

## Boticarium.

Juan Medrano

Red de Salud Mental de Bizkaia.

*oban@telefonica.net*

Esta sección se nutre de fuentes de libre acceso en Internet, lo que condiciona su contenido. Por una parte, no incluye artículos recientes de revistas “de impacto”, generalmente restringidos a suscriptores. Por otra parte, recoge aportaciones publicadas en números relativamente antiguos que, transcurrido el tiempo que imponen las publicaciones correspondientes, pasan a ser de consulta gratuita en la red. Por último, alguna de las fuentes no cumple el estricto requisito de ser revisada por pares, pero se trata de publicaciones de cierto prestigio que divulgan revisiones de valor, o de informaciones periódicas o reseñas de interés informativo porque desarrollan y resumen artículos que no pueden leerse en su integridad por el momento en Internet.

Para consultar alguna de las fuentes el lector interesado deberá registrarse, un trámite que se realiza en muy poco tiempo, no compromete a nada y permite el acceso autónomo a la revista en el futuro.

### Antipsicóticos

Según un estudio de Moisan y colaboradores (1), no existen grandes diferencias entre los antipsicóticos (APS) de segunda generación en cuanto al riesgo de desarrollo de diabetes durante el tratamiento. A medida que el tratamiento se prolonga, el riesgo de aparición de la enfermedad aumenta, incluso con APS de primera generación. En cualquier caso, a la luz de sus hallazgos, los autores recomiendan control metabólico de todos los pacientes con independencia del fármaco que reciban. Curiosamente, la quetiapina, según sus datos, parece menos proclive a inducir el desarrollo de diabetes. A propósito de este último fármaco, la FDA notifica que ha modificado las fichas técnicas para incluir el riesgo de pancreatitis con quetiapina (2) y de rhabdmiolisis con quetiapina de liberación prolongada (3). Y puesto que hablamos de comunicaciones de agencias, la web de la AEMPS permite acceder a una nota en la que el fabricante de los fármacos informa del riesgo de síndrome de iris flácido intraoperatorio relacionado con el tratamiento

con risperidona o paliperidona en pacientes sometidos a cirugía de cataratas (4).

El uso de psicofármacos en el embarazo viene siendo una materia de interés en la bibliografía, como se verá más adelante en la sección de antidepresivos. En relación con los APS, transcurrido un año desde su publicación, ha pasado a ser accesible un artículo de Bodén y colaboradores (5) que examina los embarazos expuestos a estos productos a lo largo de 4 años y medio en Suecia, comparándolos con los resultados de las gestaciones sin exposición. Los autores encuentran un mayor riesgo de diabetes gestacional común a todos APS, y una tendencia a macrocefalia como rasgo anabólico en el feto con olanzapina y clozapina. Por su parte, Johnson y colaboradores (6), tras examinar un grupo de niños expuestos a APS en vida intrauterina, encuentran que a los seis meses de edad presentan puntuaciones menores en tests de capacidades neuromotoras en comparación con niños expuestos a antidepresivos o cuyas madres no recibieron fármacos en el embarazo. Aunque reconocen la dificultad de despejar en qué gra-

do estos resultados dependen de los fármacos o de la enfermedad de la madre, los autores abogan por un mayor cuidado y atención a los efectos tardíos de la exposición prenatal a APS. La impresión, pues, es que la exposición intrauterina puede deparar consecuencias para las madres y los bebés, por lo que se impone la prudencia y el uso cauteloso de estos productos. Como guía puede servir un trabajo de Robakis y Williams (7) acerca del uso de los llamados atípicos, en el embarazo.

El uso cada vez más extendido de los APS en la infancia también produce preocupación. El *Canadian Journal of Psychiatry* ha dedicado su atención a esta cuestión, con un trabajo de Patten y colaboradores (8) que revisa el uso a nivel internacional de estos fármacos y otro de Pringsheim y Gorman (9) sobre su empleo en los trastornos de conducta que aprecia escasa utilidad, salvo para risperidona y en poblaciones con CI inferior a la media. La entrega se complementa con un comentario de Olfson (10).

