

Boticarium III.

Juan Medrano.

Médico psiquiatra.

oban@telefonica.net

Antipsicóticos

La FDA ha informado (1) de cambios en la ficha técnica y el prospecto de la clozapina para recoger el riesgo de prolongación del intervalo QT del EKG que se ha observado con su uso. Desde el punto de vista práctico, será necesario, por lo tanto, monitorizar el ritmo cardíaco y tener presente el riesgo de prolongación del QT cuando se combina clozapina con fármacos en los que se haya descrito también esta eventualidad.

Ya que la mencionamos, una de las ventajas que introdujo en su momento la clozapina fue su relativa seguridad en relación con el riesgo de producción de disquinesias tardías. También este fue uno de los argumentos comerciales que acompañó a la introducción de los antipsicóticos llamados atípicos o de segunda generación. Hoy en día el uso generalizado de estos últimos medicamentos ha hecho que las disquinesias sean un fenómeno menos habitual que el prescriptor de psicofármacos ve con menor frecuencia.

Por eso es interesante una encuesta postal realizada por Chennattucherry y colaboradores (2), en la que se recoge la preocupación de los participantes por los riesgos legales de la disquinesia y se observa una disociación entre lo que los psiquiatras consideran que sería la buena práctica al respecto y lo que describen que hacen en realidad.

Pero al tiempo que arrinconaban la preocupación por los secundarismos neurológicos, los nuevos antipsicóticos introdujeron el riesgo de que los pacientes expuestos a ellos desarrollasen complicaciones metabólicas. El reconocimiento del problema y -todo hay que decirlo- la publicidad negativa cruzada entre las distintas moléculas favorecieron que los psiquiatras reconociesen que los pacientes psicóticos tenían cuerpo y empezasen a utilizar conceptos como el de síndrome metabólico o se preocupasen por sus glucemias, perfiles lipídicos, tensiones arteriales o circunferencias abdominales. Gracias a este reconocimiento se propusieron diversos protocolos de monitorización que dejan en el

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...

tintero la interesante cuestión de qué debería hacerse cuando un paciente comienza a mostrar anomalías metabólicas (3-4). Recogemos un trabajo de Bainbridge y colaboradores (5) que considera además de quién es la responsabilidad de afrontar el problema. Los autores realizaron una encuesta entre médicos de Atención Primaria en Irlanda, en la que se preguntaba por su disposición a tratar las complicaciones metabólicas asociadas a la prescripción de antipsicóticos indicados por psiquiatras. Los generalistas respondieron mayoritariamente que el tratamiento farmacológico de esas complicaciones debería realizarse desde atención primaria, pero consideraron que el despistaje inicial y las medidas no farmacológicas deberían asumirse desde los dispositivos de Salud Mental. Interesante resultado que indica la necesidad de estar mínimamente familiarizado con lo que podríamos llamar consejo dietético y recomendaciones llevaderas para los pacientes en torno a hábitos saludables.

Otra relativa sorpresa de los llamados atípicos fue que contrariamente a lo esperado no representaron un cambio dramático en el curso de la esquizofrenia o la disposición de los pacientes a tomarlos, como se demostró en estudios como el CATIE (6) y el CÚTLASS (7). De hecho, no es nada infrecuente que los clínicos recurran a fórmulas de combinación de antipsicóticos en un intento por mejorar los resultados terapéuticos. Bernardo y colaboradores (8) han analizado la frecuencia y el perfil del uso de antipsicóticos en monoterapia y en combinación en Barcelona, en pacientes no ingresados. En su análisis encontraron que el 13,9% de los pacientes estudiados recibían antipsicóticos en combinación. De ellos, casi el 60% estaba tratado con dos moléculas (los autores identificaron nada menos que 198 combinaciones diferentes). En contraposición, observaron un uso escaso de clozapina (2,3% de los pacientes,

y 6,6% de los que recibían combinaciones de productos), en tanto que el 5,4% recibían NAP y de ellos un 70% tomaban además otro fármaco. Como conclusión los autores señalan el frecuente uso de la combinación de antipsicóticos en pacientes en la comunicad, a pesar de que es una práctica que no cuenta con el respaldo de hallazgos sólidos en la investigación clínica.

A que los usos de los antipsicóticos tengan mayor apoyo en la costumbre que en la "evidencia" contribuye también la Administración. Huys y colaboradores (9) revisan el empleo de antipsicóticos en el síndrome de Tourette, para el que la FDA solo autoriza dos productos de primera generación: haloperidol y pimozida. Los autores concluyen que los ensayos que fundamentan esa indicación son viejos y dispares en su metodología y resultados. Hay que decir que en su estudio tampoco encuentran suficiente base para el uso de productos de segunda generación, salvo para risperidona.

