadas, y se deben tener en cuenta los cambios en la farmacocinética y la farmacodinámica para evitar la acumulación del fármaco y la aparición efectos adversos. Otra variable importante a considerar es la posibilidad de interacciones entre medicamentos, especialmente si existen otras comorbilidades o el paciente está polimedicado.

1.4.- Insuficiencia renal aguda: definición, estadificación, causas

Según las guías de The National Kidney Foundation,¹⁴ la insuficiencia renal aguda (IRA) es una disminución abrupta de la función renal que incluye, pero no se limita, al fracaso renal agudo (lesión leve o deterioro agudo de la función renal, que se manifiesta por cambios en la diuresis y la bioquímica sanguínea). Es un síndrome clínico amplio que abarca diversas etiologías, incluyendo enfermedades renales específicas (por ejemplo, nefritis intersticial aguda, enfermedad glomerular aguda y vasculitis renal); condiciones no específicas (por ejemplo, isquemia, lesión por nefrotóxicos); o patología

extrarrenal (por ejemplo, azotemia prerrenal o nefropatía obstructiva aguda postrenal). La IRA se define como cualquiera de los siguientes:

- Aumento de la creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL en 48 horas;
- Aumento de la creatinina sérica a 1,5 veces la basal, que se sabe o se sospecha que se ha producido dentro de los 7 días previos;
- Volumen de orina $<0,5$ mL/kg/h durante 6 horas.

La estadificación de la IRA se basa en los criterios descritos en la Tabla 3.

Estadio	Creatinina sérica	Diuresis
1	1,5-1,9 veces la basal o incremento $\geq 0,3$ mg/dL	$< 0,5$ mL/kg/h durante 6-12 horas
2	2,0-2,9 veces la basal	$<0,5$ mL/kg/h durante ≥ 12 horas
3	3,0 veces la basal, o incremento $\geq 4,0$ mg/dL, o inicio de terapia renal sustitutiva	$< 0,3$ mL/kg/h durante ≥ 24 horas o anuria durante ≥ 12 horas.

Tabla 3. Criterios para la estadificación de la insuficiencia renal aguda.

Siempre que sea posible, se ha de determinar la causa de la IRA y adoptar el tratamiento adecuado. En concreto, los pacientes con disminución de la perfusión renal, glomerulonefritis aguda, vasculitis, nefritis intersticial, microangiopatía trombótica, y obstrucción del tracto urinario requieren diagnóstico inmediato y la intervención terapéutica específica, además de las recomendaciones generales para el tratamiento de esta condición.

Las causas de la IRA se encuentran a 3 niveles: prerrenal, renal y postrenal. A continuación se describen las causas que actúan en cada nivel:¹⁵

Prerrenal:

- Disminución del volumen intravascular:
 - pérdida de líquido extracelular (quemaduras, diarrea, vómitos, diuréticos, síndrome pierde sal, insuficiencia suprarrenal primaria, hemorragia gastrointestinal).
 - retención de líquido extracelular (pancreatitis, quemaduras, fiebre, lesiones, síndrome nefrótico, malnutrición, hepatopatía avanzada).
- Disminución del gasto cardíaco: infarto agudo de miocardio (IAM), arritmias, cardiopatía isquémica, cardiomiopatías, valvulopatía, HTA, cor pulmonale severo.

- Vasodilatación periférica: fármacos (antihipertensivos), sepsis, varios (insuficiencia adrenocortical, hipermagnesemia, hipercapnia, hipoxia).
- Vasoconstricción renal grave: sepsis, fármacos (anti-inflamatorios no esteroideos [AINEs], agonistas β -adrenérgico), síndrome hepatorenal.
- Oclusión mecánica de las arterias renales: oclusión trombótica, diversos (embolia, traumatismo [por ejemplo, angioplastia]).

Renal (alteración del parénquima o los vasos):

- Alteración vascular renal: vasculitis, hipertensión maligna, esclerodermia, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico-urémico, coagulación intravascular diseminada, oclusión de la arteria renal mecánica (cirugía, embolia, oclusión trombótica), trombosis de la vena renal.
- Glomerulonefritis: postinfecciosa, membranoproliferativa, glomerulonefritis rápidamente progresiva (idiopática, poliarteritis nodosa, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Wegener, poliarteritis microscópica, síndrome de Goodpasture, púrpura de Henoch-Schönlein, fármacos.
- Nefritis intersticial: hipercalcemia, fármacos (penicilinas, sulfonamidas, rifampicina, ciprofloxacina, cimetidina, inhibidores de la bomba de protones [omeprazol, lansoprazol], azatioprina, fenitoína, captopril, tiazidas, furosemida, bumetanida, alopurinol, AINEs, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, 5-aminosalicilatos).
- Infecciones: inespecífica debido a septicemia franca o síndrome de respuesta anti-inflamatoria sistémica, microorganismos específicos (*Legionella*, *Leptospira*, *Rickettsia*, Hantavirus, *Cándida*, malaria), afectación de órganos específicos (endocarditis bacteriana, absceso visceral, pielonefritis).
- Infiltración: sarcoidosis, linfoma, leucemia.
- Enfermedad del tejido conectivo.
- Necrosis tubular: isquemia renal (prerenal prolongada), nefrotóxicos (aminoglucósidos, medios de contraste radiológico, metales pesados, disolventes orgánicos, otros antimicrobianos), mioglobinuria, hemoglobinuria, miscelánea.
- Intratubular: deposición de cristales (ácido úrico, ácido oxálico), metotrexato, aciclovir, triamtereno, sulfonamidas, indinavir, tenofovir, rechazo de trasplante, deposición de proteínas (cadenas ligeras, mioglobina, hemoglobina).

