

El uso de antipsicóticos en pacientes con demencia aumentaría el riesgo de múltiples eventos adversos

Antipsychotic use in people with dementia increases the risk of multiple adverse events

Comentado de:

Mok PLH, Carr MJ, Guthrie B, et al. *BMJ* 2024; 385:e076268. doi:10.1136/bmj-2023-076268
PMID: 38631737¹

Resumen estructurado

Objetivo

Evaluar el riesgo de ocurrencia de diferentes eventos adversos con el uso de antipsicóticos en personas con demencia.

Diseño, fuente de datos y lugar

Estudio de cohorte apareado de base poblacional. Empleó las bases de datos del Clinical Practice Research Datalink de Inglaterra, que incluye información del primer y segundo nivel de atención, así como datos de mortalidad.

Población

Personas de 50 años o más, con diagnóstico de demencia registrado en su historia clínica, que no hubieran recibido antipsicóticos en el año previo al diagnóstico.

Exposición

La variable independiente fue el consumo de antipsicóticos, tanto típicos como atípicos. Se consideró que los pacientes eran usuarios de estos fármacos si tenían al menos una prescripción de alguno de ellos en su historia clínica, desde el momento del registro del diagnóstico de demencia en adelante.

Cada usuario nuevo de antipsicóticos fue apareado al azar con hasta 15 no usuarios que tuvieran diagnóstico de demencia en la misma fecha. La exposición fue tratada como una variable tiempo-dependiente y el consumo, estratificado en: actual (primeros 90 días desde la fecha de prescripción del antipsicótico), reciente (hasta los 180 días posteriores a la finalización del uso) o pasado (luego de finalizado el período del uso reciente).

Medición de resultados principales

Los desenlaces evaluados fueron el accidente cerebrovascular (ACV), tromboembolismo venoso, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, arritmia ventricular, fractura, neumonía e injuria renal aguda. Los diagnósticos de apendicitis y colecistitis fueron evaluados como controles negativos.

Para balancear los posibles factores de confusión, se calculó un puntaje de propensión y se utilizó una ponderación por la inversa de la probabilidad de recibir el tratamiento (*inverse probability treatment weight*). Las covariables tenidas en cuenta en el modelo incluyeron características personales (edad y sexo), hábitos (consumo de tabaco y alcohol), comorbilidades (enfermedades mentales severas, injuria renal y/o hepática severa, diabetes, hipertensión), y medicación prescrita, entre otros.

Resultados principales

Fueron incluidos 173.910 adultos con demencia (63% mujeres), con una media de edad al momento del diagnóstico de 82,1 años (desvío estándar 7,9 años). Durante el período estudiado 35.339 personas (62,5% mujeres) recibieron una prescripción de antipsicóticos. El número de prescripciones totales fue 544.203 (74,7% antipsicóticos atípicos, 25,3% antipsicóticos típicos). Los más elegidos fueron risperidona (29,8%), quetiapina (28,7%), haloperidol (10,5%) y olanzapina (8,8%).

El grupo expuesto a los antipsicóticos tuvo mayor riesgo de presentar todos los eventos adversos evaluados, en comparación al grupo no expuesto, excepto para arritmia ventricular y para los controles negativos (apendicitis y colecistitis). Las tasas de incidencia más altas fueron para neumonía, fractura y eventos cerebrovasculares (ver tabla 1). Al realizar el análisis estratificado según el tipo de consumo, se observó que, para los tres desenlaces más frecuentes, el uso actual de antipsicóticos presentó mayor riesgo relativo de presentar el evento que el uso reciente o pasado y, a su vez, éste fue superior en los primeros siete días desde la prescripción.

Conclusiones

El uso de antipsicóticos estuvo asociado a un mayor riesgo de todos los desenlaces evaluados, excepto de arritmia ventricular. El riesgo fue mayor entre los usuarios actuales y recientes y, en especial, en los primeros siete días de consumo. El riesgo estimado fue más amplio que el reportado previamente en las alertas regulatorias.

Fuente de financiamiento / Conflicto de interés de los autores

National Institute for Health and Care Research (NIHR). Varios autores recibieron financiamiento para investigación del NIHR, entre otros organismos.



Etiología

Tabla 1. Tasas de incidencia y estimación del número necesario para dañar de los desenlaces más importantes, a los 180 días y a los 2 años de seguimiento.

Evento Adverso	180 días desde el seguimiento		2 años desde el seguimiento	
	Tasa de incidencia cada 10.000 personas-año (IC 95%)	NND (IC 95%)	Tasa de incidencia cada 10.000 personas-año (IC 95%)	NND (IC 95%)
Neumonía	1694,9 (1619,4 a 1774)	9 (9 a 10)	1283,6 (1243,5 a 1325)	15 (14 a 16)
Fractura	825,1 (762,9 a 892,3)	40 (32 a 54)	777,1 (739,6 a 816,4)	45 (38 a 55)
ACV	741,6 (687,6 a 799,8)	29 (25 a 35)	608 (578 a 639,7)	41 (36 a 47)

Abreviaturas: ACV: accidente cerebrovascular; IC: intervalo de confianza; NND: número necesario para dañar

Comentario

La demencia se caracteriza por un deterioro cognitivo y funcional progresivo, con síntomas psicológicos y conductuales que pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores^{2,3}. En Argentina, esta entidad afecta al 12% de la población mayor de 65 años⁴. Es la tercera causa de muerte en la región de las Américas⁵ y una de las principales causas de discapacidad y dependencia en adultos mayores^{6,7}.

