

Boticarium II.

Juan Medrano.

Psiquiatra. Salud Mental Álava.

oban@telefonica.net

Antipsicóticos

La reciente introducción en el mercado de **paliperidona de liberación prolongada** pone de actualidad un trabajo de Stip y colaboradores que refleja las conclusiones de un grupo de médicos psiquiatras de Quebec en torno al uso de esta familia de productos. Los autores encuentran que la tasa media de uso de los **neurolépticos de acción prolongada** en Canadá se encuentra en torno al 6 %, una proporción muy por debajo del 15 al 25 % que consideran ideal. Asimismo, proponen un algoritmo de uso de neurolépticos en el que fijan criterios para indicar productos de acción prolongada¹. A este respecto, un trabajo de Shajahan y colaboradores revisa la experiencia con antipsicóticos de acción prolongada en una zona de Escocia, llegando a la conclusión de que sus son productos de gran valor para optimizar la evolución de los pacientes, pero sin que existan grandes diferencias entre los diversos productos analizados (risperidona, zuclopentixol y flupentixol)².

Otra novedad en el mercado antipsicótico europeo es la **asenapina**, que lleva algún tiempo comercializada en los EEUU. Como se sabe, es un producto de absorción necesariamente sublingual, toda vez que está expuesto a un intensísimo metabolismo hepático que hace que por vía oral su biodisponibilidad sea mínima. La FDA lo ha autorizado a dosis de 10 mg/d en la esquizofrenia y de 20 mg/d en la manía, en tanto que en Europa, por el momento, solo será utilizable en esta última indicación. Hace escasos meses la agencia norteamericana informó³ de que se han comunicado reacciones alérgicas graves en pacientes tratados asenapina, por lo que se decidió modificar la ficha técnica y el prospecto, recogiendo la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad tipo I, con anafilaxia, angioedema, hipotensión, taquicardia, edema lingual, disnea, sibilancias o rash. En algunos casos, según la FDA, estas reacciones se observaron tras la primera toma del fármaco. La ficha técnica española y europea ya recoge, aunque con menor deta-

Aviso a los navegantes: Este resumen de novedades en Psicofarmacología se construye en base a dos premisas. La primera es que sus fuentes, en la medida de lo posible, sean abiertas y por lo tanto puedan ser consultadas por cualquier lector interesado en ellas. La segunda es que lo recogido se oriente al uso clínico de los psicofármacos, sin detenerse en hallazgos relacionados con la efectividad de los medicamentos (que habitualmente suelen tener mecanismos de promoción más certeros y eficaces). Por este motivo, sus contenidos pueden resultar sombríos, preocupantes o incluso pueden aparentar una disposición contraria al uso de psicofármacos. No es ni mucho menos esta la intención del recopilador, gran parte de cuya actividad asistencial gira en torno a la prescripción de medicamentos. Más bien, la vocación de esta sección es transmitir información que fomente el uso racional, prudente y sanamente escéptico de los fármacos psiquiátricos. Nada menos...

lle, la posible aparición de estas complicaciones⁴. Una de las ventajas que parece aportar este fármaco es su menor riesgo metabólico en comparación con el de otros del grupo de los llamados “atípicos”.

Precisamente los **problemas metabólicos** derivados del uso de antipsicóticos reciben una sucinta revisión de Lambert en *Australian Prescriber*⁵. En términos generales, no es esta una cuestión sobre la que falte información, a veces, incluso, como material de publicidad negativa en la pugna entre productos, pero el artículo que referenciamos introduce dos cuestiones interesantes, como son la escasa cobertura farmacológica del problema en pacientes esquizofrénicos (como revela el escaso uso de estatinas) y la posibilidad de indicar cirugía bariátrica con resultados que, en principio, no deberían ser peores que los observados en la población obesa sin enfermedad mental grave. El boletín *Hemos Leído...* comenta en castellano el artículo⁶. A este respecto, cabe reseñar también un trabajo de Nielsen y colaboradores⁷ en el que se observa una mayor tendencia al desarrollo de diabetes tipo 2 en pacientes tratados con antipsicóticos de primera generación de baja y media potencia, olanzapina y clozapina, y una menor tendencia en los tratados con aripiprazol. Otros factores asociados a la aparición de la enfermedad fueron la edad avanzada, o en uso de antihipertensivos o hipolipemiantes.

Los riesgos metabólicos de los antipsicóticos atípicos cobran una especial importancia dada la **tendencia a generalizar su uso** en todo tipo de indicaciones. En los EEUU, donde se ha constatado describe un progresivo aumento en las recetas de estos productos para tratar a pacientes diagnosticados de trastornos de ansiedad, a pesar de que los datos sobre seguridad y eficacia en estas indicaciones son todavía escasos⁸, se ha llamado también la atención sobre el empleo

un tanto indiscriminado de estos fármacos para tratar el insomnio. Es particularmente significativo el amplio uso de la quetiapina, que podría ser problemático en la medida que los pacientes no están adecuadamente monitorizados para la detección y tratamiento de los efectos metabólicos y cardiovasculares asociados al producto⁹.

Ahora bien, aunque con el advenimiento de los nuevos antipsicóticos se ha venido prestando menos atención a sus secundarismos neurológicos al tiempo que se registra, como vemos, una creciente preocupación por los metabólicos, no debe olvidarse el riesgo latente de disquinesia y distonía tardías. En este sentido puede ser de interés un trabajo de Caroff y colaboradores¹⁰ que plantea cómo abordar de la forma más racional posible la **disquinesia tardía**, deteniéndose en la patogenia y el tratamiento del cuadro.

