



Nº 8461 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

### RESOLUCION DIRECTORAL

Lima, 14 de 07 del 2009

**VISTO:** el MEMORANDO Nº 387-2008-DIGEMID-DAUM-FCEPI y FCVG-MINSA que adjunta el Informe Técnico Nº 056-2008 sobre la seguridad de **MEDICAMENTOS ANTIPSIKOTICOS CONVENCIONALES (HALOPERIDOL, TIORIDAZINA, PIMOZIDA, FLUFENAZINA, TRIFLUOPERAZINA, CLORPROMAZINA) Y ANTIPSIKOTICOS ATIPICOS (ARIPIRAZOL, CLOZAPINA, OLANZAPINA, ZIPRASIDONA, QUETIAPINA, RISPERIDONA);**

**CONSIDERANDO:**

Que, el 16 de junio del 2008, la FDA ha publicado información para los profesionales de la salud referente a los Antipsicóticos, en éste documento la FDA notifica a los profesionales de la salud, que tanto los antipsicóticos convencionales como los atípicos, se asocian con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes ancianos tratados por psicosis asociada a demencia. En abril de 2005, la FDA notificó a los profesionales de la salud que los pacientes con psicosis relacionada a demencia, tratados con fármacos antipsicóticos atípicos tienen un mayor riesgo de muerte. Desde la expedición de dicha notificación, la FDA ha revisado la información adicional que indica, que el riesgo se asocia también con los antipsicóticos convencionales. Los antipsicóticos no están indicados para el tratamiento de psicosis relacionada a demencia en ancianos;

Que, los fármacos antipsicóticos comúnmente se clasifican en dos clases, los más antiguos denominados "antipsicóticos convencionales" y los más recientes llamados "antipsicóticos atípicos". Ambas clases de fármacos son antagonistas de los receptores de dopamina que actúan bloqueando la acción natural de la dopamina en el cerebro. Se diferencian principalmente por sus efectos secundarios, las drogas atípicas tienen una menor incidencia de efectos secundarios neurológicos como los movimientos involuntarios o "tics";

Que, ningún antipsicótico ha sido aprobado por la FDA para el uso en el tratamiento de los síntomas de la psicosis relacionada a demencia, que pueden incluir el olvido, mala memoria e incapacidad para reconocer objetos familiares, sonidos, o personas. Estos medicamentos han sido aprobados por la FDA principalmente para el tratamiento de los síntomas asociados con la esquizofrenia. La decisión de utilizar medicamentos antipsicóticos en el tratamiento de pacientes con síntomas de demencia se deja a discreción del médico. Este uso se llama frecuentemente "fuera de etiqueta" y corresponde a la práctica médica;

Que, la FDA el 16 de junio del 2008 remite a los fabricantes de los fármacos antipsicóticos convencionales una comunicación mediante la cual les exige añadir una alerta de recuadro y modificar la sección de advertencias con la siguiente información: *sobre el riesgo de mortalidad en pacientes ancianos tratados por psicosis relacionada*





R.D. Nº 8461 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

a demencia, información similar al recuadro y advertencia añadida a la información de prescripción de los fármacos antipsicóticos atípicos el año 2005";

Que, la FDA recomienda a los profesionales de la salud lo siguiente:

- Los pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con fármacos antipsicóticos atípicos o convencionales tienen un mayor riesgo de muerte.
- Los fármacos antipsicóticos no son aprobados para el tratamiento de la psicosis relacionada a demencia. Además, no hay drogas aprobadas para el tratamiento de la psicosis relacionada a demencia. Los profesionales de la salud deben considerar otras opciones de tratamiento.
- Los médicos que prescriben antipsicóticos para pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, deben discutir este incremento de riesgo de mortalidad con sus pacientes, sus familiares y las personas que cuidan de ellos.