Los antipsicóticos son drogas de común prescripción para el manejo de sus síntomas. Sin embargo, desde que se asoció su uso con un aumento del riesgo de muerte⁸⁻¹⁰, los gobiernos y sociedades internacionales limitaron sus indicaciones¹¹. Según las Guías NICE, sólo deberían indicarse ante el fracaso de las intervenciones no farmacológicas, para el manejo específico de los síntomas psicológicos y conductuales o cuando hay riesgo de lesiones para el propio paciente o terceros¹². Además, esta guía recomienda usarlos en las dosis más bajas y por el menor tiempo posible, reevaluar la indicación cada seis semanas y discontinuarlos si no otorgan un claro beneficio¹². Por su parte, la Sociedad Argentina de Gerontología y Geriátrica estableció en 2023 que sólo deben ser utilizados en casos de agitación secundaria al síndrome confusional moderado a severo¹³. En Argentina, existen recomendaciones en contra de utilizar antipsicóticos como primera línea de tratamiento ante síntomas específicos, como insomnio, agitación o delirio¹⁶.

Los autores del estudio¹ concluyeron que el uso de estos fármacos estuvo asociado a un mayor riesgo de ACV, tromboembolismo venoso, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, fractura, neumonía e injuria renal aguda, en especial en la primera semana de uso. El estudio se destaca por haber evaluado estos múltiples desenlaces en forma simultánea, en una misma cohorte de más de 170.000 pacientes, a través de un seguimiento longitudinal prolongado. Para minimizar el sesgo de confusión inherente a todos los estudios observacionales¹⁴, sus autores realizaron un análisis de regresión cuyo modelo incluyó las variables confundidoras más relevantes y evaluaron el riesgo de desenlaces negativos, cuya falta de asociación con la exposición estudiada aumenta la confianza en los resultados obtenidos¹⁵.

Como limitaciones, se observa que el estudio¹ no tuvo en cuenta las dosis de los fármacos prescritos ni los motivos de su indicación, y que la incidencia de polifarmacia e interacción farmacológica fue alta. También es importante mencionar que la confusión residual no puede ser enteramente excluida dado que el puntaje de propensión (como cualquier modelo de ajuste) sólo considera diferencias en características conocidas y medidas de los participantes, sin tener en cuenta aquellas variables desconocidas que en un estudio aleatorizado y controlado quedarían distribuidas al azar. Por otro lado, la incidencia de eventos de colecistitis y apendicitis fue pequeña, lo que podría limitar la utilidad del uso de estos controles negativos.

Aunque consideramos que el riesgo de eventos adversos reportados con el uso de estas drogas representa un claro perjuicio para los pacientes, resulta importante reconocer la repercusión que los síntomas conductuales asociados a la demencia pueden tener en su calidad de vida y las de sus familias². De esta manera, resulta crucial sopesar el balance entre beneficios y riesgos a nivel individual, así como buscar otras alternativas o estrategias terapéuticas que brinden alivio a estas personas y a sus cuidadores.

Conclusiones de la comentadora

Las recomendaciones en contra de la prescripción de fármacos antipsicóticos en pacientes con demencia se ven reforzadas por la evidencia. Sin embargo, los síntomas psicológicos y conductuales de difícil manejo obstaculizan los cuidados en domicilio de estos pacientes y son motivo frecuente de

institucionalización. Resulta imperioso construir alternativas terapéuticas no farmacológicas que ayuden a reducirlos, moviendo el foco del abordaje individual (como grupos de apoyo, talleres, fortalecimiento de redes sociales, entre otros) y promover la investigación de fármacos con un mejor perfil de seguridad

Publicado el 20/11/2025

Melina Muñoz

[Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires.
melina.munoz@hospitalitaliano.org.ar <https://orcid.org/0009-0008-0831-8271>]

Muñoz M. El uso de antipsicóticos en pacientes con demencia aumentaría el riesgo de múltiples eventos adversos. Evid Actual Pract Ambul. 2025;28(3):e007180. Available from: <https://doi.org/10.51987/evidencia.v28i3.7180>. Comentario de: Mok PLH, Carr MJ, Guthrie B, et al. Multiple adverse outcomes associated with antipsychotic use in people with dementia: population based matched cohort study. BMJ 2024; 385:e076268. doi:10.1136/bmj-2023-076268 PMID: 38631737



Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional
(CC BY-NC-SA 4.0)

Declaración de uso de inteligencia artificial

No se utilizó durante la escritura o la edición de este artículo.

Fuentes de financiamiento / Conflicto de interés de los autores

Este artículo no contó con fuentes de financiamiento específicas. La autora declaró no poseer conflictos de interés.