Los antipsicóticos son fármacos a los que con cierta frecuencia se expone a los embriones y fetos si la embarazada requiere tratamiento de una enfermedad mental grave. Aunque no parece que entrañen un riesgo significativo de malformación, **los neonatos pueden mostrar efectos residuales de la exposición**. Así, la AEMPS informa¹¹ de que las agencias nacionales de la Unión Europea, a través del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia, han revisado los datos relativos a los casos notificados de síndrome de retirada y efectos extrapiramidales en recién nacidos de madres expuestas a antipsicóticos durante el tercer trimestre de embarazo, que como comentamos en un Boticarium anterior ya habían merecido la atención de la FDA^{12, 13}. La EMEA considera que este fenómeno es un efecto de grupo, por lo que modificará la información de los medicamentos incluyendo la descripción de esta posible reacción adversa.

También la FDA ha informado¹⁴ sobre **cambios en la ficha técnica de la quetiapina** en los EEUU, entre los que destaca la

posibilidad de aparición de hipertermia y los riesgos vinculados a la prolongación del intervalo QT. Aunque, tal como se razona en la ficha técnica modificada¹⁵, en los ensayos clínicos con el fármaco no se apreció un “incremento persistente de los intervalos QT”, tras la comercialización del producto no se realizó un estudio sistemático sobre el efecto a este nivel de la quetiapina. En la experiencia que se ha ido adquiriendo posteriormente se ha observado una prolongación del QT en pacientes en diversas situaciones, como la sobreingesta de quetiapina, el padecimiento de enfermedades concomitantes y la toma de medicamentos de los que se conoce un efecto desestabilizador del equilibrio electrolítico o que a su vez pueden prolongar el QT. En consecuencia, se recomienda evitar el uso de quetiapina en combinación con medicamentos potencialmente activos sobre el QT, como los antiarrítmicos clase IA (quinidina, procainamida) o III (amiodarona, sotalol), determinados antipsicóticos (sertindol, ziprasidona, clorpromazina, pimozida), citalopram a dosis superiores a 40 mg/d (ver más abajo), ciertos antibióticos (gatifloxacino, moxifloxacino), o cualquier otro fármaco que pueda prolongar el intervalo QTc (pentamidina, metadona). Asimismo, debería evitarse su uso en circunstancias que favorezcan la aparición de torsade de pointes y/o muerte súbita, como los antecedentes de bradiarritmias, hipopotasemia, hipomagnesemia. Obviamente, también debería limitarse su uso o emplearla con gran precaución en pacientes con un riesgo aumentado de prolongación del QT ya sea por patología cardiovascular, antecedentes familiares de esta anomalía, edad avanzada, insuficiencia cardiaca congestiva o miocardiopatía hipertrófica.

Precisamente en el caso de que al emerger secundarismos pueda ser necesario cambiar de producto, son de especial interés las **recomendaciones para el cambio de an-**

tipicóticos que han emitido la Sociedad Española de Psiquiatría y la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica a modo de posicionamiento conjunto y que surgen del trabajo de un grupo de expertos que ha revisado y discutido los datos surgidos de ensayos clínicos y otras fuentes relevantes¹⁶. De esta manera han llegado a un consenso sobre indicaciones y contraindicaciones del cambio de antipsicóticos, aspectos farmacológicos, estrategias de cambio y el cambio por falta de eficacia, por inadecuada tolerancia (incluyendo los síntomas extrapiramidales y la discinesia tardía, el aumento de peso, los trastornos metabólicos, la hiperprolactinemia, la disfunción sexual, la sedación persistente y la prolongación del QT) o por problemas de cumplimiento, deteniéndose también en el cambio de antipsicóticos en el trastorno bipolar.

El antipsicótico más complejo y difícil de cambiar es la **clozapina**, que a su vez es probablemente el que más secundarismos problemáticos incorpora. Chopra y colaboradores ofrecen guías para prevenir las complicaciones gastrointestinales asociadas al producto y actuar en caso de que se presentasen¹⁷. Otro trabajo con vocación de ofrecer orientación y soluciones al clínico es la breve revisión de Fulde y Preisz sobre el **abordaje de pacientes agresivos y violentos**¹⁸.

Y enlazando con las situaciones de agresividad y violencia, traemos para terminar el apartado un trabajo que ha llamado la atención al recopilador de estas novedades, probablemente por su tono original y porque tiene una cierta simpatía por la molécula implicada. Se trata de la **loxapina**, un antipsicótico cronológicamente de primera generación que fue retirado de nuestro mercado hace unos cinco años. Es importante remarcar que su adscripción al grupo es cronológica, ya que fue comercializada en los tiempos en que no estaba de moda hablar de

típicos, atípicos, menor riesgo extrapiramidal, trasteo en receptores serotoninérgicos y todas esas cosas que se supone caracterizan a los productos más recientes. Pero la loxapina fue en realidad un adelantado a su tiempo, ya que si se le mira con los parámetros de atipicidad, resulta que los cumple con creces¹⁹. También tiene el elemento simpático (si vale hablar así) de que su presentación en gotas se absorbe especialmente bien con café con leche²⁰. Pues bien, una nueva característica peculiar de este antipsicótico es la posibilidad de usarlo en aerosoles para tratar la agitación psicótica, el descontrol conductual agudo²¹. Toda una innovación.