Postrenal (obstrucción del tracto urinario):

- Extrarrenal:
 - ureteral/pélvica.
 - obstrucción intrínseca (tumor, piedra, coágulo, pus, bola fúngica, papila).
 - obstrucción extrínseca (retroperitoneal y los tumores malignos de la pelvis, la fibrosis, la ligadura, aneurisma de aorta abdominal).
- Vejiga: hipertrofia benigna de próstata, cáncer de próstata, piedras, coágulos, cáncer de vejiga, vejiga neurogénica, fármacos.
- Uretral: estenosis, fimosis.

La IRA es cada vez más común en la población en general y se asocia con aumento de la morbilidad, la mortalidad y los costes sanitarios. A pesar de los avances tecnológicos sanitarios de los últimos años, la incidencia de la IRA parece ir en aumento, lo que puede estar relacionado con tratamientos médicos y quirúrgicos más agresivos que aumentan el estrés para el riñón, el número cada vez mayor de comorbilidades que se van acumulando en la población al aumentar la esperanza de vida, y el envejecimiento de la población en general. La polifarmacia es común en los ancianos (≥ 65 años) y los fármacos son una importante causa de IRA. De hecho, este es el segmento de la población en la que la incidencia de IRA ha ido aumentando más rápidamente. Por ello, es en la población de edad avanzada donde puede ser más probable obtener éxito mediante estudios de posibles intervenciones en IRA.¹⁶

En el envejecimiento del riñón se reduce el número de nefronas, aumenta el estrés oxidativo y se alteran los mecanismos renoprotectores, lo que predispone a mayor lesión por sustancias nefrotóxicas, como pueden ser los AINEs. Además, la disminución de la función renal altera la farmacocinética de muchos medicamentos, afectando a la distribución, metabolismo y excreción. Por último, los cambios sistémicos relacionados con la edad y las diversas comorbilidades, como la arteriosclerosis hipertensiva, la hiperplasia benigna de próstata y la hipotensión ortostática, favorecen el riesgo de IRA. Entre la larga lista de sustancias nefrotóxicas disponibles en multitud de referencias bibliográficas no se encuentran los antipsicóticos atípicos. Sin embargo, su antagonismo sobre receptores alfa-adrenérgicos, muscarínicos y serotoninérgicos conlleva otras complicaciones, en las que se incluyen hipotensión, retención urinaria aguda y rabdomiólisis, efectos adversos a los que estos pacientes pueden estar predispuestos a desarrollar y que pueden conducir a la IRA. Sin embargo, más preocupante es el riesgo de muerte, por IRA u otras complicaciones, como neumonía por aspiración, arritmias u otros efectos adversos. Aunque se ha descrito el aumento de mortalidad en ancianos tratados

con antipsicóticos atípicos, hay poca información sobre el riesgo de IRA con el uso de antipsicóticos atípicos.¹⁷

En la literatura, los casos encontrados de IRA asociada al uso de antipsicóticos se producen en el contexto del síndrome neuroléptico maligno¹⁸⁻²¹, la rabdomiolisis^{22, 23}, la retención urinaria aguda^{24, 25} y la hipotensión, todo ello derivado de su mecanismo de acción. Además, se ha observado que los antipsicóticos atípicos se asocian a la ocurrencia de neumonía,²⁶ IAM²⁷ o arritmia ventricular,²⁸ y la IRA también puede aparecer en relación a estos eventos. En el estudio realizado por Hwang et al.,²⁹ se determinó el riesgo de hospitalización por IRA y otros efectos adversos, así como las causas de IRA (síndrome neuroléptico maligno, rabdomiolisis, retención urinaria aguda, hipotensión, neumonía, IAM y arritmia ventricular) y la mortalidad por todas las causas, en una población de pacientes con edad \geq 65 años quienes habían iniciado tratamiento con un antipsicótico atípico por vía oral (quetiapina, risperidona y olanzapina) en los 90 días previos y en el ámbito ambulatorio, y se comparó con una cohorte de población que no recibía este tratamiento. Como resultados, el grupo que recibía el antipsicótico atípico tuvo mayor riesgo de hospitalización por IRA que el subgrupo que no recibía el fármaco (1,02% *versus* 0,62%; riesgo relativo [RR] 1,73; intervalo de confianza 95% [IC95%] 1,55-1,92). Esta asociación fue consistente en el subgrupo con información disponible sobre la creatinina sérica (5,46% *versus* 3,34%; RR 1,70; IC95% 1,22-2,38). Entre los objetivos secundarios, el uso de atípicos frente al no uso se asoció con mayor riesgo de hospitalización dentro de los 90 días siguientes al inicio del tratamiento por hipotensión (RR 1,91; IC95% 1,60-2,28), retención urinaria aguda (RR 1,98; IC95% 1,63-2,40), neumonía (RR 1,50; IC95% 1,39-1,62), IAM (RR 1,36; IC95% 1,20-1,53) y arritmia ventricular (RR 1,47; IC95% 1,18-1,82). Estos efectos adversos son causas conocidas de IRA. El RR para el síndrome neuroléptico maligno o la rabdomiolisis no fue significativo (RR 1,36; IC95% 0,96-1,92). El uso de atípicos se relacionó también con mayor mortalidad por todas las causas dentro de los 90 días tras el inicio del tratamiento (6,82% *versus* 3,05%; RR 2,39; IC95% 2,28-2,50), resultado similar al encontrado en 17 ensayos clínicos en base a los cuales la FDA, en noviembre de 2005, adoptó la inclusión de un aviso en el etiquetado, ficha técnica y prospecto al encontrar un riesgo de 1,6-1,7 veces mayor de muerte en pacientes de edad avanzada con demencia tratados con un atípico (aripiprazol, olanzapina, risperidona, quetiapina) comparado con placebo (incidencia de muerte: 4,5% *versus* 2,6%), fundamentalmente por evento cardiovascular o infecciones.³⁰ En otro estudio presentado en la XX Reunión Anual Internacional de la International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), se compara el riesgo de efectos adversos asociados al uso de antipsicóticos (típicos [haloperidol, perfenazina, clorpromazina, flufenazina, tiotixene] *versus* atípicos por vía oral [aripiprazol, asenapina, clozapina, iloperidona, lurasidona, olanzapina, paliperidona,

