

Boticarium I.

Juan Medrano.

Psiquiatra. Salud Mental Álava.

oban@telefonica.net

Antipsicóticos

Aunque a priori puedan parecer fármacos poco apetecibles por sus efectos secundarios, desde hace años vienen comunicándose casos de abuso y adicción a antipsicóticos de segunda generación. El producto sobre el que existe mayor experiencia es la quetiapina, pero también se conocen pacientes que abusan de olanzapina. Algunas webs describen el uso de estos productos como potenciadores de las sensaciones que se obtienen con drogas de abuso, así como sus resultados (por ejemplo, parece que el efecto de olanzapina y quetiapina es incomparablemente más agradable que el de la risperidona). Con quetiapina existen combinaciones fumadas con marihuana (*Maq Ball*) o cocaína (*Q Ball*)(1). Bogart y Ott repasan este peculiar fenómeno clínico y explican la adicción a “atípicos” invocando las inevitables hipótesis neuroquímicas, de entre las que conceden una especial importancia al siempre socorrido sistema serotoninérgico, pero también a dos secundarios de lujo como el histaminérgico y el α -adrenérgico (2).

A su vez, Kales *et al* constatan que en los EEUU se ha producido un descenso en el uso de antipsicóticos en pacientes con demencia, que comenzó en 2003 y se hizo más acusado a partir de las comunicaciones de la FDA notificando el riesgo asociado a estos productos (3). El interés de los autores por la cuestión es antiguo, ya que hace varios años

comunicaron el incremento de la mortalidad que habían observado en pacientes dementes tratados con antipsicóticos de primera y segunda generación (4). Pese a todo, el empleo de los antipsicóticos en la demencia sigue siendo muy notable. Un informe del gobierno federal de los EEUU indica que de los poco más de dos millones de personas que viven en residencias de ancianos en ese país un total de 304.983 (un 14%) recibieron “atípicos” en algún momento entre enero y junio de 2007 (5, 6).

En el otro extremo de la vida, la FDA ha actualizado las fichas de todos los antipsicóticos destacando las consecuencias de la exposición a estos medicamentos en la vida intrauterina, en particular en el tercer trimestre de gestación. Según el texto añadido a las fichas (7), el neonato puede presentar síntomas extrapiramidales o un cortejo de privación que suele desaparecer espontáneamente en un breve plazo, aunque hay casos en los que es necesario prolongar la hospitalización (8).

Dos trabajos recientes han abordado la cuestión de lo que podríamos llamar la neurotoxicidad de los antipsicóticos. En uno de ellos (9), realizado con 211 pacientes diagnosticados de esquizofrenia que fueron estudiados mediante RNM seriadas a lo largo de años, se observó una progresiva reducción de la sustancia gris cerebral, lo que sugiere que los antipsicóticos, como dicen los autores, tienen una “*influencia sutil pero mensurable*” en la pérdida de tejido cerebral a lo largo del

tiempo, una conclusión preocupante que, sin embargo, parece mitigarse con los resultados de otro trabajo, realizado con un número muy inferior de pacientes y con otro diseño (10). En este caso se dividió en dos grupos de ocho a 16 pacientes estables tras un primer episodio de esquizofrenia. El primero suspendió el antipsicótico atípico que venía tomando y el segundo lo mantuvo. Con el paso del tiempo, frente a un grupo control de personas no diagnosticadas de la enfermedad, todos los pacientes mostraban en la RNM una reducción del volumen total de la sustancia gris y del núcleo caudado con el paso del tiempo. En los que dejaron la medicación se produjo además una reducción del volumen del núcleo accumbens y del putamen, en tanto que en los que mantuvieron el tratamiento aumentó el tamaño de estas estructuras. Los autores interpretan que la pérdida de sustancia gris está asociada a la enfermedad y no a la exposición a atípicos.