En nuestro medio el caso más claro en el que la Administración sanciona la costumbre más que la "evidencia" es el del uso de antipsicóticos de segunda generación en los ancianos, que requiere visado desde 2005, después de que se descubriera un exceso de accidentes cerebrovasculares en ensayos clínicos con risperidona y olanzapina en pacientes con demencia (10). El visado, además del riesgo para los pacientes, se fundamenta en que los llamados "atípicos" carecen de esta indicación, salvo en el caso de la risperidona, cuya autorización que se supone se deriva de ensayos clínicos, algo que es más que dudoso que sea la base de las obsoletas indicaciones de los productos de primera generación. Curiosamente, aunque en 2008 la propia AEMPS comunicó el exceso de mortalidad en pacientes con demencia tratados con productos de primera generación (11), no impuso el visado a su uso, como hubiera sido

lógico si el motivo de esta medida fuera la seguridad de los pacientes. No es de extrañar, por lo tanto, que haya quien interprete que el visado es esencialmente un mecanismo para disuadir del uso de los productos más caros. A este respecto merece la pena detenerse en un reciente estudio de Huybrechts y colaboradores (12-13) en el que se analiza una cohorte de ancianos de residencias tratados con diferentes antipsicóticos. Tomando como referencia la risperidona, los ancianos tratados con haloperidol tenían una mayor mortalidad en tanto que la mortalidad era menor en quienes recibían quetiapina, lo que a pesar de las limitaciones del estudio sugiere que el riesgo es mayor con productos de primera generación. Con todo, en el conjunto de los productos estudiados, los autores encontraron que a más dosis mayor mortalidad, independientemente del fármaco o de la cuadrilla química o generacional a la que perteneciese. Los mismos autores, por cierto, encuentran en un amplio estudio de usos de antipsicóticos en residencias norteamericanas resultados un tanto contradictorios, como que la quetiapina se asocia a un mayor riesgo de fractura de cadera, pero menos a infección (14). Todo ello refleja, en último término, que la exposición a antipsicóticos de primera o segunda generación es para los ancianos con demencia un recurso habitual que conlleva riesgos y una práctica en la que se echa un cierto rigor en los clínicos y en la Administración. Por ese motivo merece la pena recoger la guía para optimizar el tratamiento y asistencia a los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia publicada por la *Alzheimer's Society* británica (15).

Por último, destacar un estudio que intenta medir el gato por liebre que puede suponer el sesgo de publicación en la bibliografía acerca de los antipsicóticos. Turner y colaboradores (16) han comparado la literatura científica con los datos de que dispone la FDA, buscando determinar la magnitud de la

tendencia a informar en revistas de los ensayos clínicos con datos favorables y no de los que arrojan resultados desfavorables para el producto (la FDA cuenta con ambos tipos de estudio). Los autores concluyen que el sesgo es menor para los antipsicóticos que el observado con los antidepresivos, y lo atribuyen a que demuestran superioridad frente al placebo de una manera más consistente.

Antidepresivos

Aunque ya haya pasado medio año desde la notificación, no está de más recordar que la AEMPS informó (17) del riesgo de prolongación del intervalo QT del electrocardiograma con escitalopram a dosis altas, en pacientes mayores de 65 años, motivo por el cual la dosis máxima recomendada del producto para este colectivo ha pasado a ser de 10 mg al día. Asimismo, se ha contraindicado el uso de escitalopram en pacientes con antecedentes de intervalo QT alargado o síndrome congénito del segmento QT largo y el uso del fármaco con medicamentos con capacidad para prolongar el intervalo QT del electrocardiograma. El escitalopram deberá utilizarse con precaución en pacientes con otros factores de riesgo de desarrollar Torsade de Pointes, por ejemplo insuficiencia cardíaca congestiva descompensada, infarto de miocardio, bradiarritmias o predisposición a hipocaliemia o hipomagnesemia por enfermedad o medicación concomitante. En consecuencia, la AEMPS ha recomendado que los médicos reevalúen a los pacientes mayores de 65 años tratados con una dosis superior a 10 mg/d y la reduzcan gradualmente con el objeto de evitar la aparición de síntomas de retirada.

Por su parte, la FDA ha informado de que en uroanálisis de screening mediante inmunoensayo los pacientes que toman bu-

propion pueden dar positivo a anfetaminas. El falso positivo, que puede persistir incluso tras la retirada del medicamento, se evitaría utilizando tests confirmatorios como cromatografía o espectrometría de masa. La información se ha incorporado a la ficha técnica del producto (18).