quetiapina, risperidona o ziprasidona]) en pacientes con esquizofrenia, que se incluyeron en el estudio si no habían recibido ningún atípico en los 180 días previos y que dispusieran de un seguimiento de 2 años tras la fecha de inclusión. Entre los efectos adversos investigados se encuentran: rabdomiolisis, retención urinaria aguda, IRA, hipotensión, neumonía, síndrome coronario agudo, ictus isquémico/infarto cerebral y arritmia ventricular. En este estudio, el riesgo de IRA fue significativamente mayor en pacientes que recibieron aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona en relación a haloperidol. Los autores concluyen que el riesgo de efectos adversos varía ampliamente entre los distintos antipsicóticos.³¹

2. Hipótesis

El uso de antipsicóticos atípicos en indicaciones diferentes a las autorizadas es una práctica clínica común en el tratamiento de la agitación y demás síntomas de tipo psicótico propios de los pacientes con demencia y de edad avanzada. Sin embargo, por su mecanismo de acción (antagonismo dopaminérgico, alfa-adrenérgico, muscarínico y serotoninérgico), los antipsicóticos atípicos se han relacionado con la aparición de distintos efectos adversos, entre ellos la IRA, aunque se dispone de muy pocos datos sobre su aparición en este tipo de pacientes. Por ello, con este trabajo pretendemos determinar la aparición de este efecto adverso en nuestro medio.

3. Objetivos

Primario:

Averiguar si los pacientes de edad avanzada en tratamiento de inicio (primeros 90 días) con antipsicóticos atípicos tienen mayor riesgo de ingreso hospitalario con IRA al compararlo con un grupo de pacientes de similares características no tratados con antipsicóticos atípicos.

Secundarios:

Averiguar si los pacientes de edad avanzada en tratamiento de inicio (primeros 90 días) con antipsicóticos atípicos tienen mayor riesgo de:

- a) ingreso hospitalario por otros eventos adversos que son causas conocidas de IRA (hipotensión, retención urinaria aguda, síndrome neuroléptico maligno o rabdomiolisis, neumonía, IAM, arritmia ventricular) y
- b) mortalidad por todas las causas,

al compararlo con un grupo de pacientes de similares características clínicas no tratados con antipsicóticos atípicos.

4. Material y métodos

4.1.- Diseño

Estudio observacional, basado en una cohorte poblacional retrospectiva de pacientes de edad ≥ 65 años.

4.2.- Ámbito

Área de salud I de la Comunidad Autónoma de la Región de Murcia. La prescripción puede ser realizada por médicos de atención primaria o de atención especializada en consultas externas (por ejemplo, Unidad de Demencias, consultas de geriatría, psiquiatría, etc). El hospital de referencia del Área de salud I es el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Es un hospital público de tercer nivel, dotado de 863 camas. El ingreso de los pacientes de esta área de salud, en caso de ser necesario, tendrá lugar en este hospital.

4.3.- Sujetos

- Grupo tratado con antipsicótico atípico: pacientes de edad ≥ 65 años, que hayan iniciado, dentro de los 90 días previos al ingreso, tratamiento con un antipsicótico atípico en el medio extrahospitalario. Entre los antipsicóticos atípicos, se elegirán aquellos recomendados como primera opción en el protocolo de utilización de antipsicóticos atípicos en condiciones diferentes a las autorizadas en psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia de la Región de Murcia,⁹ que son risperidona y quetiapina. El aripiprazol, aunque aparece como primera línea de tratamiento, se ha excluido porque alcanza su eficacia máxima a las 3-4 semanas de uso, con lo que al principio debe asociarse a otro antipsicótico de efecto más rápido, como risperidona o quetiapina (ver criterios de exclusión). Además, se ha incluido la olanzapina por su amplio uso y aparecer descrito en la poca bibliografía disponible, todos ellos de administración por vía oral.
- Grupo no tratado como comparador: se obtendrá un grupo de pacientes no tratados con ningún antipsicótico, de características clínicas similares, mediante asignación aleatorizada, consiguiendo una relación 1:1 entre ambos grupos. Las características que se tendrán en cuenta para agrupar a los pacientes serán: edad, sexo, lugar de residencia

(vivienda familiar o institución), comorbilidades (demencia, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, trastorno bipolar, depresión mayor o trastorno de ansiedad, enfermedad de Parkinson y enfermedad renal crónica), y niveles de creatinina sérica (si se ha medido).