La clozapina sigue siendo un fármaco difícilmente reemplazable y probablemente insuficientemente empleado. A la hora de redactar este comentario estamos a la espera de que se modifiquen las condiciones del programa de farmacovigilancia en vigor desde 1993, lo que, en principio, se traduciría en un aumento del uso del fármaco. Entre tanto, merece la pena reseñar un trabajo de Nielsen *et al* (11) en el que se plantea cómo “optimizar” el tratamiento con clozapina: duración de la monoterapia, cuándo pedir niveles plasmáticos y en qué rango deben situarse, cómo reducir el impacto de sus abundantes efectos secundarios y cuándo y con qué productos potenciar su acción. En su vertiente negativa, el boletín australiano *Medicines Safety Update* comenta el riesgo de estreñimiento severo con clozapina y ofrece pautas para su reconocimiento y prevención (12).

La risperidona es la protagonista de dos artículos recientes. En el primero, Subot-

nik *et al* informan de la celeridad con la que se produce la recidiva psicótica en pacientes con esquizofrenia que suspenden el tratamiento antipsicótico con este fármaco (13). Ante el riesgo que tiene lo que podríamos llamar “pérdida de adherencia”, una respuesta lógica sería inclinarse por el preparado de acción prolongada, pero Rosenheck *et al* informan de que en un estudio en que se randomizó a pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo con riesgo de descompensación bien hacia tratamiento oral, bien hacia risperidona de acción prolongada, el uso de este último preparado no obtuvo mejores resultados que la medicación oral (14). En cambio, y por dar un retrato completo, un trabajo realizado en Finlandia demuestra que en pacientes con esquizofrenia el seguimiento del tratamiento oral es muy bajo y que las formulaciones de acción prolongada reducen los reingresos (15).

Recogemos un lúcido comentario de David Taylor (16) acerca de la cada vez más extendida práctica de la polifarmacia con antipsicóticos, una tendencia que va en aumento a pesar de que se suele recomendar evitarla. Como bien señala, esta actuación, que se utiliza cuando se percibe que la monoterapia es insuficiente, es en algunos casos racional o “basada en la evidencia”, pero en otros casos no es ni lo uno ni lo otro. Para Taylor, la polifarmacia puede deberse tanto al deseo bienintencionado de mejorar la respuesta al tratamiento como a la especie de empanada que se tiene en torno a los mecanismos de acción de los antipsicóticos. Como bien señala, la idea de que cuantos más fármacos se utilicen, mejor, carece de base pero, con todo, algunas combinaciones pueden ser útiles, por lo que habría que ceñirse a ellas y más específicamente, únicamente a las que puedan demostrar su validez y seguridad.

Ya que hablamos de “*Medicina Basada en la Evidencia*” (MBE), unas palabras

sobre los ensayos clínicos, esas investigaciones en las que se produce “evidencia” no siempre fiable, a veces por errores de diseño, otras por diseños interesados, y otras porque simplemente es difícil hacer ciencia con sujetos experimentales e investigadores que no dejan de ser humanos y como tales están dominados por afectos, pasiones y una latente estulticia. Es significativa la revisión de Kinon *et al* (17), acerca del efecto placebo en los ensayos clínicos con antipsicóticos en la esquizofrenia que, al igual que sucede en los ensayos con antidepresivos, va creciendo en los últimos años, hasta el punto de que la diferencia entre el tamaño del efecto del fármaco activo y la sustancia inerte se está haciendo cada vez menor. Entre las posibles razones para este sorprendente fenómeno, los autores apuntan a problemas metodológicos: diseños inadecuados, protocolos que estimulan un deseo de cooperación excesiva por parte del paciente, multicéntricos en países en vías de desarrollo con lo que podríamos llamar estándares de investigación heterogéneos, uso de instrumentos inadecuados... Y estos son los elementos a partir de los cuales se configuran las autorizaciones de la FDA o la EMEA, la MBE, las guías de actuación o en general la excelencia clínica. Así que no es de extrañar que Lepping y colaboradores (18), tras revisar los resultados de 120 ensayos clínicos con antipsicóticos y adaptando los resultados obtenidos con la BPRS y la PANSS a la CGI-C, concluyan que la mejoría obtenida con los fármacos a estudio es, en términos generales, de mínima significación clínica.