Labos y colaboradores (19) han analizado la interacción entre ISRS (cuya acción serotoninérgica implica una tendencia al sangrado, en especial en el primer mes de tratamiento) y medicamentos de acción antiagregante en pacientes deprimidos tras infarto agudo de miocardio. Los autores encuentran un mayor riesgo de sangrado con la combinación, lo que sugiere que en pacientes infartados deprimidos puede ser razonable buscar antidepresivos alternativos a los ISRS o estrechar la vigilancia del paciente. Su trabajo complementa a otro más reciente editado por farmacéuticos de la Medicines Information británico (20) en el que se plantea cuál es el antidepresivo de elección en la enfermedad coronaria y se concluye que a la luz de la experiencia disponible serían los ISRS (con la excepción del citalopram y escitalopram por la posibilidad de arritmias) y la mirtazapina.

Y una nota final en torno a la efectividad de los antidepresivos. Gibbons y colaboradores (21) reanalizan los datos de más de 40 estudios referidos a la venlafaxina y la fluoxetina y critican un metaanálisis previo de Kirsh y colaboradores (22-23) que concluía que los antidepresivos solo son diferencialmente efectivos frente al placebo en la depresión grave. Según el estudio que comentamos estos dos antidepresivos son eficaces en la depresión mayor, independientemente de su gravedad, y resultan útiles en todos los grupos de edad, aunque tienden a ser menos efectivos en ancianos.

Psicofármacos y suicidio

Desde hace unos años viene comentándose, desde diferentes perspectivas, la posibilidad de que los antidepresivos favorezcan las conductas suicidas. Comentamos varios artículos recientes que han dedicado su atención a la cuestión. Rotschild (24) analiza la cuestión de si los antidepresivos favorecen el suicidio, llegando a la conclusión de que, al contrario, lo evitan. También rebate los estudios que concluyen que estos fármacos apenas tienen un efecto diferencial frente a placebo. Guaiana y colaboradores (25) adoptan una perspectiva original, al relacionar los datos sobre ingresos por depresión, prescripción de antidepresivos y tasa de suicidio en una región italiana entre 2000 y 2005. Encuentran que el uso de antidepresivos no se acompañó de un aumento de los suicidios, lo que en principio descarta que estos fármacos favorezcan la autolisis, teniendo en cuenta sobre todo que a lo largo del periodo de estudio la prescripción de antidepresivos creció "exponencialmente". Este incremento se acompañó de una reducción de los ingresos, lo que los autores atribuyen a que actualmente se trata más tempranamente la depresión, lo que, a su vez, reduciría la necesidad de ingreso.

Por último, Pompili y Goldblatt (26) presentan no ya el riesgo de suicidio con psicofármacos, sino las intervenciones medicamentosas destinadas a reducir las conductas suicidas. Concluyen que la clozapina reduce riesgo en esquizofrenia y el litio hace lo propio en bipolares, en tanto que los ISRS pueden ser eficaces en pacientes depresivos con tendencias suicidas, pero hay que monitorizar estrechamente su evolución, en especial en adolescentes.

Reguladores del humor

La AEMPS ha informado de que el uso prolongado 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 (27). Tras una revisión de la materia se ha decidido que debe incorporarse a la ficha técnica y al prospecto de medicamentos que contengan 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 osteomalacia, por lo que no considera necesario actualizar la información de tales productos.

Los llamados reguladores del humor son medicamentos multiuso que son utilizados con generosidad en Psiquiatría, y no siempre contando con el apoyo de la investigación clínica. La promoción en indicaciones no autorizadas no ha sido una rareza, y en algunos casos ha tenido consecuencias económicas funestas. Así, en los EEUU un laboratorio ha sido multado con 1.600 millones de dólares por “falsa rotulación”, es decir, recoger en el prospecto de un antiepiléptico de uso en Psiquiatría usos no autorizados por el regulador, como la demencia o la esquizofrenia (28).

Embarazo y puerperio

El uso de los antidepresivos más modernos en la última fase del embarazo se ha asociado con la aparición de hipertensión

pulmonar neonatal (HPN), una complicación en todo caso muy rara. Occhiogrosso y colaboradores (29) revisan los conocimientos actuales sobre este fenómeno, así como la posible implicación fisiopatológica de los ISRS. Con todo, la implicación de estos fármacos no queda del todo clara, ay que hay estudios que han relacionado la HPN con el hecho de que la madre sufra depresión (no necesariamente que la trate con ISRS) y la propia FDA (30) ha emitido una nota en la que indica que no existen todavía datos que permitan llegar a una conclusión firme sobre el riesgo real y por ello recomienda, por el momento, que no se modifique la forma de tratar la depresión en el embarazo. Para terminar de confundir la cuestión, un reciente trabajo de El Marroun y colaboradores (31) encuentra complicaciones postnatales en los hijos de madres con depresión tanto si se evitó el tratamiento psicofarmacológico como si se emplearon antidepresivos.