- Criterios de exclusión: pacientes con prescripción de cualquier antipsicótico en los 180 días previos a la fecha de inclusión, aquéllos dados de alta hospitalaria 2 días antes a la fecha de inclusión para asegurar que el antipsicótico atípico se haya iniciado en el medio extrahospitalario, y aquéllos con enfermedad renal crónica diagnosticada previamente a la fecha de inclusión. En el grupo de pacientes que reciben antipsicóticos atípicos, se excluirán aquéllos en tratamiento con más de uno de estos fármacos concomitantemente; en el grupo de pacientes sin antipsicótico, se excluirán aquéllos que no hubieran recibido al menos una prescripción en los 90 días previos a su inclusión.

4.4.- Cálculo del tamaño de la muestra y periodo de estudio

Tomando como referencia el estudio de Hwang et al.,²⁹ se ha considerado una proporción de ingreso a causa de IRA del 1% en el grupo tratado con el antipsicótico atípico y del 0,5% en el grupo no tratado con antipsicótico atípico, con un nivel de confianza del 95%, un poder estadístico del 80% y una proporción esperada de pérdidas del 60%, se necesitaría una muestra de 23.366 sujetos, calculado con el programa EPIDAT. Por tanto, utilizando una técnica de muestreo consecutivo, se incluirán todos los pacientes que cumplan los criterios desde la fecha de inicio del estudio seleccionada. El periodo de estudio, al ser una cohorte retrospectiva, podrá abarcar varios años, hasta conseguir estudiar el total de la muestra.

4.5.- Variables

- Variables dependientes:
 - Ingreso con IRA dentro de los 90 días siguientes a la fecha de inclusión del paciente en el estudio (sí/no). La fecha de inclusión corresponde a la fecha de prescripción del antipsicótico atípico en tratamiento de inicio en el medio extrahospitalario. El diagnóstico de IRA deberá haber sido codificado según la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión, Modificación Clínica (CIE-9-MC) hasta diciembre de 2015 y según la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión (CIE-10-ES) a partir de enero de 2016.³²
 - Ingreso con otros efectos adversos que son causas conocidas de IRA (hipotensión, retención urinaria, síndrome neuroléptico maligno o rabdomiolisis, neumonía, IAM, arritmia ventricular) dentro de los 90 días siguientes a la inclusión del paciente en el

estudio (sí/no). Este diagnóstico deberá haber sido codificado según la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión, Modificación Clínica (CIE-9-MC) hasta diciembre de 2015 y según la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión (CIE-10-ES) a partir de enero de 2016.³²

- Mortalidad por todas las causas, dentro de los 90 días siguientes a la inclusión del paciente en el estudio (sí/no).
- Variables independientes:
 - Demográficas:
 - Edad, medida en años.
 - Sexo (varón/mujer).
 - Especialidad del médico prescriptor (atención primaria, geriatría, psiquiatría, neurología, otros, desconocido).
 - Clínicas:
 - Comorbilidades del paciente o diagnósticos codificados según la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión, Modificación Clínica (CIE-9-MC) hasta diciembre de 2015 y según la Clasificación Internacional de Enfermedades 10ª Revisión (CIE-10-ES) a partir de enero de 2016.³²
 - Fármaco antipsicótico atípico de administración oral prescrito.
 - Lugar de residencia (vivienda familiar o institución).
 - Analíticas:
 - Valor de la creatinina sérica, medido en mg/dL, al ingreso hospitalario (si ha sido determinado).
 - Valor de creatinina sérica (mg/dL) previo al ingreso hospitalario (si disponible).

4.6.- Análisis estadístico

Se realizará un análisis descriptivo de las variables demográficas, clínicas y analíticas previamente mencionadas. Los resultados se expresarán en términos de mediana y rango para variables cuantitativas discretas, media y desviación estándar para variables cuantitativas continuas, y frecuencia absoluta y relativa para variables cualitativas. Se calculará el RR para cada variable dependiente en función de si recibieron o no antipsicótico atípico. Para identificar las variables demográficas, clínicas y analíticas que se asocian al ingreso hospitalario por IRA se realizará, en primer lugar, un análisis univariante aplicando el test Chi-cuadrado o la t-Student, según sea la variable independiente categórica o numérica, y se calculará la odds ratio (OR) y el IC95%; después se aplicará la regresión logística. En el análisis estadístico se utilizará el paquete estadístico SPSS Statistics 20.

4.7.- Aspectos éticos

Se solicitará el dictamen del Comité de Ética de la investigación del Hospital. Si durante la recogida de datos se tuviera conocimiento de alguna sospecha de reacción adversa a medicamentos, se procederá a su notificación al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, a través del portal web <https://www.notificaram.es/>, como estipula la legislación vigente (Real Decreto 577/2013).³³