Antidepresivos

Comenzaremos por constatar la rehabilitación de un antidepresivo, la **reboxetina**, sobre el que hace algo más de un año se publicó un artículo demoledor que le dejaba en muy mal lugar²². En aquel trabajo, realizado en Alemania, se analizaban los ensayos clínicos frente a placebo o ISRS, publicados o no, de reboxetina en depresión, llegando a la conclusión de que los datos de los estudios comunicados en su momento se referían a una minoría de los pacientes que participaron en los ensayos. De hecho, los autores destacaban que no llegaron a publicarse estudios que integraban a 3033 del total de 4098 pacientes reclutados. En conjunto, tras analizar sus resultados definían a la reboxetina como un antidepresivo ineficaz y potencialmente dañino. Pues bien, ese trabajo provocó que la *Commission on Human Medicines* británica y el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia europeo reevaluasen los datos de eficacia y seguridad del producto. Sus hallazgos, publicados con el nombre de *Reboxetine: A review of the benefits and risks*²³, concluyen

que contrariamente a lo que encontró el artículo inicial el fármaco es superior al placebo en la depresión, en particular en las formas severas o muy severas, lo que ha merecido un comentario de la *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* británica, en el que se señalan algunos errores metodológicos del estudio alemán, que sesgaron sus resultados hacia una valoración desfavorable de la reboxetina²⁴.

Otras novedades no son tan halagüeñas ni positivas para el grupo de los antidepresivos. En el mes de agosto, la FDA dio a conocer que no deben emplearse dosis de **citalopram** superiores a 40 mg/día por la posibilidad de aparición de anomalías en la conducción cardiaca con prolongación del intervalo QT y el subsiguiente riesgo de arritmias como torsade de pointes, potencialmente fatales²⁵. Por este motivo, se modificó la ficha técnica americana, que indicaba que en algunos pacientes puede ser necesario llegar a dosis de 60 mg/d. Por su parte, a finales de octubre la AEMPS emitió una nota en la misma línea²⁶, indicando que el “*citalopram puede provocar prolongación del intervalo QT, siendo el riesgo mayor conforme aumenta la dosis administrada. Debido a ello, la dosis máxima recomendada de citalopram se reduce a 40 mg al día. En pacientes mayores de 65 años o con disfunción hepática, la dosis máxima no deberá superar los 20 mg diarios*”. La ficha técnica española no se ha modificado, por lo que a la hora de redactar esta reseña sigue figurando como dosis máxima 60 mg/d (30 mg/d, si existe disfunción hepática), pero la AEMPS ha solventado el problema en su web colocando en todas y cada una de las especialidades de citalopram (ya sean de marca o genéricas) una carta de Lundbeck en la que informa sobre el ajuste de dosis, que el laboratorio hace únicamente extensivo a su propio citalopram y al licenciario²⁷. En cualquier caso, y por tratarse

del mismo problema, las precauciones señaladas más arriba para el caso de la quetiapina son lógicamente también aplicables al empleo del citalopram.

Otras novedades (siempre de tono sombrío y que apuntan a que los antidepresivos deben usarse con prudencia) son la asociación débil que se ha encontrado entre la **exposición a ISRS en el primer trimestre de vida intrauterina y la aparición posterior de cuadros del espectro autista**^{28,29}. En la misma línea, Coupland y colaboradores han publicado un artículo en el que analizan la presentación de “resultados adversos” (entre los que mencionan caídas, hiponatremia o muerte) en una cohorte de **pacientes ancianos tratados con antidepresivos**. Aunque su diseño introduce algunos posibles errores y sesgos que los propios autores señalan, la conclusión más sobresaliente es que el grupo farmacológico con menos riesgos fue el de los tricíclicos, en comparación con los ISRS o el grupo de “otros”, en el que se incluyó a la venlafaxina, la mirtazapina y la trazodona³⁰. O la alerta emitida en Australia sobre la aún incierta pero fisiopatológicamente factible cardiomiopatía por estrés relacionada con la venlafaxina³¹. La FDA, por su parte, ha venido emitiendo informaciones referidas a antidepresivos en los últimos meses. Sobre la duloxetina la agencia informa de la aparición de reacciones dermatológicas graves como eritema multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson, motivo por el cual se recomienda retirar el fármaco en cuanto aparezcan ampollas, descamación masiva, erosiones de mucosas y cualquier otro de hipersensibilidad sin otra causa identificable³². Más trivial, pero potencialmente confusiónante, es que la sertralina puede inducir falsos positivos a benzodiazepinas en analíticas de orina³³.

El lector encontrará más motivos de alarma (o mejor, de prudencia) en el uso de antidepresivos en la sección sobre interaccio-

nes. Todos estos hallazgos y noticias no deben desde luego anatemizar a estos fármacos, pero sí aconsejan un uso racional y recibir con escepticismo las promesas de empleo más seguro con que se presentan muchos nuevos productos; tal fue el caso de los antidepresivos de segunda generación, que en su día se promocionaron como mejor tolerados que los tricíclicos, lo que verosímilmente dio pie a un uso generoso en extremo de todo el grupo.

Reguladores del Humor

El *litio* no sólo es uno de los tres elementos más comunes en el Universo, sino, a pesar de todo, el “regulador del humor” de referencia más de 60 años después de que se empezase a utilizar en el trastorno bipolar. Un efecto insospechado del producto es la posibilidad de que ejerza un efecto neuroprotector. A este respecto, Lyoo y colaboradores encuentran que los pacientes en tratamiento con el ion presentan un incremento del volumen de la sustancia gris cerebral que se correlaciona con un resultado favorable del tratamiento, lo que sugiere que la acción terapéutica del fármaco tiene que ver con una neuroprotección o incluso neuroestimulación³⁴.