Menos equívoca es la nota de la AEMPS (32) que anuncia la actualización de la ficha técnica y el prospecto de todos los productos que contienen topiramato para hacer mención al mayor riesgo de malformaciones congénitas tras exposición durante el embarazo. La decisión se ha tomado tras evaluar los datos de dos registros (uno inglés y otro americano) creados para valorar el uso de los medicamentos antiepilépticos durante el embarazo. En ambos existen casos de malformaciones graves en recién nacidos de madres que fueron tratadas con topiramato, tanto en monoterapia como en combinación. El número de casos observados aún es relativamente pequeño, pero muestra un incremento de riesgo, y se añade a los datos de la investigación no clínica, que también sugieren un potencial teratogénico. Entre las malformaciones se citan defectos craneofaciales como paladar hendido y labio leporino; hipospadias; y defectos que afectan a diversos sistemas del organismo del recién nacido.

Para terminar, recogemos un reciente documento escocés (33) en torno al manejo perinatal de los trastornos afectivos que contempla (aunque muy sucintamente) en abordaje psicofarmacológico en el embarazo.

TDAH y Psicofarmacología infantojuvenil

En los últimos meses se ha publicado un buen número de trabajos que abordan los posibles riesgos cardiovasculares de los tratamientos empleados en el TDAH. Los resultados son un tanto controvertidos, pero las agencias del medicamento están optando por una actitud cautelosa. Por ejemplo, la británica *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* ha hecho público un comunicado (34) en el que alerta sobre los incrementos de tensión arterial y frecuencia cardíaca observados en algunos pacientes tratados con atomoxetina, ante los cuales indica que este fármaco no debería administrarse a pacientes con grave patología cardiovascular o cerebrovascular. También se recomienda un completo estudio cardiovascular previo al inicio de tratamiento y la monitorización durante el mismo.

Por su parte, la AEMPS informa (35) igualmente de que los resultados de ensayos clínicos indican que el uso de atomoxetina se asocia a un incremento de TA y frecuencia cardíaca, por lo que emite una serie de recomendaciones entre las que se incluye la contraindicación del fármaco en pacientes con trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares graves en los que se puede esperar un deterioro con un incremento en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca clínicamente importante, realizar un minucioso examen físico e historia clínica previos a instaurar atomoxetina para evaluar la presencia de enfermedad cardíaca; utilizarla con precau-

ción en pacientes que pudiesen empeorar por un aumento de la presión arterial o de la frecuencia cardíaca (pacientes con hipertensión, taquicardia, o enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares); medir y registrar la frecuencia cardíaca y la presión arterial en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento, así como después de cada ajuste de dosis y al menos cada 6 meses durante el tratamiento. Si el paciente desarrolla síntomas que sugieran un trastorno cardíaco durante el tratamiento, deberá ser remitido a un cardiólogo para una evaluación inmediata.

Más tranquilizador es un trabajo de Schelleman y colaboradores (36-37) que estudia el riesgo cardiovascular del metilfenidato en adultos, ya que encuentra se asocia a un incremento de arritmia ventricular y muerte súbita que los autores consideran no es causal. Los resultados de un estudio similar de Habel y colaboradores (38-39) que estudia riesgo cardíaco en varones jóvenes y de mediana edad que toman atomoxetina, metilfenidato o anfetamina llegan a conclusiones análogas en cuanto a que las personas que toman estos productos no parecen sufrir más enfermedades y complicaciones cardiovasculares que quienes no las toman. Para edades más tempranas de la vida, los mismos autores publican un trabajo (40) que desmiente hallazgos previos que apuntaban a un incremento de la mortalidad en niños y adolescentes diagnosticados de TDAH y tratados con los fármacos empleados para el trastorno. Los autores realizan un amplio análisis para determinar si existen graves riesgos en la esfera cardiovascular y terminan descartando que sean relevantes. Así pues, la cuestión no parece resolverse del todo. Aunque la atomoxetina ha sido señalada por algunas agencias reguladoras, el conjunto de los fármacos relacionados con el TDAH parece estar ofreciendo buenos resultados al ojo crítico de los evaluadores.

Otro campo vinculado a la Psiquiatría Infantojuvenil es la de los llamados Trastornos Generalizados del Desarrollo (41), un área huérfana en materia de Psicofarmacología. Las conductas estereotipadas y repetitivas han sido tratadas, entre otros productos, con ISRS, con resultados pobres, pero con ocasionales artículos que reflejaban una efectividad que daba pie a la expectativa de poder mitigar farmacológicamente estos comportamientos. Un estudio de Carrasco y colaboradores (42), sin embargo, encuentra que la mejoría atribuible a los ISRS guarda relación con un sesgo de publicación que sobrevalora el efecto real de estos fármacos.