4.8.- Limitaciones

- Al tratarse de un estudio retrospectivo presenta mayor probabilidad de limitaciones y aparición de sesgos que un estudio prospectivo.
- Al ser un estudio observacional, pueden aparecer factores de confusión asociados a características de salud no medidas que pudieran generar diferencias entre los pacientes que recibieron o no el antipsicótico atípico.
- No hay aleatorización de pacientes en cuanto a la administración del antipsicótico atípico.
- Se seguirá a los pacientes del estudio durante un corto periodo (90 días) para mostrar una asociación temporal con el riesgo de aparición de efectos adversos agudos tras el inicio del antipsicótico atípico. Esto puede infraestimar el riesgo de IRA.
- El uso de los códigos diagnósticos de la CIE en la búsqueda de los diagnósticos por hospitalización presenta baja sensibilidad. Esto también puede infraestimar el riesgo de hospitalización con IRA.
- La dosis de antipsicótico atípico administrada se relaciona con la ocurrencia de efectos adversos. Sin embargo, en este trabajo no se ha propuesto recoger datos de las dosis administradas por el amplio rango recomendado en el protocolo de utilización de estos fármacos:⁹
 - Risperidona: 0,25-1 mg/día para el tratamiento de los trastornos del comportamiento tipo hiperactividad, y de 1-4 mg/día para el tratamiento de los síntomas psicóticos. Sin embargo, en ficha técnica de Risperdal^{®34} se indica que dosis mayores de 10 mg no son más eficaces y aumentan el riesgo de extrapiramidalismo, con lo que se podrían encontrar pacientes con dosis superiores a 4 mg/día.
 - Olanzapina: 2,5-10 mg/día en demencia. Según ficha técnica de Zyprexa,^{®35} la dosis máxima es de 20 mg/día.

- Quetiapina: 25-50 mg/día como dosis de inicio en ancianos con demencia, situándose la dosis eficaz media en 25-200 mg/día. En ficha técnica de Seroquel^{®36} se indica que se pueden administrar dosis de hasta 800 mg/día.
- Al recabar la información de interés pueden existir datos no disponibles, como la determinación de la creatinina sérica.
- Para evitar heterogeneidad en la recogida de la información, el investigador llevará a cabo un control de la revisión de las historias clínicas siguiendo los criterios establecidos en el plan de trabajo.
- Como el tamaño muestral calculado es grande, se precisará la ayuda de colaboradores residentes del Servicio de Farmacia, aumentando los recursos económicos para realizar el estudio.

5. Plan de trabajo

Para obtener los 2 grupos de pacientes, se seguirá el siguiente procedimiento:

- *Grupo que recibe el antipsicótico atípico:*

Se solicitará a la administración de la aplicación informática OMI-AP en el Área de salud I de la Región de Murcia un listado de pacientes con edad ≥ 65 años que hayan llevado prescrito un antipsicótico atípico por vía oral en tratamiento de inicio (risperidona, quetiapina y olanzapina) en un periodo de estudio que podrá abarcar varios años para alcanzar el tamaño muestral calculado. Se ha elegido recurrir a esta base de datos porque los pacientes tienen como referencia para conseguir sus recetas el médico de familia, aunque la primera prescripción provenga de un médico especialista. Una vez obtenido el listado, se aplicarán los criterios de exclusión de pacientes descritos en el punto 4.3.

- *Grupo que no recibe el antipsicótico atípico:*

Se solicitará a la administración de la aplicación informática OMI-AP en el Área de salud I de la Región de Murcia un listado de pacientes con edad ≥ 65 años que no hayan llevado prescrito ningún antipsicótico en un periodo de estudio que podrá abarcar varios años para alcanzar el tamaño muestral calculado. Una vez obtenido el listado, se aplicarán los criterios de exclusión de pacientes descritos en el punto 4.3.

Los pacientes se identificarán mediante el código de identificación personal (CIP) de la correspondiente tarjeta sanitaria individual (TSI), ya que es un código único para cada paciente independientemente del ámbito asistencial donde se encuentre. De esta aplicación informática se obtendrán también la edad, el sexo, las comorbilidades de los pacientes o diagnósticos codificados según la CIE-9-MC hasta diciembre de 2015 y CIE-10-ES a partir de enero de 2016,³² el antipsicótico atípico prescrito, y el lugar de residencia del enfermo.

Una vez obtenidos los listados de pacientes de los 2 grupos, se analizarán de forma retrospectiva todas las historias clínicas a través de la estación clínica informatizada Selene, donde se recoge toda la información de los episodios hospitalarios de los pacientes, incluidas las consultas de atención especializada, de forma que se compruebe si en los 90 días siguientes a la prescripción ambulatoria del antipsicótico atípico (o fecha de inclusión) el paciente tuvo algún ingreso hospitalario. Si éste se hubiera producido, se recurrirá al informe de alta para recoger los datos referentes al episodio.

Se recogerán los datos relacionados en el Anexo 1, que se irán registrando en una base de datos informatizada creada al efecto del presente trabajo:

1. CIP de la TSI.
2. Edad, en años, al momento de la prescripción del antipsicótico atípico. Se obtendrán de la aplicación informática OMI-AP.
3. Sexo (varón/mujer). Se obtendrán de la aplicación informática OMI-AP.
4. Especialidad del médico prescriptor (médico de familia, geriatría, psiquiatría, neurología, otros). Si en la estación clínica Selene se encuentra un informe de un médico especialista previo a la fecha de prescripción del médico de familia con la prescripción del antipsicótico atípico, se asignará la prescripción al especialista. Si no hubiera ningún informe de atención especializada, la primera prescripción se asignará al médico de familia.
5. Comorbilidades del paciente o diagnósticos codificados según la CIE-9-MC hasta diciembre de 2015 y CIE-10-ES a partir de enero de 2016.³² Se obtendrán de la aplicación informática OMI-AP.
6. Fármaco antipsicótico atípico de administración oral prescrito. Se obtendrá de la aplicación informática OMI-AP.
7. Lugar de residencia (vivienda familiar o institución). Se obtendrán de la aplicación informática OMI-AP.

8. Valor de la creatinina sérica, medido en mg/dL, al ingreso hospitalario (si ha sido determinado) y se verificará la disponibilidad de una determinación previa. Se obtendrán de la estación clínica Selene (si analítica y/o determinación realizada).