Declaración de revisión editorial

Artículo no evaluado por pares externos. Por sus características, este artículo fue evaluado por el Comité Editorial de Evidencia.

Referencias

1. Mok PLH, Carr MJ, Guthrie B, et al. Multiple adverse outcomes associated with antipsychotic use in people with dementia: population based matched cohort study. BMJ [Internet]. 2024 [citado: 2025 nov 20];385:e076268. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076268> PMID: [38631737](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38631737/)
2. McKeith I, Cummings J. Behavioural changes and psychological symptoms in dementia disorders. Lancet Neurol [Internet]. noviembre de 2005 [citado: 2025 nov 20];4(11):735-42. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(05\)70219-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(05)70219-2) PMID: [16239180](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16239180/)
3. Zhao QF, Tan L, Wang HF, et al. The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. J Affect Disord [Internet]. 2016 [citado: 2025 nov 20];190:264-271. Erratum in: J Affect Disord. 2016;206:8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.069> PMID: [26540080](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26540080/)
4. Programa Nacional de Datos. Docencia e Investigación en Alzheimer y otros Trastornos Cognitivos FMED UBA. Estado de la Situación de Demencias [Internet]. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: PRONADIAL;2020 [citado: 2025 nov 20]. Available from: <https://pronadial.org.ar/estado-de-la-situacion-de-demencias/>
5. Organización Panamericana de la Salud. Causas principales de mortalidad, y discapacidad [Internet]. Washington, DC:OPS/OMS; 2021 [citado: 2025 nov 20]. Available from: <https://www.paho.org/es/enlace/causas-principales-mortalidad-discapacidad>
6. World Health Organization. Dementia [Internet]. Ginebra: WHO; 31 March 2025 [citado: 2025 nov 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
7. Argentina. Ministerio de Salud. Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Reporte interactivo de estadísticas de salud [Internet]. Argentina. Ministerio de Salud; 2021 [citado: 2025 nov 20]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/salud/deis/reportes-interactivos>
8. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. Ann Intern Med [Internet]. 2007 [citado: 2025 nov 20];146(11):775-86. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-11-200706050-00006> PMID: [17548409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17548409/)
9. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. CMAJ [Internet]. 2007 [citado: 2025 nov 20];176(5):627-32. DOI:

- <https://doi.org/10.1503/cmaj.061250> Erratum in: CMAJ. 2007;176(11):1613. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.070582> PMID: [17325327](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17325327/)
10. Dzahini O, Singh N, Taylor D, Haddad PM. Antipsychotic drug use and pneumonia: Systematic review and meta-analysis. J Psychopharmacol [Internet]. 2018 [citado: 2025 nov 20];32(11):1167-1181. DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881118795333> PMID: [30334664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30334664/)
11. United Kingdom. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Drug Safety Update. Antipsychotics: initiative to reduce prescribing to older people with dementia [Internet]. United Kingdom. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; 2014 [citado: 2025 nov 20]. Available from: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/antipsychotics-initiative-to-reduce-prescribing-to-older-people-with-dementia>
12. National Institute for Health and Care Excellence Guidance. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers [Internet]. London: NICE; 2018 [citado: 2025 nov 20]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng97>
13. Iacub R, Chiarello F, Winzeler M et al. Intervenciones para el abordaje integral de las personas con demencia [Internet]. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Inst. Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados - INSSJP; SAGG (Sociedad Argentina de Gerontología y Geriatria); 2023 [citado: 2025 nov 20]. Available from: <https://sagg.ar/wp-content/uploads/2023/09/DIGITAL-Intervenciones-para-el-abordaje-integral-de-las-personas-con-demencia.pdf>
14. Herbert RD. Research Note: Causal inference. J Physiother [Internet]. 2020 [citado: 2025 nov 20];66(4):273-277. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2020.07.010> PMID: [32980312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32980312/)
15. Yang Q, Yang Z, Cai X, et al. Advances in methodologies of negative controls: a scoping review. J Clin Epidemiol [Internet]. 2024 [citado: 2025 nov 20];166:111228. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2023.111228> PMID: [38040387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38040387/)
16. Choosing Wisely Argentina. SAGG Recomendaciones [Internet]. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Choosing Wisely Argentina; 2024 [citado: 2025 nov 20]. Available from: <https://choosingwisely.com.ar/sagg>

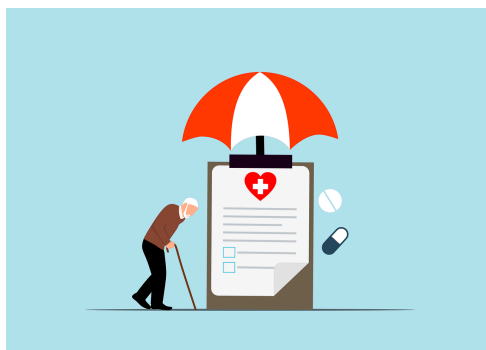


Imagen de portada por [Mohamed hassan](#). De uso gratuito bajo la Licencia de contenido de [Pixabay](#).