Después de tan desmoralizantes realidades, nada mejor para cerrar el apartado que una investigación que demuestra que los antipsicóticos pueden tener capacidades insospechadas. Uno de ellos parece ser de utilidad en la tuberculosis multirresistente, aunque el hallazgo por el momento sea provisional y

tan solo en un modelo murino (19), lo que de nuevo indica que designar a los grupos de fármacos como si tuvieran una actividad específica identificable (en este caso, antipsicótica), es todo un exceso, ya que como de sobra sabemos y demuestra esta investigación, son productos “sucios”, con múltiples efectos, que pueden generar a veces complicaciones y otras beneficios si se utilizan con habilidad. Por cierto, que el producto en cuestión es nada menos que la tioridazina, retirada hace años del mercado por sus potenciales riesgos cardiacos.

Reguladores del humor

Comentaremos algunas aportaciones de interés en este campo, comenzando por el pionero litio, al que el *British Journal of Psychiatry* ha dedicado varios artículos que sugieren que este humilde catión sigue siendo una caja de sorpresas. Young (20) destaca que la observación de que los pacientes con trastorno bipolar tratados con litio tienen menor tendencia a desarrollar enfermedad de Alzheimer y los prometedores resultados obtenidos en un ensayo clínico en deterioro cognitivo leve sugieren que además de regulador del humor el litio podría ser un producto útil para prevenir la demencia. Kapusta *et al* (21) encuentran que la tasa de suicidio es menor en las regiones de Austria en la que el agua de consumo humano contiene más litio, en la línea de hallazgos previos en otros lugares, aunque en honor a la verdad hay que reseñar que en la misma revista Kabacs *et al* (22) nos cuentan que no encuentran tal relación inversa en el este de Inglaterra. Todos estos hallazgos sugieren que hay mucho por investigar y potenciales beneficios que obtener de esas investigaciones. Lástima que el mínimo precio del litio impida que aparezcan

sponsors interesados en financiar esos estudios.

Como todos sabemos, al carro de la profilaxis en el trastorno bipolar del que tira el litio se han subido múltiples productos (antiepilépticos y antipsicóticos, esencialmente), con desiguales resultados para los pacientes e igualmente dispar fortuna comercial. Se ha creado así el grupo de los llamados “*reguladores del humor*”, “*estabilizadores del ánimo*” o “*timorreguladores*”, al que es costumbre referirse como un grupo homogéneo, cuando cada producto es química, farmacodinámica y clínicamente hijo de sus respectivos padre y madre. En Psicofarmacología, las “*clases*” las crean varios factores. Uno es el hábito clínico; otro, el afán de los fabricantes por ensanchar el nicho comercial de sus productos, buscando nuevas indicaciones; y un tercero es la Administración, que sanciona la existencia de la presunta “*clase*” con autorizaciones de uso transversales que permiten que múltiples y dispares productos sean utilizables en una misma patología. Ser incluido en una “*clase*” permite al producto en cuestión ampliar su horizonte comercial, pero a veces reporta efectos no deseados. La FDA, por ejemplo, desaconseja de entrada el uso en la demencia de todo nuevo antipsicótico, sin considerar su mecanismo de acción, su familia química o si realmente hay indicios de que pueda representar un riesgo significativo. Aun más significativo es el caso de los antiepilépticos, a los que a FDA colocó en 2009 un “*warning*” genérico (a toda la “*clase*”) (22) sobre el riesgo de inducción de conductas suicidas, basándose en hallazgos aplicables solo a algunas moléculas. Con posterioridad, se ha podido descartar que varios productos, como por ejemplo el ácido valproico (en su formulación *divalproex*) entrañen un riesgo suicida real (24). Un elemento chocante y ridículo de la decisión de la FDA es que colocó el sello de riesgo de autolisis al clorazepato, un pro-

ducto frecuentemente utilizado por estos pagos precisamente para mitigar la angustia en pacientes de riesgo. Pero como en los EEUU el clorazepato está autorizado como antiepiléptico, le cayó el sambenito de la posibilidad de inducir o favorecer conductas autolíticas.

Volviendo a la supuesta “*clase*” de los “*reguladores del humor*”, Fountoulakis *et al* (25), en un reciente trabajo, concluyen que no existe un “*efecto de clase*” que homogenice a todos estos voluntariosos fármacos, y que la idea de que pueda existir tiene efectos negativos para una adecuada terapia farmacológica en el trastorno bipolar, favoreciéndose equívocos como el que determinados productos, por el hecho de pertenecer a esa pretendida “*clase*” son intercambiables.