En el otro extremo de la vida, Briesacher y colaboradores (11) han analizado el uso de los APS en residencias de ancianos de EEUU, y encuentran que el 20% de los residentes son tratados con estos fármacos. Aunque no pueden discernir qué parte de las prescripciones son fuera de indicación, observan que el porcentaje se sitúa en lo que se consideraba el rango bajo antes de la implantación de una norma que en 1987 reguló el uso de APS en estas instituciones, lo que sugiere que la normativa ha tenido un efecto. Por su parte, Pariente y colaboradores (12) informan de una leve asociación, limitada en el tiempo, entre el uso de APS y el infarto de miocardio en pacientes con demencia tratados con fármacos específicos para la enfermedad de Alzheimer tipo IACE.

Para terminar, todo un hallazgo: Hallak y colaboradores (13) informan de un estudio frente a placebo en el que la infusión intravenosa del vetusto antihipertensivo nitroprusiato

se tradujo en una rápida (en materia de horas) y duradera (semanas) remisión de síntomas positivos y negativos de esquizofrenia. La rápida y sorprendente mejoría, que remite a la observada en depresiones graves con ketamina, no se ha podido relacionar con certeza con ningún mecanismo farmacodinámico, aunque los autores señalan la posible implicación de los receptores NDMA y el sistema glutamatergico. Comentario de Arehart-Treichel en *Psychiatric News* (14).

### Antidepresivos

Comenzaremos por reseñar una revisión de Castaño-Monsalve (15) sobre los conocimientos actuales acerca de la seguridad de los antidepresivos (AD) en pacientes con epilepsia. Según concluye, la mayoría de los fármacos del grupo son seguros en dosis terapéuticas para pacientes con epilepsia y el riesgo de crisis ocurre, principalmente, en casos de sobredosis. Los fármacos de elección para tratar la depresión en epilepsia son los ISRS; han de evitarse el bupropión y los tricíclicos.

Más controvertida es la vinculación entre los AD y el suicidio y las conductas violentas. Gusmão y asociados (16) estudian la relación entre el uso de estos medicamentos y la tasa de suicidio en 29 países europeos, en el periodo 1980-2009, y concluyen que su creciente empleo se ha correlacionado con una reducción de los fallecimientos por autolisis. Por su parte, Horgan (17) plantea la posibilidad de que el fallecido protagonista del tiroteo que acabó con la vida de 12 personas en las instalaciones de la Marina en Washington el pasado mes de septiembre pudiera haber actuado influido por la toma de trazodona como hipnótico. Sondea a David Healy, un psiquiatra irlandés bien conocido por sus trabajos sobre la vinculación entre AD y comportamientos violentos, pero este especialista destaca

## BOTICARIUM

que aunque existen pruebas de que existe esta relación, en el caso de Alexis no hay datos suficientes y de hecho, como ha aparecido en la prensa española (18), presentaba desde antiguo un historial de conductas violentas. Claro que, para efectos secundarios rebuscados, el de una persona que en medio judicial se adujo que su participación en un atraco estaba provocada por la toma de AD (19).

Tampoco termina de estar clara la seguridad de los AD en el embarazo. Los trabajos publicados en los últimos meses tienden a concluir que su administración a gestantes no acarrea aparentemente riesgos para el feto. Así, un amplio estudio realizado en los países nórdicos (20), sugiere que el uso de ISRS durante el embarazo no conlleva un incremento del riesgo de aborto espontáneo o mortalidad neonatal y postnatal. En cambio, se ha asociado la depresión gestacional no tratada con menores tasas de crecimiento corporal y cefálico en el feto, en tanto que según el mismo trabajo (21) el uso de ISRS no provoca retraso del crecimiento corporal, aunque sí de la cabeza, y un mayor riesgo de nacimiento pretérmino. En la duda de cómo actuar, puede ser de utilidad un trabajo de Shea y colaboradores (22) que analiza la manera en que la farmacocinética, la placenta y la genética determinan el grado de exposición fetal a estos AD. Uno de los autores del trabajo, por cierto, contribuye con una editorial en la que se comenta el dilema de tratar farmacológicamente la depresión en el embarazo (23). También puede ser de ayuda una revisión de Kaplan (24) acerca de aportaciones recientes sobre los riesgos y garantías del empleo de estos medicamentos en mujeres gestantes.