Una vez recopilada toda la información, se revisarán y se analizarán los datos obtenidos. Posteriormente se realizará el análisis estadístico, se evaluarán los resultados y se redactará la memoria final.

5.1. Presupuesto

Recursos materiales necesarios:

Ordenador para crear la base de datos, registrar los datos y explotarlos a través del paquete estadístico SPSS Statistics 20. En principio, contando con los recursos informáticos propios del investigador, no se preveen gastos económicos en materiales.

Recursos personales necesarios:

El investigador podrá contar con la ayuda de colaboradores, que serán residentes del propio Servicio de Farmacia, si se estima oportuno por el alto tamaño muestral necesario en este estudio. Se prevee solicitar una ayuda económica a la Fundación para la Formación y la Investigación Sanitaria de la Región de Murcia para retribuir las horas de trabajo de los colaboradores. Se estima una media de unos 50 pacientes por hora, con lo que para 23.366 pacientes necesitamos 468 horas de trabajo, que a 30 € por hora resulta en 14.040 € de presupuesto para recursos en personal.

6. Bibliografía

1. Flórez J. Fármacos antipsicóticos neurolépticos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, directores. Farmacología humana. 5ª ed. Santander: Elsevier Masson; 2008. p. 629-45.
2. Baldessarini RJ, Tarazi FI. Pharmacotherapy of psychosis and mania. En: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editores. The pharmacological basis of therapeutics. 11ª ed. San Diego: McGraw Hill; 2008. p. 461-500.
3. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado el 14 abril 2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
4. Mauri MC, Paletta S, Maffini M, Colasanti A, Dragogna F, Di Pace C, et al. Clinical pharmacology of atypical antipsychotics: an update. EXCLI J 2014;13:1163-91.
5. Stahl SM. Antipsychotic agents. En: Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. 3th ed. New York: Cambridge University Press; 2008. p. 327-451.
6. Gareri P, De Fazio P, De Fazio S, Marigliano N, Ferreri Ibbadu G, De Sarro G. Adverse effects of atypical antipsychotics in the elderly: a review. Drugs Aging 2006;23(12):937-56.
7. Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttorp M, Hu JH, Ewing B, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults. A systematic review and meta-analysis. JAMA 2011;306(12):1359-69.
8. Salzman C, Jeste D, Meyer RE, Cohen-Mansfield J, Cummings J, Grossberg G, et al. Elderly Patients with Dementia-Related Symptoms of Severe Agitation and Aggression: Consensus Statement on Treatment Options, Clinical Trials Methodology, and Policy. J Clin Psychiatry 2008;69(6): 889–98.
9. Protocolo de utilización de los medicamentos antipsicóticos atípicos en condiciones diferentes a las autorizadas en psicosis y/o trastornos del comportamiento asociados a demencia. Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia. Consultado: 12/04/2016. Disponible en: http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/272518-protocolo_antipsicoticos.pdf
10. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Jefatura del Estado. «BOE» núm. 174, de 20 de julio de 2009. Referencia: BOE-A-2009-12002. [actualizado: 27 julio 2013; consultado: 25 Abril 2016]. Disponible en: <http://www.boe.es>

11. Jibson MD. Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and side effects. Wolters Kluwer. UpToDate 2016. [actualizado: 20 enero 2016; consultado: 25 abril 2016]. Disponible en: www.uptodate.com
12. Gurevich A, Guller V, Berner YN, Tal S. Are atypical antipsychotics safer than typical antipsychotics for treating behavioral and psychological symptoms of dementia? *J Nutr Health Aging* 2012; 16 (6):557-61.
13. Gareri P, Segura-García C, Manfredi VG, Bruni A, Ciambrone P, Cerminara G, et al. Use of atypical antipsychotics in the elderly: a clinical review. *Clin Interv Aging* 2014;9:1363-73. doi: 10.2147/CIA.S63942.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter, Suppl.*2012;2:1–138. [consultado: 30 abril 2016]. Disponible en: <http://kdigo.org/home/guidelines/acute-kidney-injury/>
15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Online appendices A-F. [consultado: 30 abril 2016]. Disponible en: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-AKI-Suppl-Appendices-A-F_March2012.pdf
16. Coca SG. Acute kidney injury in elderly persons. *Am J Kidney Dis* 2010;56(1):122-131.
17. Moledina DG, Perazella MA. Acute kidney injury and mortality in the elderly: add atypical antipsychotics to the list. *Am J Kidney Dis* 2015;65(5):655-8.
18. Raitasuo V, Vataja R, Elomaa E. Risperidone-induced neuroleptic malignant syndrome in young patient. *Lancet* 1994;344(8938):1705.
19. Ahuja N, Palanichamy N, Mackin P, Lloyd A. Olanzapine-induced hyperglycaemic coma and neuroleptic malignant syndrome: case report and review of literature. *J Psychopharmacol* 2010;24(1):125-30.
20. Duggal HS, Singh I. Neuroleptic malignant syndrome presenting with acute renal failure. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(4): 1074-5.
21. Khan I, Vasudevan V, Arjomand F, Ali R, Shahzad S. Quetiapine induced fatal neuroleptic malignant syndrome (NMS) and hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma (HHNC). *Chest* 2011;140:113A. doi:10.1378/chest.1114380.
22. Sumnu A, Aydin Z, Gursu M, Uzun S, Karadag S, Cebeci E, et al. A case of primary hypoparathyroidism presenting with acute kidney injury secondary to rhabdomyolysis. *Case Rep Nephrol*. 2016;2016:3240131. doi: 10.1155/2016/3240131. Epub 2016 Mar 10.