Dentro del apartado de Psicofarmacología Infantojuvenil recogemos también un artículo de Andrade y colaboradores en el que se analiza el riesgo de diabetes mellitus en niños expuestos a antipsicóticos de segunda generación, respecto al cual los autores concluyen que sus resultados fueron inconsistentes, atribuyéndolo a factores esencialmente metodológicos (43-44).

Para terminar, y como recuerdo de los tiempos en que la idea de que administrar psicofármacos a niños era poco menos que una barbaridad, un artículo de Drury y Gleason (45) en el que se formulan consideraciones éticas y prácticas sobre la exposición de los niños a psicofármacos, haciendo hincapié en los efectos de la medicación sobre el cerebro infantil y sus procesos de formación y desarrollo. Una preocupación que a juzgar por la forma en que se ha extendido en los últimos años la prescripción a niños resulta un tanto desfasada, pasada de moda, añeja. No puede uno por menos que acordarse de que Drury era, precisamente, el apellido del actor protagonista de una añeja serie de los 60-70: "El Virginiano".

Vareniclina

Uno de los medicamentos de reciente introducción más controvertidos es la vareniclina, sobre el que se ha comunicado la aparición de diversos problemas ligados a su uso. En particular, se ha apreciado un incremento de eventos efectos cardiovasculares, de los que se ha hecho eco hace unos meses la propia FDA (46). Pero como sucedía arriba con los medicamentos para el TDAH, al menos un estudio posterior cuestiona que haya motivos sólidos para la alarma. Prochaska y Hilton (47), tras analizar los ensayos publicados hasta la fecha acerca del fármaco, concluyen que el riesgo cardiovascular asociado o asociable al uso de vareniclina no es importante.

Se ha relacionado también a la vareniclina con la aparición de conductas violentas. En esta línea, un reciente trabajo de Moore y colaboradores (48) analiza, con datos procedentes de la farmacovigilancia de la FDA, el riesgo de suicidio con diversos medicamentos empleados en la deshabituación tabáquica (vareniclina, bupropion y nicotina), y encuentra un incremento "sustancial" y estadísticamente significativo del riesgo de depresión y de conductas suicidas y autolesivas en tratamientos con vareniclina. El incremento del riesgo era menor con 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.

En el plano positivo, el perfil nicotínico de la vareniclina abre la posibilidad de que pueda tener interés en la terapéutica de la esquizofrenia, en la que ya se están ensayando algunos medicamentos con actividad sobre los sistemas colinérgicos cerebrales (49-50). Hong y colaboradores (51) exploran la posible utilidad del fármaco en síntomas cognitivos de la esquizofrenia y el

trastorno esquizoafectivo, y encuentran indicios prometedores que podrían dar pie a que en el futuro el fármaco tenga la esquizofrenia como una insospechada indicación terapéutica.

Batiburrillo final

En nuestros días y en especial a partir de ciertas edades (o si uno padece ciertas enfermedades) que una persona reciba varios medicamentos significa esencialmente que está viva. Por eso es importante conocer la forma en que los diversos fármacos interactúan entre sí, potencian o inhiben sus respectivos efectos. Existe una creciente y lógica preocupación por la materia que se plasma en un breve pero claro y útil artículo de Snyder y colaboradores (52).

¿Y qué mejor para terminar que algo que dignifique o reivindique a esa rama de la Farmacología con pies especialmente lodosos, edificada sobre hipótesis a medio camino y no siempre contrastadas, criticada porque supuestamente domestica al paciente o a sus conductas y siempre creativa a la hora de provocar iatrogenias? Es decir: ¿qué mejor manera de acabar esta sección que señalar que los psicofármacos, en comparación con el resto de la terapéutica, no son los más torpes de la clase? Mencionaremos un artículo que acude gallardo al rescate del buen nombre de la Psicofarmacología. Leucht y colaboradores (53) revisan la eficacia de 48 medicamentos de diferentes especialidades médicas y 16 psicofármacos. Aunque algunos tratamientos de otras ramas de la medicina tenían efectos terapéuticos más altos, en

su análisis por lo general los psicofármacos no resultaron menos eficaces que otros grupos. Este trabajo ha merecido diversos comentarios, centrados tanto en sus hallazgos (54) como en las limitaciones metodológicas de su enfoque (55), pero no deja de ser un consuelo en la línea del consabido “mal de muchos...”.