Uno de los últimos incorporados al tratamiento de mantenimiento en el trastorno bipolar es el aripiprazol, si bien con la salvedad de que su ficha técnica lo considera algo así como un estabilizador tras episodios maníacos, al autorizarlo “*para el tratamiento de los episodios maníacos moderados o severos en pacientes con trastorno bipolar I y en la prevención de nuevos episodios maníacos en pacientes que presentaron episodios predominantemente maníacos y que respondieron al tratamiento con aripiprazol*” (26). Pues bien: un interesante y metódico trabajo de Tsai *et al* (27) revisa la “*evidencia*” sobre la efectividad del producto en esta indicación y llega a la conclusión de que la condición de “*estabilizador del humor*” del aripiprazol se basa en un único ensayo, realizado por Keck *et al*, en el que además identifican cuatro “*limitaciones críticas*” que deberían invitar a interpretar sus hallazgos con suma cautela. Pese a ello, señalan, el estudio en cuestión se ha venido citando acríticamente desde su publicación en la literatura científica. Ante esta revelación no deberíamos caer en la tentación de culpar a los autores del ensayo

o a la industria farmacéutica (“*malo*” oficial de todos los desaguisados que tienen que ver con los medicamentos); más bien habría que preguntarse qué valor científico tiene una literatura que cita y recita aborregadamente un artículo sin reparar en su metodología. Y no menos importante sería preguntar al regulador (la FDA, la EMEA) cómo es que aprueban indicaciones sustentadas en ensayos con tan poca chicha. Habitualmente el clínico no tiene suficiente conocimiento de metodología de investigación como para forjarse una idea adecuada de la validez de muchos trabajos, pero el regulador da empleo a personas a las que se les supone formación en la materia.

Antidepresivos

Los más utilizados de los psicofármacos son objeto de interesantes (y a veces preocupantes) informaciones recientes. Por ejemplo, Cosgrove *et al* encuentran una relación confusa entre los antidepresivos y el cáncer de mama u ovario, y para explicarla proponen la posibilidad de que exista un efecto bifásico, en virtud del cual el riesgo aumentaría con tratamientos cortos y/o a dosis bajas. Si bien sus resultados son oscuros en cuanto al alcance real del riesgo, si es que existe, se vuelven meridianos en el análisis de la relación entre los autores de trabajos sobre el particular y sus vinculaciones con la industria. Los autores sin contacto con ésta tendrían más a informar de la posible relación, en tanto que quienes mantenían un vínculo con laboratorios, tendrían a rechazar que hubiera correlación alguna (28). También parece inquietante un estudio realizado en Taiwan (29) que sugiere que el uso de antidepresivos (en especial, de los que ejercen una potente inhibición del transportador de serotonina) puede asociarse a la aparición de

“*eventos cerebrovasculares*”. Queda por ver si estos hallazgos se replican en otros ámbitos geográficos.

En cualquier caso, todavía tenemos mucho que aprender acerca del uso de estos productos, no solo en cuanto a su seguridad, sino en lo que se refiere a la selección de la molécula en cuestión. Se confía que a medio plazo la Farmacogenética nos ayude a tal efecto. Porcelli *et al* revisan los conocimientos actuales sobre los genes que se asocian a la farmacodinamia de los productos y la forma en que su conocimiento podría orientar a la prescripción (30). También tendremos que aprender acerca de la manera en que interactúan con otras moléculas, como los AINEs, otros fármacos ubicuos y de generosa prescripción, que según un trabajo de Warner-Schmidt *et al* pueden antagonizar los efectos de los antidepresivos (31). El campo de la depresión, de todos modos, no está agotado. A la comercialización en los EEUU de la trazodona de absorción retardada, hace algo más de un año, se ha sumado recientemente la de la vilazodona, un fármaco que se presenta como inhibidor de la recaptación de serotonina y agonista del receptor 5HT_{1a}. Como sucede a menudo, tocar más “*teclas*” receptoriales o neurotransmisoras no siempre se acompaña de un espectacular incremento del efecto clínico, si uno se atiene a la opinión de Nemeroff, toda una autoridad en el campo, que dice que el producto “*no va a cambiar la naturaleza del tratamiento de la depresión*”, al tiempo que le reconoce que jugará su papel en el mercado (32). Y mientras unos vienen otros se van. Desde hace unos meses la tranilcipromina está atravesando por lo que pudorosamente la Agencia Española del Medicamento denomina “*problemas de suministro*”, antesala muchas veces de la desaparición de los medicamentos. Si así sucede sería el fin de los IMAOs no reversibles en nuestro mercado. En homenaje a este gru-