Los habituales compañeros del litio en este artificial grupo terapéutico, los **antico-miciales**, han sido objeto de recientes notas emitidas por las agencias del medicamento más notorias e influyentes. Así, la FDA ha comunicado, haciéndose eco de hallazgos que han venido produciéndose en los últimos años, que la exposición a valproico durante la vida intrauterina, en cualquiera de sus formas farmacológicas, se asocia un anomalías en el desarrollo cognitivo postnatal²⁵. Por su parte, el Informe Mensual sobre Medicamentos de Uso Humano de octubre de 2011 de la AEMPS informa de que el uso prolonga-

do de carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, oxcarbazepina, primidona o valproato sódico se asocia con riesgo de disminución de la densidad mineral ósea que puede conducir a osteopenia y a fracturas osteoporóticas. Tras una revisión de la materia, se afirma, se ha decidido incluir en la ficha técnica y el prospecto de medicamentos de los citados principios activos información relativa al riesgo de alteraciones óseas, incluyendo disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia y fracturas osteoporóticas en pacientes tratados a largo plazo. La agencia valora que la información disponible respecto del riesgo de ese secundarismo con otros antiepilépticos es aún limitada e insuficiente para establecer una relación causal con otras alteraciones óseas diferentes a la osteomalacia³⁶.

Desde el punto de vista clínico y práctico, Jain y Beste abordan un secundarismo habitual del **valproato**, como es la pérdida de pelo³⁷. Los autores sugieren algunas pautas para que los pacientes puedan combatir el problema: suplementos de biotina (vitamina H, para los amigos, aunque también se la conoce como B₇), no tomar el fármaco con alimentos para evitar que su efecto quelante impida la absorción de oligoelementos con zinc y selenio necesarios para la salud capilar, usar suplementos de este último elemento, mejorar la higiene y el cuidado del pelo con recomendaciones concretas y, en último término, tratamiento con minoxidilo.

Ansiolíticos

Convertido en un grupo relativamente menor, el de los medicamentos orientados directamente al tratamiento de la ansiedad no suele ofrecer tantas novedades. Recogemos aquí algunos apuntes recientes. Becerra-Gar-

cía describe la afectación de la memoria en una mujer de mediana edad tras el uso continuado de **alprazolam** a dosis por encima de las indicadas pero aun así relativamente bajas³⁸. Sobre este mismo fármaco ha de indicarse que la FDA ha modificado su ficha técnica para comunicar la posibilidad de aparición de angioedema y edema periférico³⁹. También la agencia norteamericana ha dado a conocer que los tratamientos con **pregabalin** pueden acompañarse de la aparición de ginecomastia y crecimiento mamario⁴⁰. Por último, el uso de **gabapentina**, que no es un ansiolítico pero que se utiliza ocasionalmente como tal, puede acompañarse de síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), también según informa la FDA⁴¹.

Las traidoras interacciones farmacológicas.

El creciente uso de **analgésicos opiáceos** y la popularidad de los psicofármacos (en especial, los antidepresivos) obligan a tener muy en cuenta los riesgos que presenta su administración conjunta. Es recomendable un trabajo de Pierce y Brahm⁴² que además de la interacción farmacodinámica (por ejemplo, la potenciación recíproca de las acciones serotoninérgicas de ambos grupos) analiza la farmacocinética, con los desaguisados que pueden derivarse de administrar psicofármacos inhibidores del CYP 2D6, que al inhibir el paso de tramadol a su metabolito activo reducen muy significativamente su acción analgésica.

En la misma línea, el hecho de que los ISRS enreden con la serotonina de forma inespecífica, además de dar lugar a sus efectos gastrointestinales, sexuales o a hiperhidrosis, implica una tendencia al sangrado, en especial en el primer mes de tratamiento.

Puesto que se conoce que las depresiones son muy comunes tras los infartos de miocardio y que de no ser tratadas el pronóstico cardiovascular se vuelve más sombrío, es muy posible que estos antidepressivos se empleen en pacientes infartados. Además, es muy factible que se utilicen simultáneamente a otros **fármacos que inhiben la función plaquetaria** y que son necesarios tras el infarto. Labos y colaboradores han analizado si tal interacción se asocia a un mayor riesgo de sangrado, confirmando esa hipótesis⁴³. Por lo tanto, puede ser razonable buscar antidepressivos alternativos o estrechar la vigilancia del paciente.

Otras interacciones son más rebuscadas y retorcidas. Por ejemplo, la FDA ha emitido una nota en la que se que alerta sobre el riesgo de aparición de síndrome serotoninérgico al combinar el **linezolid** con psicofármacos que trasteen con la serotonina⁴⁴. El linezolid es un antibiótico de uso hospitalario en nuestro país, que se emplea para tratar infecciones diversas, como neumonías e infecciones cutáneas, así como las causadas por una bacteria resistente (*Enterococcus faecium*). Pero, como sucede muchas veces, es una molécula polifacética que además resulta ser un IMAO A reversible (es decir, un RIMA, como la moclobemida). La misma fuente ha hecho saber también que estudios sobre interacciones farmacológicas han permitido comprobar que el isoenzima CYP 2D6 participa en el metabolismo de la **pimozida**, por lo que dado el riesgo arritmogénico del producto se recomienda evitar el uso concomitante con inhibidores potentes del 2D6, como la paroxetina, y usarlo con precaución en metabolizadores lentos. También se comunica el riesgo de leucopenia, neutropenia y agranulocitosis con el citado antipsicótico⁴⁵. Teniendo en cuenta que es un producto añejo (sintetizado en 1962, comercializado por primera vez en España en 1971⁴⁶), llama

la atención la tardanza en detectar este tipo de problemas.