Y para terminar y como colofón, nos referiremos a un sorprendente metaanálisis de Bousageon y colaboradores (56) en torno a la metformina. Este hipoglucemiante, antaño denostado por el riesgo de acidosis láctica, se ha convertido en los últimos años en el fármaco de referencia en la intolerancia a la lactosa y la diabetes mellitus tipo II, hasta el punto de que pocas son las pautas polifarmacológicas en una persona de cierta edad que no contengan metformina. O dicho de otro modo, a partir de una determinada edad tomar metformina es un criterio mayor de estar vivo. Pero Bousageon y sus colegas no encuentran, ni mucho menos, que existan sólidos indicios para esa posición privilegiada en la terapéutica, ya que llegan a la sorprendente conclusión de que no puede excluirse que el fármaco se relacione con una reducción del 25% o un incremento del 31% en la mortalidad por cualquier causa o con una reducción del 33% o un incremento del 64% de la mortalidad cardiovascular. Es decir, que no pueden decir que sea blanco, ni que sea negro, ni pueden asegurar que sea de día o sea de noche. Vamos, como para tomarse en serio los métodos de la Medicina Basada en la Evidencia, o como para creerse que los psicofármacos son los únicos medicamentos que cuentan con una base científica endeble y mejorable. Lo dicho, mal de muchos...

BOTICARIUM

BIBLIOGRAFÍA:

(1) Food and Drug Administration. Clozaril (clozapine) Tablets. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) -- November 2008 and October 2011. Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm121329.htm>

(2) Chennattucherry JJ, Currie A, Piracha I. Tardive dyskinesia: psychiatrists' knowledge and practice. *The Psychiatrist* 2011, 35:164-7. Accesible en: <http://pb.rcpsych.org/content/35/5/164.full.pdf+html>

(3) American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:267-72.

(4) Rodríguez-Artalejo F, Baca E, Esmatjes E, Merino-Torres JF, Monereo S, Moreno B, et al. Valoración y control del riesgo metabólico y cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia. *Med Clin*. 2006;127:542-8.

(5) Bainbridge E, Gallagher A, McDonald G, McDonald C, Ahmed M. General practitioners' attitudes on who should manage metabolic dysregulations associated with antipsychotics. *The Psychiatrist* 2011, 35: 213-5. Accesible en: <http://pb.rcpsych.org/content/35/6/213.full.pdf+html>

(6) Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1079-87. Abs-

tract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17015810>

(7) Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1209-23. Accesible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa061240>

(8) Bernardo M, Coma A, Ibañez C, Zara C, Bari JM, Serrano-Blanco A. Antipsychotic polypharmacy in a regional health service: a population-based study. *BMC Psychiatry* 2012, 12:42 doi:10.1186/1471-244X-12-42. Accesible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-244X-12-42.pdf>

(9) Huys D, Hardenacke K, Poppe P, Bartsch C, Baskin B, Kuhn J. Update on the role of antipsychotics in the treatment of Tourette syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012; 8:95-104. Accesible en: http://www.dovepress.com/articles.php?article_id=9453

(10) Nuevos datos de seguridad sobre los antipsicóticos Olanzapina y Risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con Psicosis o Trastornos de Conducta asociados a Demencia. Accesible en: <http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/olanzapina.htm>

(11) NOTA INFORMATIVA (Ref: 2008/19) de 28 de noviembre de 2008: Antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia. Accesible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NI_2008-19_antipsicoticos.htm

(12) Huybrechts KF, Schneeweiss S, Gerhard T, Olfson M, Avorn J, Levin R, et al. Comparative safety of antipsychotic medications in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 420-9. Abstract accesible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22329464>

(13) Sinclair L. Antipsychotics for Elderly Vary in Mortality Risk. *Psychiatric News* 2012; 47(9): 22-3. Accesible en: <http://psychnews.psychiatryonline.org/newsArticle.aspx?articleid=1130402>

(14) Huybrechts KF, Schneeweiss S, Gerhard T, Olfson M, Avorn J, Levin R, et al. Comparative safety of antipsychotic medications in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 420-9. Abstract accesible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22329464>

(15) Alzheimer's Society. Optimising treatment and care for people with behavioural and psychological symptoms of dementia: A best practice guide. Accesible en: http://alzheimers.org.uk/site/scripts/download_info.php?downloadID=609

(16) Turner EH, Knoepflmacher D, Shapley L (2012) Publication Bias in Antipsychotic Trials: An Analysis of Efficacy Comparing the Published Literature to the US Food and Drug Administration Database. *PLoS Med* 9(3): e1001189. doi:10.1371/journal.pmed.1001189. Accesible en: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001189>

(17) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Escitalopram: Prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. 2 de diciembre de 2011. Accesible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_23-2011.pdf

(18) Zyban (bupropion hydrochloride) Prescribing Information January 2012. Accesible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020711s0361bl.pdf