po, tan complejo de utilizar como útil en su momento para muchos pacientes, recogemos una revisión de Wimbiscus *et al* (33) que incluye también a los IMAOs reversibles, de la que en España es representante la moclobemida, que inhibe la MAO A. Otro IMAO reversible (en este caso de la MAO B), la selegilina, existe en nuestro mercado como antiparkinsoniano, pero está comercializado en los EEUU como antidepresivo en forma de parche transdérmico.

Hipnóticos y sedantes

Hace unos 25 años, las benzodiazepinas eran el eje del tratamiento de la ansiedad, pero coincidiendo con la irrupción en el mercado de los ISRS fueron gradualmente arrinconadas, y su uso empezó a contemplarse como imprudente o inseguro por el riesgo de desarrollo de dependencia, que aun siendo real posiblemente se sacó de quicio. En este contexto, son de interés dos trabajos recientes. En uno, el-Guebaly, Sareen y Stein discuten y hasta cierto punto polemizan sobre el lugar de estos fármacos en la terapia actual y las garantías para su uso seguro (34). En el segundo, Casher *et al* (35) plantean unas líneas generales para la prescripción prudente y racional de benzodiazepinas (y de psicoestimulantes) en situaciones con potencial de abuso.

El campo de los hipnóticos está marcado por la reciente desaparición de hecho del clometiazol de nuestro mercado (36), que de nuevo la AEMPS define piadosamente con su "existen presentaciones con problemas de suministro". Uno de sus competidores más existosos es el zolpidem, a cuyos a veces sorprendentes efectos secundarios (atracones nocturnos, por ejemplo) dedican Inagaki *et al* una revisión (37).

Varios y miscelánea

Cerraremos este repaso con algunos trabajos generales o de difícil ubicación que parecen interesantes. Por ejemplo, la revisión de Scher *et al* acerca de las opciones farmacológicas posibles en el tratamiento del déficit cognitivo tras el daño cerebral (38), o la de Rifai *et al* en torno a la terapéutica psiquiátrica en pacientes con hepatitis C (39). También merece una mención el artículo de Sarwer *et al* acerca de las adaptaciones de posología necesarias en pacientes sometidos a cirugía bariátrica (40). Y puede ser muy útil la revisión de Moses y McGuire (41) acerca de las interacciones medicamentosas con medicamentos complementarios (o "naturales" o "herbales"), en especial en una época en la que este tipo de remedios tiene un creciente auge y los pacientes los combinan con los fármacos que se les prescriben.

También es digno de mención un artículo de Moore *et al* (42) que examina la relación entre medicamentos (484 en total) y actos violentos heteroagresivos. Los autores encontraron una conexión entre el uso de 86 fármacos y la perpetración de violencia. Los medicamentos con más casos informados son vareniclina, once antidepresivos (entre los que destacan la fluoxetina y la paroxetina), tres medicamentos para el TDA/H, y cinco medicamentos de acción hipnótica o sedativa.

Haremos alusión también a los cinco fármacos neuropsiquiátricos que se han incluido en el "Interagency Emergency Health Kit" una caja de medicamentos e instrumentos diseñada para atender a las necesidades primarias en materia de atención sanitaria de las personas expuestas a emergencias humanitarias. Los productos seleccionados han sido la amitriptilina (en comprimidos orales), el haloperidol (comprimidos e inyectable), el diazepam (también comprimidos e in-

BOTICARIUM

yectable), el biperideno (comprimidos) y el fenobarbital (comprimidos) (43). Productos antiguos, eficaces, no promocionados en la actualidad.