Por su parte, nos avisa la FDA⁴⁷, el **bupropion** es un inhibidor del CYP 2D6, lo que implica que si se administra conjuntamente reducirá la efectividad de fármacos que requieran ser activados por este isoenzima, como el ya mencionado tramadol o tamoxifeno, empleado en el cáncer de mama. También hay que decir que el efavirenz, un antirretroviral, reduce las concentraciones y la efectividad del bupropion.

Vareniclina

Este medicamento, indicado en la deshabitación tabáquica, lleva unos meses en entredicho. Los problemas arrancan de un estudio de Singh y colaboradores que analizaba los datos de 14 ensayos aleatorizados doble ciego, con un total de 8216 participantes, y con una duración de 7 a 52 semanas, tras lo cual los autores apreciaban un incremento significativo de eventos cardiovasculares graves en relación con el placebo⁴⁸. Por su parte, la FDA comunicó un ensayo clínico de vareniclina frente a placebo en 700 fumadores con patología cardiovascular. Aunque en su conjunto los secundarismos cardiovasculares fueron infrecuentes, en los pacientes tratados con el producto activo se registraron algunos efectos graves, y cambió la ficha técnica del producto⁴⁹. Estas novedades tuvieron su eco en la prensa general en España, donde la vareniclina era llamada en el titular de la noticia “*el fármaco de Pfizer para dejar de fumar*”, aunque se lo nombraba por su nombre comercial norteamericano⁵⁰. Finalmente, en pleno verano la AEMPS emitió una nota⁵¹ informando a los profesionales sanitarios “*sobre la evaluación realizada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP)*

y el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP), de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) de los resultados de un reciente meta-análisis realizado sobre los efectos adversos cardiovasculares de vareniclina”, esto es, el de Singh y colaboradores líneas arriba referido. Según dicha evaluación “*el ligero aumento del riesgo de problemas cardiovasculares, que los autores de este estudio han descrito, no sobrepasa los beneficios que vareniclina proporciona ayudando a las personas que desean dejar de fumar*”. Se indica en la nota que “*el CHMP ha identificado una serie de limitaciones metodológicas del meta-análisis, que en opinión del comité científico, impiden alcanzar conclusiones sólidas basadas en él. Además, los beneficios de dejar de fumar en términos de reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares y otras enfermedades graves que se producen a lo largo del tiempo en los exfumadores no han sido tenidos en cuenta*”. En definitiva, la AEMPS resta trascendencia al hallazgo y recuerda que el tabaquismo per se es un factor de riesgo cardiovascular y que el abandono del hábito depara grandes beneficios en este terreno, lo que implica que merece la pena utilizar el producto.

Pero no acaban ahí las tribulaciones de la vareniclina, ya que recientemente se ha publicado un trabajo que analiza, con datos provenientes de la farmacovigilancia de la FDA, el riesgo de suicidio con medicamentos empleados en la deshabituación tabáquica (vareniclina, bupropion y nicotina), encontrando un incremento “sustancial” y estadísticamente significativo del riesgo de depresión y de conductas suicidas y autolesivas con vareniclina⁵². El incremento del riesgo era menor con el bupropion. Los autores apuntan que estos hallazgos, combinados con otros problemas de seguridad del fármaco, hacen que la vareniclina no sea idónea para el tratamiento de primera línea de la deshabituación tabáquica.

Sobre la prescripción por principio activo

El pasado 20 de agosto el Boletín Oficial del Estado publicaba, bajo el epígrafe de “medidas urgentes”, el Real Decreto-ley 9/2011, de 19 de agosto, de medidas para la mejora de la calidad y cohesión del sistema nacional de salud, de contribución a la consolidación fiscal, y de elevación del importe máximo de los avales del Estado para 2011⁵³. Entre sus disposiciones, encaminadas a reducir el déficit público, figuraba la obligación de prescribir por principio activo, lo que a su vez determina que el farmacéutico dispense el fármaco correspondiente a esa denominación oficial que tenga un menor precio. A primeros de noviembre la norma entraba en vigor, desatando múltiples reacciones. La industria amenaza con un futuro negro, despidos, quiebras y cierres. Muchos prescriptores se preocupan por los cambios de envase y apariencia de los medicamentos que puede entrañar la medida y la confusión que a su vez se generaría en pacientes ancianos. O la repercusión que pueden tener estos cambios en la llamada “adherencia al tratamiento”. La medida ha entrado en vigor coincidiendo prácticamente con la celebración del Congreso Nacional de Psiquiatría en Oviedo, donde se han expresado estas preocupaciones en relación con los pacientes psiquiátricos e incluso se ha planteado que no todos los genéricos son igualmente fiables, con el más que gráfico símil “con los medicamentos de marca y los genéricos ocurre lo mismo que con los jamones, que todos salen de la parte trasera del cerdo pero sólo hay uno que es de jabugo”⁵⁴, que queda de un castizo y patrio que parece berlanguiano, por lo menos.