Los medicamentos a los que se refiere la comunicación de la FDA son:

ANTIPSIKOTICOS CONVENCIONALES	ANTIPSIKOTICOS ATIPICOS
Compazine (proclorperazina)	Abilify (aripiprazol)
Haldol (haloperidol)	Clozaril (clozapina)
Loxitane (loxapina)	FazaClo (clozapina)
Mellaril (tioridazina)	Geodon (ziprasidona)
Moban (molindrona)	Invega (paliperidona)
Navane (titixeno)	Risperdal (risperidona)
Orap (pimozida)	Seroquel (quetiapina)
Prolixin (flufenazina)	Zyprexa (olanzapina)
Stelazine (trifluoperazina)	Symbyax (olanzapina and fluoxetina)
Thorazine (clorpromazina)	antipsicoticos atipicos
Trilafon (perfenazina)	

Que, en el PERÚ en septiembre de 2007 la DIGEMID, emitió la Alerta Nº 52 – 2007, mediante la cual se informó a los profesionales de la salud y al público en general que existe el riesgo de desarrollar hiperglicemia y diabetes en los usuarios de antipsicóticos atípicos o de segunda generación. Algunos pacientes que reciben antipsicóticos atípicos tienen una tendencia al aumento de peso, presión arterial, colesterol y glicemia, motivo por el cual debe prestarse especial atención a los parámetros metabólicos, pues han habido informes de casos de cetoacidosis, coma hiperosmolar y muerte;

Que, la DIGEMID solicitó a las empresas titulares de los Registros Sanitarios de los antipsicóticos atípicos que contienen en su composición: OLANZAPINA, ARIPIPIRAZOL, RISPERIDONA, QUETIAPINA, CLOZAPINA, ZIPRASIDONA, la modificación de los insertos en los que incluyeran información en las secciones de Contraindicaciones, Advertencias, y Precauciones;





R.D. Nº 8461 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

Que, el estudio de cohorte retrospectivo realizado en Ontario Canadá, en adultos mayores con demencia que fueron seguidos entre el 1 de abril de 1997 y el 31 de marzo de 2003, cuyo objetivo fue examinar la asociación entre el tratamiento con antipsicóticos (tanto convencionales y atípicos) y mortalidad por todas las causas. El riesgo de muerte se determinó en 30, 60, 120 y 180 días después de la primera dispensación de fármacos antipsicóticos.

Se compararon dos grupos: antipsicóticos atípicos frente a no uso de antipsicóticos y antipsicóticos convencionales versus antipsicóticos atípicos. Los grupos fueron estratificados por lugar de residencia (comunidad o cuidado de larga duración).

Resultados: El uso de antipsicóticos atípicos se asoció con un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de muerte a los 30 días en comparación con el no uso de antipsicóticos, tanto en el cohorte de la comunidad (razón de riesgo ajustada, 1,31 [IC del 95%, 1,02 a 1,70]; diferencia de riesgo absoluto, 0,2 punto porcentual) y en la cohorte de tratamiento de largo plazo (razón de riesgo ajustada, 1,55 [IC, 1,15 a 2,07]; diferencia de riesgo absoluta, 1,2 puntos porcentuales). El exceso de riesgo parece persistir a 180 días, pero la desigualdad en las tasas de largo tiempo puede haber afectado estos resultados. En relación al uso de antipsicóticos atípicos y antipsicóticos convencionales, éstos se asociaron con un mayor riesgo de muerte en todos los puntos.

Los autores concluyeron que: El uso de Antipsicóticos atípicos se asocia con un mayor riesgo de muerte en comparación con el no uso en los adultos mayores con demencia. El riesgo de muerte puede ser mayor con los antipsicóticos convencionales que con antipsicóticos atípicos;

Que, en un segundo estudio publicado por la Canadian Medical Association or its licensors CMAJ en febrero de 2007, los autores evaluaron la mortalidad a corto plazo en una población de personas adultas mayores en la Columbia Británica a los que se les prescribió antipsicóticos convencionales y antipsicóticos atípicos. Se utilizaron los datos de todos los residentes de BC para identificar una cohorte de personas mayores de 65 años de edad y que tomaron medicamentos antipsicóticos, entre enero de 1996 y diciembre de 2004 y estaban libres de cáncer. Se compararon todas las causas de mortalidad a los 180 días entre los residentes que tomaron medicamentos antipsicóticos convencionales y aquellos que tomaron antipsicóticos atípicos.

Resultados: De 37 241 personas mayores, a 12 882 se le prescribió una medicación antipsicótica convencional y a 24 359 un antipsicótico atípico. Dentro de los primeros 180 días de uso, 1822 pacientes (14,1%) en el grupo de antipsicóticos convencionales murió, en comparación con 2337 (9,6%) en el grupo de antipsicóticos atípicos (tasa de mortalidad de 1,47, 95% intervalo de confianza [IC] 1.39-1.56). El ajuste multivariable a 180 días dio lugar a una Tasa de mortalidad de 1,32 (1.23-1.42).