23. Zhao A, Tan M, Maung A, Salifu M, Mallappallil M. Rhabdomyolysis and acute kidney injury requiring dialysis as a result of concomitant use of atypical neuroleptics and synthetic cannabinoids. *Case Rep Nephrol* 2015;2015:235982. doi: 10.1155/2015/235982. Epub 2015 Oct 13.
24. Faure Walker N, Brinchmann K, Batura D. Linking the evidence between urinary retention and antipsychotic or antidepressant drugs: a systematic review. *NeuroUrol Urodyn*. 2015 Aug 19. doi: 10.1002/nau.22851.
25. Sajadi S, Yu C, Sylvestre JD, Looper KJ, Segal M, Rej S. Does lower urine-specific gravity predict decline in renal function and hypernatremia in older adults exposed to psychotropic medications? An exploratory analysis. *Clin Kidney J* 2016;9(2):268-72.
26. Knol W, van Marum RJ, Jansen PA, Souverein PC, Schobben AF, Egberts AC. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(4):661-6.
27. Pariente A, Fourrier-Réglat A, Ducruet T, Farrington P, Béland SG, Dartigues JF, et al. Antipsychotic use and myocardial infarction in older patients with treated dementia. *Arch Intern Med* 2012;172(8):648-53.
28. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009(3);360:225-35.
29. Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, Wald R, Parikh CR, Gandhi S, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older patients. *Ann Intern Med* 2014;161(4):242-8.
30. U.S. Food and Drug Administration. Public health advisory: deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances. [actualizado: 16 agosto 2013; consultado: 30 abril 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm053171.htm>
31. Jiang Y, Park S, McCombs J. The impact of alternative antipsychotic medications on the risk of adverse events in patients treated for schizophrenia. *ISPOR 20th Annual International Meeting – Research Abstracts*. *Value in Health* 2015;18(3):A115.
32. Portal estadístico del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. [consultado 30 abril 2016]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/home.htm>
33. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Jefatura del Estado. «BOE» núm. 179, de 27 de julio de 2013. Referencia: BOE-A-2013-8191. [consultado: 25 Abril 2016]. Disponible en: <http://www.boe.es>

34. Ficha Técnica, Risperdal®. [Internet] [actualizado: mayo 2015; consultado: 13 junio 2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/62803/FichaTecnica_62803.html
35. Ficha Técnica, Zyprexa®. [Internet] [actualizado: 19 mayo 2016; consultado: 13 junio 2016]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000115/WC500055207.pdf
36. Ficha Técnica, Seroquel®. [Internet] [actualizado: septiembre 2015; consultado: 13 junio 2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/63054/FichaTecnica_63054.html



Anexo 1. Hoja de recogida de datos.

Grupo de tratamiento: antipsicótico atípico/comparador.

Demografía

CIP de la TSI:

Edad (años):

Sexo: hombre/mujer.

Especialidad del médico prescriptor (atención primaria, geriatría, psiquiatría, neurología, otros, desconocido).

Lugar de residencia (vivienda familiar o institución).

Clínicas

Comorbilidades del paciente o diagnósticos codificados según la CIE-9-MC/CIE-10-ES:

Fármaco antipsicótico atípico oral prescrito (risperidona/quetiapina/olanzapina):

Analíticas

Creatinina sérica (mg/dL) al ingreso hospitalario:

Valor de creatinina sérica (mg/dL) previo al ingreso hospitalario (si disponible):

Variables dependientes:

Ingreso con IRA dentro de los 90 días siguientes a la inclusión: sí/no.

Ingreso con otros efectos adversos que son causas conocidas de IRA:

- hipotensión: sí/no
- retención urinaria: sí/no
- síndrome neuroléptico maligno: sí/no
- rabdomiolisis: sí/no
- neumonía: sí/no
- IAM: sí/no
- arritmia ventricular: sí/no

Mortalidad por todas las causas, dentro de los 90 días siguientes a la inclusión: sí/no.

Anexo 2. Estrategia de búsqueda de la bibliografía en Pubmed.

En un principio, se realizó una primera búsqueda eligiendo como criterio atypical antipsychotic[Title/Abstract] AND side effects[Title/Abstract], arrojando 870 resultados; al modificar el criterio a atypical antipsychotic[Title/Abstract] AND adverse events[Title/Abstract], aparecieron 284 resultados. Se decidió acotar la búsqueda al efecto adverso estudiado, realizando las siguientes búsquedas:

a) antipsychotic[Title/Abstract] AND kidney injury[Title/Abstract]: se obtienen 5 referencias.

1: Sumnu A, Aydın Z, Gursu M, Uzun S, Karadag S, Cebeci E, Ozturk S, Kazancioglu R. A Case of Primary Hypoparathyroidism Presenting with Acute Kidney Injury Secondary to Rhabdomyolysis. Case Rep Nephrol. 2016;2016:3240131. doi: 10.1155/2016/3240131. Epub 2016 Mar 10. PubMed PMID: 27034860; PubMed Central PMCID: PMC4806275.

2: Sajadi S, Yu C, Sylvestre JD, Looper KJ, Segal M, Rej S. Does lower urine-specific gravity predict decline in renal function and hypernatremia in older adults exposed to psychotropic medications? An exploratory analysis. Clin Kidney J. 2016 Apr;9(2):268-72. doi: 10.1093/ckj/sfv132. Epub 2015 Dec 10. PubMed PMID: 26985379; PubMed Central PMCID: PMC4792611.