Lo cierto es que convendría saber el sentido, la utilidad e incluso la filosofía de la medida. La prescripción por principio activo incluye excepciones como que se pueda re-

cetar por marca si esta es la más barata o de precio similar al de los genéricos⁵⁵. A su vez, la prensa reproduce declaraciones procedentes del Ministerio que afirman que tras la promulgación del RDL, “*la inmensa mayoría de los medicamentos han bajado sus precios para igualarse al más bajo*”, por lo que “*no será necesario cambiar el fármaco que los pacientes están tomando*”. De este modo, según Sanidad, queda garantizada “*la continuidad de los tratamientos que estén tomando los enfermos*”⁵⁶. También puede considerarse esa aseveración como una impúdica manera de insinuar que uno de los propósitos de los genéricos y la prescripción por principio activo es simplemente que los laboratorios “de marca” bajen el precio de sus productos.

Es difícil analizar el tinglado de la farmacología de manera apasionada. Lo cierto es que la atención sanitaria se ha farmacologizado hasta extremos llamativos. Se tratan enfermedades y factores de riesgo de manera crónica, y a partir de cierta edad no estar polimedicado suele indicar que uno ha fallecido. Detrás de este recurso automático y no siempre reflexivo al fármaco hay muchos responsables. Es cierto que la industria fomenta el uso generoso de medicamentos, que alienta el reconocimiento de entidades (no siempre enfermedades) susceptibles de ser abordadas con sus productos. También es cierto que al menos en el campo de la Psicofarmacología, las innovaciones, en los últimos años, han sido muy modestas y que todo el sistema de investigación y desarrollo de fármacos no ha arrojado grandes frutos. Los antipsicóticos y los antidepresivos de segunda generación han aportado algunas ventajas, pero también algún inconveniente y no han conseguido mejorar sustancialmente el pronóstico de los trastornos psiquiátricos. Muchos productos son lo que los americanos llaman “*me-toos*”, voluntariosas réplicas de productos preexistentes, o moléculas distantes de las inicial-

mente comercializadas pero que no dudan en subirse al carro de los supuestos grupos terapéuticos de la Psicofarmacología. Y da la sensación, además, de que no existen en la lontananza del desarrollo farmacológico productos que puedan cambiar mucho la situación. Pero siendo todo ello verdad, no es menos cierto que tenemos en los laboratorios al perfecto malo de la película a quien echar todas las culpas, hasta el punto de que si no existiera, habría que inventarlo para eludir y desplazar la responsabilidad nada colateral de quienes utilizamos los medicamentos, tenemos una relación con la industria con elementos resbalosos (como denota un trabajo realizado en Israel⁵⁷, pasa en todas partes: mal de muchos...) o de una Administración que por una parte limita su uso y por otra autoriza su comercialización, y que en no pocas ocasiones coloca al prescriptor en situaciones cercanas al doble vínculo.

Para no confundir a los pacientes ni enredar a los farmacéuticos no estaría de más que los prescriptores recibieran información actualizada sobre el precio de cada uno de los productos, de modo que supieran si pueden mantener el medicamento de marca que venían tomando sus pacientes. También sería bueno que se analizase si los ahorros directos de la medida (que se calculan en 2.000 millones de euros) no conllevarán costes indirectos superiores⁵⁸. Confiemos en todo caso que el saldo general de la medida sea positivo y que podamos reconocer que a pesar de los inconvenientes y de las complicaciones que pueda deparar ha terminado siendo un acierto. Y que si no lo es, por lo menos haya la gallardía de reconocerlo, extraer consecuencias e ir pensando si puede seguir sosteniéndose la promesa (o la ilusión) de la curación farmacológica de las enfermedades.

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Stip E, Abdel-Baki A, Bloom D, Grignon S, Roy M-A. Les antipsychotiques injectables à action prolongée: avis d'experts de l'Association des médecins psychiatres du Québec. *Rev Can Psychiatrie / Can J Psychiatry* 2011; 56: 367-76 [Accesible en: <http://publications.cpa-apc.org/media.php?mid=1180>].
- (2) Shajahan P, Spence E, Taylor M, Daniel D, Pelosi P. Comparison of the effectiveness of depot antipsychotics in routine clinical practice. *The Psychiatrist* 2010; 34: 273-279 [Accesible en: <http://pb.rcpsych.org/content/34/7/273>].
- (3) Saphris (asenapine maleate): Drug Safety Communication: Serious Allergic Reactions [Posted 09/01/2011] [Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm270600.htm>].
- (4) Sycrest 5 mg. 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/001177/WC500096895.pdf].
- (5) Lambert T. Managing the metabolic adverse effects of antipsychotic drugs in patients with psychosis. *Australian Prescriber* 2011; 34: 97-9 [Accesible en: <http://www.australianprescriber.com/upload/pdf/issues/159.pdf>].
- (6) García Gil M. Monitorizando antipsicóticos. Hemos Leído... 12 septiembre 2011 [Accesible en: <http://www.hemosleido.es/?p=916>].
- (7) Nielsen J, Skadhede S, Correll CU. Antipsychotics Associated with the Development of Type 2 Diabetes in Antipsychotic-Naïve Schizophrenia Patients. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 1997-2004 [Accesible en: <http://www.nature.com/npp/journal/v35/n9/pdf/npp201078a.pdf>].
- (8) Wolfe J. Antipsychotics Increasingly Prescribed for Anxiety. *Psychiatric News* 2011; 46 (17): 20-27 [Accesible en: <http://psychnews.psychiatryonline.org/newsArticle.aspx?articleid=116608>].
- (9) Levin A. Concern Raised Over Antipsychotic's Use for Sleep Problems. *Psychiatric News* 2011; 46(17): 21 [Accesible en: <http://psychnews.psychiatryonline.org/newsArticle.aspx?articleid=116611>].
- (10) Caroff SN, Miller DD, Dhopes V, Campbell E. Is there a rational management strategy for tardive dyskinesia?. *Current Psychiatry* 2011; 10(10): 22-32 [Accesible en: http://www.currentpsychiatry.com/article_pages.asp?aid=9947].
- (11) AEMPS. Antipsicóticos: riesgo de efectos extrapiramidales y síntomas de retirada en recién nacidos tras exposición durante el embarazo. En Informe Mensual Julio2011 Medicamentos de uso humano [Accesible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/julio/informe-medicamentos.htm>].
- (12) 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>].
- (13) 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>].
- (14) Food and Drug Administration. Seroquel (quetiapine fumarate) Tablets, Seroquel (quetiapine fumarate) XR. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – July 2011 [Accesible en:

BOTICARIUM

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm267700.htm>].

(15) Seroquel: Full prescribing information [Accesible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020639s049s054lbl.pdf].

(16) Bernardo M, Vieta E, Saiz Ruiz J, Rico-Villademoros F, Álamo C, Bobes J y Grupo RECAP. Recomendaciones para el cambio de antipsicóticos. Posicionamiento de la Sociedad Española de Psiquiatría y Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)* 2011; 4: 150-68 [Accesible en: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90027950&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=286&ty=41&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=286v04n03a90027950pdf001.pdf].

(17) Chopra A, Rai A, Philbrick K, Das P. A dangerous GI complication. *Current Psychiatry* 2011 (7): 68-72 [Accesible en: http://www.currentpsychiatry.com/pdf/1007/1007CP_Cases.pdf].

(18) Fulde G, Preisz P. Managing aggressive and violent patients. *Australian Prescriber* 2011; 34 (4): 116-118 [Accesible en: <http://www.australianprescriber.com/upload/pdf/articles/1208.pdf>].

(19) Kapur S, Zipursky R, Remington G, Jones C, McKay G, Houle S. PET evidence that loxapine is an equipotent blocker of 5-HT₂ and D₂ receptors: implications for the therapeutics of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1525-9 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9356559>].

(20) Geller JL, Gaulin BD, Barreira PJ. A practitioner's guide to use of psychotropic medication in liquid form. *Hosp Comm Psychiatry* 1992; 43: 963-71.

(21) Allen MH, Feifel D, Lesem MD, Zimbhoff DL, Ross R, Munzar P, et al. Efficacy and safety of loxapine for inhalation

in the treatment of agitation in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 1313-21 [Abstract: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21294997>].

(22) Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Härter M, Kromp M, Kaiser T, et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ* 2010;341:bmj.c4737 [Accesible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2954275/pdf/bmj.c4737.pdf>].

(23) Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Safety warnings and messages for medicines. Reboxetine: A review of the benefits and risks. 14 September 2011 [Accesible en: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websitesresources/con129107.pdf>].

(24) Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Drug Safety Update. Reboxetine: benefit-risk balance reviewed. September 2011 [Accesible en: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON128957>].

(25) Food and Drug Administration. Celexa (citalopram hydrobromide): Drug Safety Communication - Abnormal Heart Rhythms Associated With High Doses [Posted 08/24/2011] [Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm269481.htm>]

(26) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Fecha de publicación: 27 de octubre de 2011 [Accesible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_19-2011.htm].

- (27) [Accesible en: https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2011/DDL_CITALOPRAM_31octubre2011.pdf; consultada el 15 de noviembre de 2011].
- (28) Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Hendrick V. Antidepressant Use During Pregnancy and Childhood Autism Spectrum Disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 1104-12 [Abstract en: <http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/content/short/archgenpsychiatry.2011.73>].
- (29) Sinclair S. Weak Association Found Between ASD, SSRI Use in Pregnancy. *Psychiatric News* 2011;46 (15):1-26 [Accesible en: <http://psychnews.psychiatryonline.org/newsArticle.aspx?articleid=115871>].
- (30) Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011;343:bmj.d4551 [Accesible en: <http://www.bmj.com/content/343/bmj.d4551.full>].
- (31) Medicines Safety Update 2011; 2 (4) [Accesible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/34/4/108/11>].
- (32) Food and Drug Administration. Cymbalta (duloxetine hydrochloride). Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). September 2011 [Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm255064.htm>].
- (33) Food and Drug Administration. Zoloft (sertraline hydrochloride) Tablets and Oral Concentrate. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – August 2011 [Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm271273.htm>].
- (34) Lyoo IK, Dager SR, Kim JE, Yoon SJ, Friedman SD, Dunner DL, et al. Lithium-Induced Gray Matter Volume Increase As a Neural Correlate of Treatment Response in Bipolar Disorder: A Longitudinal Brain Imaging Study. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 1743–1750 [Accesible en: <http://www.nature.com/npp/journal/v35/n8/full/npp201041a.html>].
- (35) Food and Drug Administration. Valproate Products: Drug Safety Communication - Risk of Impaired Cognitive Development in Children Exposed In Utero (During Pregnancy). Including valproate sodium (Depacon), divalproex sodium (Depakote, Depakote CP, and Depakote ER), valproic acid (Depakene and Stavzor), and their generics [Posted 06/30/2011] [Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm261610.htm>].
- (36) AEMPS. Medicamentos de uso humano, octubre 2011 [Accesible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/octubre/informe-medicamentos.htm>].
- (37) Jain S, Beste B. Valproate-induced hair loss: What to tell patients. *Current Psychiatry*; 2011 (11): 74 [Accesible en: http://www.currentpsychiatry.com/pdf/1011/1011CP_PRLS_Jain.pdf].
- (38) Becerra-García JA. Efectos cognitivos del consumo prolongado de alprazolam: el síndrome amnésico. *Trastor Adictivos* 2011; 13: 80-3 [Accesible en: http://www.elsevier.es/es/revistas/trastornos-adictivos-182/efectos-cognitivos-consumo-prolongado-alprazolam-sindrome-amnesico-90038153-caso-clinico-2011?utm_source=Newsletter&utm_medium=email&utm_campaign=Trastornos+Adictivos%3A+Nuevo+Sumario+Vol.13+N%C3%BAm.02].
- (39) Food and Drug Administration. Xanax (alprazolam) and Xanax XR. Detailed View: Safety Labeling Changes Appro-