En comparación con risperidona, haloperidol se asoció con mayor incremento en la mortalidad (tasa de mortalidad derivada de 2,14, IC del 95%: 1,86-2,45) y con loxapina fue menor (tasa de mortalidad de 1,29, IC del 95%: 1,19-1,40). El mayor incremento se produjo en la mortalidad entre las personas que están tomando dosis mayores de medicamentos antipsicóticos convencionales (por encima de la mediana), tasa de mortalidad de 1,67, IC del 95%: 1.50-1.86 y durante los primeros 40 días de iniciada la terapia, tasa de mortalidad de 1,60, IC del 95%: 1,42-1,80. Los resultados fueron confirmados al reducir al mínimo las variables de confusión.





R.D. N° 8461 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

Interpretación: Entre los pacientes de edad avanzada, el riesgo de muerte asociado con medicamentos antipsicóticos convencionales es comparable y posiblemente mayor que el riesgo de muerte asociado con los medicamentos antipsicóticos atípicos. Hasta que se disponga de nuevas pruebas, los médicos deben considerar todos los medicamentos antipsicóticos igualmente riesgosos en pacientes ancianos;

Que, la Constitución Política del Perú y la Ley General de Salud establecen que toda persona tiene derecho a la vida y a la protección de la salud; esto con la finalidad de evitar eventos serios o graves en nuestra población;

Estando a lo informado por la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos de ésta Institución;

Con la visación del Equipo de Registro de Productos Farmacéuticos y el Área Legal de la Dirección de Autorizaciones Sanitarias; y,

De conformidad con lo dispuesto en el Decreto Supremo N° 013-2002-SA, Decreto Supremo N° 023-2005-SA, Ley N° 27657 Ley del Ministerio de Salud, Ley N° 26842 Ley General de Salud y Constitución Política del Perú;

**SE RESUELVE:**

**Artículo 1°.-** Disponer que todos los Titulares de Registros Sanitarios de los medicamentos registrados vigentes con **ANTIPSICOTICOS CONVENCIONALES y ANTIPSICOTICOS ATIPICOS** abajo detallados, deben incluir en los insertos según los ítems siguientes:

ANTIPSICOTICOS CONVENCIONALES	ANTIPSICOTICOS ATIPICOS
Haloperidol	Aripiprazol
Tioridazina	Clozapina
Pimozida	Olanzapina
Flufenazina	Ziprasidona
Trifluoperazina	Quetiapina
Clorpromazina	Risperidona

**ADVERTENCIA:**

- Según estudios post comercialización se ha observado en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia tratados con antipsicóticos atípicos o convencionales, que existe un mayor riesgo de mortalidad.
- En la actualidad no existe ningún medicamento aprobado para el tratamiento de los signos y síntomas de psicosis en pacientes adultos mayores con demencia.

Los fármacos antipsicóticos convencionales y atípicos no han sido aprobados para el tratamiento de la psicosis relacionada a demencia en ancianos. Para





R.D. N° 8461 SS/DIGEMID/DAS/ERPF

éstos pacientes los profesionales de la salud deben considerar otras opciones de tratamiento.

Asimismo, la información consignada en las diferentes secciones del inserto no debe ser ambigua, específicamente con el uso en pacientes geriátricos, en relación a la advertencia de la FDA, caso contrario deberá modificar la información.

**Artículo 2º.-** Disponer que en un plazo no mayor de treinta (30) días hábiles contados a partir del día siguiente de la publicación de la presente Resolución Directoral en la dirección electrónica <http://www.digemid.minsa.gob.pe> del portal de Internet de DIGEMID, los Titulares de los Registros Sanitarios efectúen las modificaciones señaladas en el Artículo 1º. El inserto remitido deberá ser modificado solo con la información requerida, considerando el resto de la información según lo último autorizado.

**REGISTRESE, COMUNIQUESE Y PUBLIQUESE**

MINISTERIO DE SALUD  
DIRECCION GENERAL DE MEDICAMENTOS, INSUMOS Y DROGAS

Q.F. FERNANDO ELVIS GUZMAN CORAL  
Director Ejecutivo  
Dirección de Autorizaciones Sanitarias

FEGC/RPCH/AMR/SCA