(19) Labos C, Dasgupta K, Nedjar H, Turecki G, Rahme E. Risk of bleeding associated with combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and antiplatelet the-

rapy following acute myocardial infarction. *CMAJ* 2011; 183: 1835-43. Accesible en: <http://www.cmaj.ca/content/183/16/1835.full.pdf+html>

(20) Taylor C. What is the antidepressant of choice in coronary heart disease? London: London Medicines Information Service. Accesible en: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Medicines-Q-A/What-is-the-antidepressant-of-choice-in-ischaeamic-heart-disease/>

(21) Gibbons RD, Hur K, Brown CH, Davis JM, Mann JJ. Benefits From Antidepressants: Synthesis of 6-Week Patient-Level Outcomes From Double-blind Placebo-Controlled Randomized Trials of Fluoxetine and Venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 572-9. Accesible en: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archgenpsychiatry.2011.2044>

(22) Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, et al. (2008) Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* 5(2): e45. doi:10.1371/journal.pmed.0050045. Accesible en: <http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.0050045>

(23) Moran M. New Data Rebut Claims About Antidepressants. *Psychiatric News* 2012; 47 (8): 12a-12a. Accesible en: <http://psychnews.psychiatryonline.org/newsArticle.aspx?articleid=1104014>

(24) Rothschild AJ. Do Antidepressants Cause Suicide? *Psychiatric News* 2012; 47 (1): 17b-17b. Accesible en: <http://psychnews.psychiatryonline.org/newsArticle.aspx?articleid=181262>

(25) Guaiana G, Andretta M, Griez E, Biancosino B, Grassi L. Sales of antidepressants, suicides and hospital admissions for depression in Veneto Region, Italy, from 2000 to 2005: an ecological study. *Annals of*

General Psychiatry 2011, 10:24. Accesible en: <http://www.annals-general-psychiatry.com/content/10/1/24>.

(26) Pompili M, Goldblatt MJ. Psychopharmacological Treatment to Reduce Suicide Risk. A Brief Review of Available Medications. *Psychiatric Times*, 2 de abril de 2012. Accesible en: <http://www.psychiatristimes.com/display/article/10168/2053799?GUID=D6A56A7B-1628-49E1-BCA8-E107E4DB979E&rememberme=1&ts=08062012#>

(27) AEMPS. Antiepilépticos y riesgo de alteraciones óseas. Informe mensual medicamentos de uso humano. Octubre 2011. Accesible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/octubre/informe-medicamentos.htm>

(28) García C. Abbott pagará en EE UU una multa de 1.600 millones de dólares por fraude. *El País*, 8 de mayo de 2012. Accesible en: http://sociedad.elpais.com/sociedad/2012/05/08/actualidad/1336429824_632471.html

(29) Occhiogrosso M, Omran SS, Altemus M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and selective serotonin reuptake inhibitors: lessons from clinical and translational studies. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 134-40. Accesible en: <http://ajp.psychiatryonline.org/Article.aspx?articleid=483663>

(30) Food and Drug Administration. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Antidepressants: Drug Safety Communication - Use During Pregnancy and Potential Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn (12/14/2011). Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlerts-forHumanMedicalProducts/ucm283696.htm>

(31) El Marroun H, Jaddoe VWV, Hudziak JJ, Roza SJ, Steegers EAP, Hofman A, et al. Maternal Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, Fetal Growth,

and Risk of Adverse Birth Outcomes. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;():1-9. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.2333. Accesible en: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archgenpsychiatry.2011.2333>

(32) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Noviembre 2011. Medicamentos de uso humano. Accesible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/noviembre/informe-medicamentos.htm>

(33) Scottish Intercollegiate Guideline Network. SIGN guideline: Management of perinatal mood disorders. 22/03/2012. Accesible en: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Guidelines/SIGN-guideline-Management-of-perinatal-mood-disorders/>

(34) MHRA. Drug safety update: Atomoxetine (Strattera): increases in blood pressure and heart rate—new contraindications, warnings, and advice for monitoring. January 2012. Accesible en: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON140666>

(35) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Atomoxetina (Strattera®) y aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca: nuevas recomendaciones. 5 de diciembre de 2011. Accesible en: http://www.aepap.org/sites/default/files/nimuh_25-2011.pdf

(36) Schelleman H, Bilker WB, Kimmel SE, Daniel GW, Newcomb C, Guevara JP, et al. Methylphenidate and risk of serious cardiovascular events in adults. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 178-85. Accesible en: <http://ajp.psychiatryonline.org/article.aspx?articleid=483658>