BOTICARIUM

ved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – August 2011 [Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm271398.htm>].

(40) Food and Drug Administration. Lyrica (pregabalin) capsules and oral solution. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – June 2011 and August 2011 [Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm262247.htm>].

(41) Food and Drug Administration. Neurontin (gabapentin) Capsules, Tablets, and Oral Solution. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - April 2009 and August 2011 [Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabeling-Changes/ucm154552.htm>].

(42) Pierce AM, Brahm NC. Opiates and psychotropics: Pharmacokinetics for practitioners. *Current Psychiatry* 2011 (6): 83-6 [Accesible en: http://www.currentpsychiatry.com/pdf/1006/1006CP_Savvy.pdf].

(43) Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, Turecki G, Rahme E. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet therapy following acute myocardial infarction. *CMAJ* 2011; 183: 1835-43 [Accesible en: <http://www.cmaj.ca/content/183/16/1835.full.pdf+html>].

(44) Food and Drug Administration. Zyvox (linezolid): Drug Safety Communication - Serious CNS Reactions Possible When Given to Patients Taking Certain Psychiatric Medications [Posted 07/26/2011 [Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm265479.htm>].

(45) Food and Drug Administration. Orap (pimozide) 1 mg and 2 mg tablets.

Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). September 2011 [Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm175823.htm>].

(46) Orap. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Accesible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=49504&formato=pdf&formulario=FICHAS>].

(47) Food and Drug Administration. Zyban (bupropion hydrochloride) Sustained-Release tablets. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) - July 2009 and August 2011 [Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm176815.htm>].

(48) Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183: 1359-66 [Accesible en: <http://www.cmaj.ca/content/183/12/1359.full.pdf+html>].

(49) Food and Drug Administration. Chantix (varenicline): Label Change - Risk of Certain Cardiovascular Adverse Events [UPDATED 07/22/2011] [Disponibile en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm259469.htm>].

(50) Méndez R. Dudas sobre el fármaco de Pfizer para dejar de fumar. *El País*, 05 de Julio de 2011 [Accesible en http://www.elpais.com/articulo/sociedad/Dudas/farmaco/Pfizer/dejar/fumar/elpepisoc/20110705elpepisoc_10/Tes].

(51) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Vareniclina (Champix®): Evaluación de un nuevo análisis sobre reacciones cardiovasculares. 22

de julio de 2011 [Accesible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_15-2011.htm].

(52) Moore TJ, Furberg CD, Glenmullen J, Maltzberger JT, Singh S (2011) Suicidal Behavior and Depression in Smoking Cessation Treatments. *PLoS ONE* 6(11): e27016. doi:10.1371/journal.pone.0027016 [Accesible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0027016>].

(53) BOE, 20 de agosto de 2011. Accesible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2011/08/20/pdfs/BOE-A-2011-14021.pdf>

(54) Fonseca L. Los psiquiatras cargan contra los genéricos. *El Comercio*, 9 de noviembre de 2011 [Accesible en <http://www.elcomercio.es/v/20111109/asturias/psiquiatras-cargan-contra-genericos-20111109.html>].

(55) De Benito E. Los médicos pueden recetar desde hoy por marca si esta es la más

barata. *El País*, 1 de noviembre de 2011 [Accesible en: http://www.elpais.com/articulo/sociedad/medicos/pueden/recetar/hoy/marca/barata/elpepusoc/20111027elpepusoc_10/Tes].

(56) MFV. La receta de genéricos se aplica ya en las consultas médicas de Osakidetza. *EL Correo*, 2 de noviembre de 2011 [Accesible en: <http://www.elcorreo.com/vizcaya/prensa/20111102/pvasco-espana/receta-genericos-aplica-consultas-20111102.html>]

(57) Albersheim SG, Golan A. The Physician's Relationship with the Pharmaceutical Industry: Caveat Emptor...Buyer Beware! *IMAJ* 2011; 13: 389–393 [Accesible en: <http://www.ima.org.il/imag/ar11jul-01.pdf>].

(58) Herreros Ortega A. ¿Cuánto nos costará ahorrar 2.000 millones? *El Médico Interactivo*, noviembre de 2011 [Accesible en: <http://www.elmedicointeractivo.com/analisis/tribuna/107003/cuanto-nos-costara-ahorrar-2000-millones>].