Por último, una referencia a un posible psicofármaco rompedor en el futuro; en realidad, un producto utilizado desde hace mucho tiempo en otros ámbitos de la Medicina, como la sobredosis de paracetamol (por ser precursor del glutatión) o las patologías que cursen con gran producción de moco. Nos referimos a la acetilcisteína, un fármaco que se ha empleado en trastornos como el autismo (44), en los que se supone existe una carencia de aminoácidos sulfurados. Pero por lo que nos cuentan es un producto pluriempleado y polifacético con acción moduladora de transmisión glutamatérgica, efecto neurotrópico y participación en cascadas inflamatorias, por lo que se va explorando con gran interés su uso en el campo de las adicciones, el TOC, ciertas conductas cubiertas por el amplio paraguas del llamado “*espectro obsesivo*” (como la tricotilomanía o la onicofagia), o incluso en la esquizofrenia o el trastorno bipolar. El lector interesado puede consultar las recientes revisiones de Sansone y Sansone (45) o Dean *et al* (46). Tendría su gracia que en un plazo relativamente breve tratemos ese amplio abanico psicopatológico con el mucolítico por excelencia. Si es así, los pacientes probablemente estén expuestos a menos secundarismos que los que generan los medicamentos actuales. Y además, de paso, tendrán muchos menos mocos.

Aviso a navegantes (nunca mejor dicho):

Las direcciones de Internet recogidas dirigen, según está especificado, al abstract del artículo o a su texto íntegro. El lector interesado debe saber que para acceder al artículo completo se le requerirá en algunos

casos que se registre previamente en la revista, pero en todas las fuentes citadas, a día de hoy, el proceso es gratuito y no entraña ninguna obligación para el navegante.

BIBLIOGRAFÍA:

(1) Haridas A, Kushon D, Gurmu S, Oluwabusi O. Smoking Quetiapine: A “Maq Ball”? Primary Psychiatry 2010; 17(9):38-39 [accessible en: <http://www.primarypsychiatry.com/asp/articleDetail.aspx?articleid=2826>].

(2) Bogart GT, Ott CA. Abuse of second-generation antipsychotics: What prescribers need to know. Current Psychiatry 2011; 10 (5): 77-9 [Accesible en: http://www.currentpsychiatry.com/article_pages.asp?aid=9576].

(3) Kales HC, Zivin K, Kim HM, Valenstein M, Chiang C, Ignacio R, et al. Trends in antipsychotic use in dementia 1999-2007. Arch Gen Psychiatry 2011; 68: 190-7 [Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21300946>].

(4) Kales HC, Valenstein M, Kim HM, McCarthy JF, Ganoczy D, Cunningham F, et al. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. Am J Psychiatry 2007; 164: 1568-76 [Accesible en: <http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/full/164/10/1568>].

(5) Levinson DR. Medicare atypical antipsychotic drug claims for elderly nursing home residents. Department of Health and Human Services. Office of Inspector General, May 2011 [Accesible en: <http://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-07-08-00150.pdf>].

(6) Moran M. Misuse of Antipsychotics Widespread in Nursing Homes. Psychiatric News 2011; 46 (11): 2 [Accesible en: <http://pn.psychiatryonline.org/content/46/11/2.2.full>].

(7) Food and Drug Administration. Antipsychotic drugs: Class Labeling Change - Treatment During Pregnancy and Potential Risk

to Newborns; 02/22/2011 [Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm244175.htm>].

(8) Sinclair L. Antipsychotic Labels to Cite Risks to Newborns. *Psychiatric News* 2011; 46 (7): 12 [Accesible en: <http://pn.psychiatryonline.org/content/46/7/12.1.full>].

(9) Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 128-37 [Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21300943>].

(10) Boonstra G, van Haren NE, Schnack HG, Cahn W, Burger H, Boersma M, et al. Brain volume changes after withdrawal of atypical antipsychotics in patients with first-episode schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 146-53 [Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21346618>].

(11) Nielsen J, Damkier P, Lublin H, Taylor D. Optimizing clozapine treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123: 411-22 [Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10372609>].

(12) Anónimo. Clozapine and severe constipation. *Medicines Safety Update* 2011; 2 (1) [Accesible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/34/1/22/5>].

(13) Subotnik KL, Nuechterlein KH, Ventura J, Gitlin MJ, Marder S, Mintz J, et al. Risperidone nonadherence and return of positive symptoms in the early course of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 286-92 [Abstract: <http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/abstract/168/3/286>].