(37) Moran M. Stimulants & Cardiovascular Safety: Risk-Benefit Issues Get Clearer. *Psychiatric News* 2012; 47 (7): 16b-16b. Accesible en:

news.psychiatryonline.org/newsArticle.aspx?articleid=1096612

(38) Habel LA, Cooper WO, Sox CM, Chan KA, Fireman BH, Arbogast PG, et al ADHD medications and risk of serious cardiovascular events in young and middle-aged adults. *JAMA* 2011; 306: 2673-83. Accesible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2011.1830>

(39) Brooks M. New Evidence Addresses ADHD Meds and Adult CVD Risk. *Medscape Psychiatry & Mental Health*. Accesible en: http://www.medscape.com/viewarticle/755220?sssdmh=dm1.741709&src=nl_newsalert

(40) Cooper WO, Habel LA, Sox CM, Chan KA, Arbogast PG, Cheetham TC, et al. ADHD drugs and serious cardiovascular events in children and young adults. *N Engl J Med* 2011; 365: 1896-904. Accesible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1110212>

(41) Moran M. More Research Needed on SSRIs for Treating Autism Disorders. *Psychiatric News* 2012; 47 (11): 11a-11a. Accesible en: <http://psychnews.psychiatryonline.org/newsArticle.aspx?articleid=1170362>

(42) Carrasco M, Volkmar FR, Bloch MH. Pharmacologic Treatment of Repetitive Behaviors in Autism Spectrum Disorders: Evidence of Publication Bias. *Pediatrics* 2012; DOI: 10.1542/peds.2011-3285. Accesible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2012/04/17/peds.2011-3285>

(43) Andrade SE, Lo JC, Roblin D, Fouayzi H, Connor DF, Penfold RB, Chandra M, Reed G, Gurwitz JH. Antipsychotic medication use among children and risk of diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2011; 128: 1135-41. Abstract accesible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/128/6/1135>

(44) Sinclair L. Inconsistent Data Link Antipsychotic Use, Diabetes. *Psychia-*

tric News 2012; 47 (2): 22a-22a. Accesible en: <http://psychnews.psychiatryonline.org/newsArticle.aspx?articleid=334889>

(45) Drury SC, Gleason MM. A Delicate Brain: Ethical and Practical Considerations for the Use of Medications in Very Young Children. *Psychiatric Times*, 28 de febrero de 2012. Accesible en: <http://www.psychiatrictimes.com/display/article/10168/2039638>

(46) Food and Drug Administration. Chantix (varenicline) Tablets 0.5 mg and 1 mg. Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – January 2012. Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm290958.htm>

(47) Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012; 344: e2856. doi: 10.1136/bmj.e2856. Accesible en: http://www.bmj.com/highwire/filestream/582907/field_highwire_article_pdf/0.pdf

(48) Moore TJ, Furberg CD, Glenmullen J, Maltsberger 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>

(49) Shekhar A, Potter WZ, Lightfoot J, Lienemann J, Dubé S, Mallinckrodt C, Bymaster FP, McKinzie DL, Felder CC. Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1033-9. Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18593778>

(50) Freedman R, Olincy A, Buchanan RW, Harris JG, Gold JM, Johnson L, et al. Initial phase 2 trial of a nicotinic agonist

BOTICARIUM

in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1040-7. Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18381905>

(51) Hong LE, Thaker GK, McMahon RP, Summerfelt A, Rachbeisel J, Fuller RL, et al. Effects of moderate-dose treatment with varenicline on neurobiological and cognitive biomarkers in smokers and nonsmokers with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 1195-206. Accesible en: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?volume=68&issue=12&page=1195>

(52) Snyder BD, Polasek TM, Doo-gue MD. Drug interactions: principles and practice. *Australian Prescriber* 2012; 35 (3). Accesible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/35/3/85/8>

(53) Leucht S, Hierl S, Kissling W, Dold M, Davis JM. Putting the efficacy of psychiatric and general medicine medication into perspective: review of meta-analyses. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 97-106. Abstract en: <http://bjp.rcpsych.org/content/200/2/97.abstract>

(54) Moran M. Psychiatric Drugs' Efficacy on Par With Those for Other Disorders. *Psychiatric News* 2012; 47 (9): 1b-28. Accesible en: <http://psychnews.psychiatryonline.org/newsArticle.aspx?articleid=1130384>

(55) Seemüller F, Möller HJ, Dittmann S, Musil R. Is the efficacy of psychopharmacological drugs comparable to the efficacy of general medicine medication? *BMC Med* 2012; 10:17. Accesible en: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/10/17>

(56) Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, Kellou N, Cucherat M, et al. (2012). Reappraisal of Metformin Efficacy in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *PLoS Med* 9(4): e1001204. doi:10.1371/journal.pmed.1001204. Accesible en: <http://www.plosmedicine.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pmed.1001204>