3: Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, Wald R, Parikh CR, Gandhi S, Shariff SZ, Pannu N, Nash DM, Rehman F, Garg AX. Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study. Ann Intern Med. 2014 Aug 19;161(4):242-8. doi: 10.7326/M13-2796. PubMed PMID: 25133360.

4: Rej S, Shulman K, Herrmann N, Harel Z, Fischer HD, Fung K, Gruneir A. Prevalence and correlates of renal disease in older lithium users: a population-based study. Am J Geriatr Psychiatry. 2014 Nov;22(11):1075-82. doi: 10.1016/j.jagp.2014.01.015. Epub 2014 Feb 2. PubMed PMID: 24566239.

5: Kansagra A, Patel S, Wilcox SR. Prolonged hypothermia due to olanzapine in the setting of renal failure: a case report and review of the literature. Ther Adv Psychopharmacol. 2013 Dec;3(6):335-9. doi: 10.1177/2045125313490304. Review. PubMed PMID: 24294486; PubMed Central PMCID: PMC3840808.

b) antipsychotic[Title/Abstract] AND kidney failure[Title/Abstract]: no se obtienen resultados.

c) antipsychotic[Title/Abstract] AND kidney disease[Title/Abstract]: se obtienen 4 resultados, siendo 3 de ellos repetidos con apartado a. Se muestra únicamente la nueva referencia:

2: Reilly S, Olier I, Planner C, Doran T, Reeves D, Ashcroft DM, Gask L, Kontopantelis E. Inequalities in physical comorbidity: a longitudinal comparative cohort study of people with severe mental illness in the UK. *BMJ Open*. 2015 Dec 15;5(12):e009010. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009010. PubMed PMID: 26671955; PubMed Central PMCID: PMC4679912.

d) antipsychotic[Title/Abstract] AND nephrogenic diabetes[Title/Abstract]: se obtienen 5 resultados, siendo 2 de ellos repetidos con apartado a. Se muestran únicamente las nuevas referencias:

2: Sim JH, Himmel NJ, Redd SK, Pulous FE, Rogers RT, Black LN, Hong SM, von Bergen TN, Blount MA. Absence of PKC-alpha attenuates lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *PLoS One*. 2014 Jul 9;9(7):e101753. doi: 10.1371/journal.pone.0101753. eCollection 2014. PubMed PMID: 25006961; PubMed Central PMCID: PMC4090211.

4: Elbe D, Savage R. How does this happen? Part I: mechanisms of adverse drug reactions associated with psychotropic medications. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Feb;19(1):40-5. PubMed PMID: 20119566; PubMed Central PMCID: PMC2809445.

5: Tran-Van D, Avargues P, Labadie P, Hervé Y, Dardare E, Fontaine B. [Intravenous ketoprofen for severe lithium-induced polyuria]. *Presse Med*. 2005 Sep 24;34(16 Pt 1):1137-40. French. PubMed PMID: 16208259.

e) antipsychotic[Title/Abstract] AND urinary retention[Title/Abstract]: se obtienen 9 resultados, siendo 1 de ellos repetidos con apartado a. Se muestran únicamente las nuevas referencias:

1: Ismail MF, Cassidy EM. Urethral stricture secondary to self-instrumentation due to delusional parasitosis: a case report. *J Med Case Rep*. 2015 Sep 15;9:197. doi: 10.1186/s13256-015-0686-5. PubMed PMID: 26369675; PubMed Central PMCID: PMC4570742.

2: Faure Walker N, Brinchmann K, Batura D. Linking the evidence between urinary retention and antipsychotic or antidepressant drugs: A systematic review. *Neurol Urodyn*. 2015 Aug 19. doi: 10.1002/nau.22851. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 26288221.

4: Englisch S, Fritzingler M, Zink M. Urinary retention during combined treatment of postpsychotic depression with duloxetine and olanzapine. *Clin Neuropharmacol*. 2008 Sep-Oct;31(5):307-9. doi: 10.1097/WNF.0b013e318157e462. PubMed PMID: 18836353.

- 5: Flanagan RJ. Side effects of clozapine and some other psychoactive drugs. *Curr Drug Saf.* 2008 May;3(2):115-22. Review. PubMed PMID: 18690989.
- 6: Verhamme KM, Sturkenboom MC, Stricker BH, Bosch R. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention. *Drug Saf.* 2008;31(5):373-88. Review. PubMed PMID: 18422378.
- 7: Okuno S, Hamada H, Fujiki Y, Yasuoka M, Watanabe H, Yamada N, Sohda S, Kubo T. Transplacental exposure to antipsychotic drugs during pregnancy and megacystis in the fetus. *Prenat Diagn.* 1999 Oct;19(10):980-2. PubMed PMID: 10521827.
- 8: Kopala LC. Clinical experience in developing treatment regimens with the novel antipsychotic risperidone. *Int Clin Psychopharmacol.* 1997 Sep;12 Suppl 4:S11-8. Review. PubMed PMID: 9352341.
- 9: Maizel S, Umansky L, Knobler HY. [Risperidone-induced priapism]. *Harefuah.* 1996 Jun 2;130(11):744-5, 799. Hebrew. PubMed PMID: 8794676.

f) Al realizar las mismas búsquedas sustituyendo la palabra *antipsychotic* por *anti-psychotic*, no se obtuvo ningún resultado.