(14) Rosenheck RA, Krystal JH, Lew R, Barnett PG, Fiore L, Valley D, et al. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med* 2011; 364: 842-51 [Abstract: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1005987>].

(15) Tiihonen J, Haukka J, Taylor M, Haddad PM, Patel MX, Korhonen P. A nationwi-

de cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 603-9 [Abstract: <http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/content/abstract/168/6/603>].

(16) Taylor D. Antipsychotic polypharmacy - confusion reigns. *The Psychiatrist* 2010; 34: 41-43 [Accesible en: <http://pb.rcpsych.org/cgi/content/full/34/2/41>].

(17) Kinon BJ, Potts AJ, Watson SB. Placebo Response in Clinical Trials with Schizophrenia Patients. *Curr Opin Psychiatry* 2011; 24: 107-13 [Accesible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/736915>].

(18) Lepping P, Sambhi RS, Whittington R, Lane S, Poole R. Clinical relevance of findings in trials of antipsychotics: systematic review. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 341-5 [Accesible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21525517>].

(19) Van Soolingen D, Hernandez-Pando R, Orozco H, Aguilar D, Magis-Escorra C, Amaral L, et al. The antipsychotic thioridazine shows promising therapeutic activity in a mouse model of multidrug-resistant tuberculosis. *PLoS One* 2010; 5(9). pii: e12640 [Accesible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0012640>].

(20) Young AH. More good news about the magic ion: lithium may prevent dementia. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 336-7 [Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21525515>].

(21) Kapusta ND, Mossaheb N, Etzersdorfer E, Hlavin G, Thau K, Willeit M, et al. Lithium in drinking water and suicide mortality. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 346-50. [Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21525518>].

(22) Kabacs N, Memon A, Obinwa T, Stochl J, Perez J. Lithium in drinking water and suicide rates across the East of England. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 406-7. [Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21525523>].

BOTICARIUM

- (23) Food and Drug Administration. Suicidal Behavior and Ideation and Antiepileptic Drugs; 5/5/2009 [Accesible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/Postmarket-DrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM100190>].
- (24) Redden L, Pritchett Y, Robieson W, Kovacs X, Garofalo M, Tracy K, et al. Suicidality and divalproex sodium: analysis of controlled studies in multiple indications. *Ann Gen Psychiatry* 2011; 10(1): 1 [Accesible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3032763/pdf/1744-859X-10-1.pdf>].
- (25) Fountoulakis KN, Gonda X, Vieta E, Rihmer Z. Class effect of pharmacotherapy in bipolar disorder: fact or misbelief? *Ann Gen Psychiatry* 2011; 10(1): 8 [Accesible en: <http://www.annals-general-psychiatry.com/content/10/1/8>].
- (26) Abilify. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Accesible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000471/WC500020170.pdf].
- (27) Tsai AC, Rosenlicht NZ, Jureidini JN, Parry PI, Spielmans GI, Healy D. Aripiprazole in the Maintenance Treatment of Bipolar Disorder: A Critical Review of the Evidence and Its Dissemination into the Scientific Literature. *PLoS Med* 2011; 8(5): e1000434 [Accesible en: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1000434>].
- (28) Cosgrove L, Shi L, Creasey DE, Anaya-McKivergan M, Myers JA, Huybrechts KF. Antidepressants and breast and ovarian cancer risk: a review of the literature and researchers' financial associations with industry. *PLoS One* 2011; 6(4): e18210 [Accesible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0018210>].
- (29) Wu CS, Wang SC, Cheng YC, Gau SS. Association of cerebrovascular events with antidepressant use: a case-crossover study. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 511-21 [Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21406464>].
- (30) Porcelli S, Drago A, Fabbri C, Gibiino S, Calati R, Serretti A. Pharmacogenetics of antidepressant response. *J Psychiatry Neurosci* 2011; 36: 87-113 [Accesible en: <http://www.cma.ca/multimedia/staticContent/HTML/N0/12/jpn/vol-36/issue-2/pdf/pg87.pdf>].
- (31) Warner-Schmidt JL, Vanover KE, Chen EY, Marshall JJ, Greengard P. From the Cover: Antidepressant effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are attenuated by antiinflammatory drugs in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 9262-7 [Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21518864>].
- (32) Moran M. Viibryd approved for treatment of major depression. *Psychiatric News* 2011; 46 (5): 6 [Accesible en: <http://pn.psychiatryonline.org/content/46/5/6.2.full>].
- (33) Wimbiscus M, Kostenko O, Malone D. MAO inhibitors: risks, benefits, and lore. *Cleve Clin J Med*. 2010; 77): 859-82 [Accesible en: <http://www.ccjm.org/content/77/12/859.long>].
- (34) el-Guebaly N, Sareen J, Stein MB. Are there guidelines for the responsible prescription of benzodiazepines? *Can J Psychiatry* 2010; 55: 709-14 [Accesible en: <http://publications.cpa-apc.org/media.php?mid=1061>].
- (35) Casher MI, Gih D, Bess JD. Benzodiazepines and stimulants for patients with substance use disorders. *Current Psychiatry* 2001; 10 (5): 59-67 [Accesible en: http://www.currentpsychiatry.com/article_pages.asp?aid=9569].
- (36) Kern Pharma SL. Distaneurine, nº Reg 46.186. Comunicación de Desabastecimiento (carta), 23 de marzo de 2011 [Accesible en: <http://www.kernpharma.com/wp-content/uploads/2011/03/Distaneurine1.pdf>].
- (37) Inagaki T, Miyaoka T, Tsuji S, Inami Y, Nishida A, Horiguchi J. Adverse reactions to zolpidem: case reports and a review of the li-

terature. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2010; 12(6). pii: PCC.09r00849 [Accessible en: http://www.psychiatrist.com/private/pccpdf/article_wrapper.asp?art=2010/09r00849bro/09r00849bro.htm].

(38) Scher LM, Loomis E, McCarron RM. Traumatic brain injury: pharmacotherapy options for cognitive deficits. *Current Psychiatry* 2011; 10(2): 21-3/33/37 [Accessible en: http://www.currentpsychiatry.com/pdf/1002/1002CP_MedPsych.pdf].

(39) Rifai MA, Gleason OC, Sabouni D. Psychiatric care of the patient with hepatitis C: a review of the literature. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010; 12(6). pii: PCC.09r00877 [Accessible en: http://www.psychiatrist.com/private/pccpdf/article_wrapper.asp?art=2010/09r00877whi/09r00877whi.htm].

(40) Sarwer DB, Falcounbridge LF, Steffen KJ, Roerig JL, Mitchell JE. Bariatric procedures: managing patients after surgery. *Current Psychiatry* 2011; 10(1): 18-20/27-30/A [Accessible en: http://www.currentpsychiatry.com/article_pages.asp?AID=9229&UID=11311].

(41) Moses GM, McGuire TM. Drug interactions with complementary medicines. *Aust Prescr* 2010; 33: 177-80 [Accessible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/33/6/177/80>].

(42) Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD. Prescription drugs associated with reports of violence towards others. *PLoS One* 2010; 5(12): e15337 [Accessible en: <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0015337>].

(43) Van Ommeren M, Barbui C, de Jong K, Dua T, Jones L, Perez-Sales P, et al. If You Could Only Choose Five Psychotropic Medicines: Updating the Interagency Emergency Health Kit. *PLoS Med* 2011; 8(5): e1001030 [Accessible en: <http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.1001030>].

(44) Geier DA, Geier MR. A Clinical and Laboratory Evaluation of Methionine Cycle-Transsulfuration and Androgen Pathway Markers in Children with Autistic Disorders". *Horm Res* 2006; 66: 182-8 [Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16825783>].

(45) Sansone RA, Sansone LA. Getting a knack for NAC: N-Acetyl-Cysteine. *Innov Clin Neurosci* 2011; 8: 10-14 [Accessible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3036554/pdf/icns_8_1_10.pdf].

(46) Dean O, Giorlando F, Berk M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. *J Psychiatry Neurosci* 2011; 36: 78-86 [Accessible en: <http://www.cma.ca/multimedia/staticContent/HTML/N0/12/jpn/vol-36/issue-2/pdf/pg78.pdf>].