Otra cuestión sobre la que existen dudas fundadas es la seguridad cardiaca de los tratamientos con dosis altas de citalopram y escitalopram. Hace en torno a dos años, tanto la FDA (25) como la AEMPS (26) informaron sobre el riesgo arritmogénico dosis – dependiente del citalopram, recomendando en

consecuencia limitar la dosis máxima del producto. Sin embargo, un artículo reciente (27) cuestiona que la prolongación del intervalo QT por el fármaco, origen de las alertas, tenga dimensión clínica, tal y como recoge Yan en *Psychiatric News* (28). En cambio, la FDA ha informado (29) de que se han producido casos de prolongación del intervalo QTc y arritmias ventriculares con fluoxetina, por lo que recomienda precaución al emplear este fármaco en pacientes con QT prolongado congénito, antecedentes de prolongación del QT, historia familiar de QT prolongado o de muerte súbita de origen cardiaco, y en general, cualquier situación que pueda prolongar la duración del intervalo QT, ya sea médica (hipokaliemia, hipomagnesemia, IAM reciente, insuficiencia cardiaca descompensada o bradiarritmias), ya sea relacionada con un metabolismo enlentecido o reducido del fármaco (sobredosis, insuficiencia hepática, uso concomitante de inhibidores de la CYP2D6, pacientes metabolizadores lentos a nivel CYP2D6, o empleo de fármacos con una importante unión a proteínas plasmáticas que aumenten la fracción libre de la fluoxetina), ya sea, por fin, por uso simultáneo de fármacos asociados igualmente a un riesgo de prolongación del QTc (pimozida, ziprasidona, clorpromazina, eritromicina, gatifloxacino, moxifloxacino, esparfloxacino, antiarrítmicos clase IA como quinidina y procainamida, antiarrítmicos clase III como amiodarona y sotalol y otros productos como pentamidina, metadona, halofantrina, mefloquina, dolasetron, probucool o Tacrolimus).

Y por último, la AEMPS ha difundido en su web una comunicación (30), formalmente firmada por los laboratorios que comercializan la agomelatina y dirigida a profesionales sanitarios, en la que en resumen se contraindica el uso de este producto en pacientes con valores de transaminasas que sobrepasen 3 veces el límite superior del rango normal y se recuerda a los médicos prescriptores que deben realizar pruebas de

función hepática a todos los pacientes tratados con él, así como y que el tratamiento debe interrumpirse ante la presencia de síntomas o signos de daño hepático. Asimismo, se indica que hay que informar a los pacientes sobre los síntomas que podrían presentar en caso de que desarrollen un eventual daño hepático, y que se les debe advertir de que si tales síntomas aparecen deben interrumpir inmediatamente el tratamiento con agomelatina y solicitar consejo médico urgente. Finalmente, se indica en relación con “pacientes ancianos  $\geq 75$  años” que “se ha demostrado la eficacia y seguridad de agomelatina (25 a 50 mg/día) en pacientes deprimidos de edad avanzada ( $< 75$  años), pero que por no haberse documentado efecto significativo en pacientes  $\geq 75$  años, el fármaco no debe utilizarse en pacientes de 75 años o más”. Y al tiempo que aloja y fomenta notas restringiendo el uso de fármacos de aparición reciente, la AEMPS ha dado a conocer (31) que hay problemas de suministro de *Tofranil* y *Tofranil* pamoato como consecuencia de un cambio en el lugar de fabricación de ambos medicamentos, únicos autorizados en España cuyo principio activo es la imipramina. De paso, y como posibles recambios, la agencia recuerda los tricíclicos todavía disponibles en España: amitriptilina, clomipramina, doxepina, maprotilina (que los viejos del lugar recordamos nos decían era tetracíclico), nortriptilina y trimipramina.

### Ansiofíticos e hipnóticos

Los ansiofíticos e hipnóticos son los medicamentos más utilizados en nuestro país. Un estudio de Vicente Sánchez y colaboradores (32), que ha sido destacado por la AEMPS (33), encuentra que el empleo de estos productos fue de 56,7 DDD/1.000 hab/día en el año 2000 y 82,9 DDD/1.000 hab/día en el año 2011, lo que supone un incremento

del 46,1% en el período a estudio, por encima de lo que se ha registrado en otros países europeos, ya que acotando los datos al período 2003-2010, el incremento del consumo de estos fármacos fue en España del 34,3%, frente al 24,0% en Portugal o 4,0% en Italia. Otros países, como Francia, redujeron su uso (6,1%). Con unas DDD/1.000 hab/día de 20,5 y 15,6 en 2011, respectivamente, lorazepam y alprazolam fueron los ansiofíticos más consumidos, en tanto que lormetazepam lo fue en el grupo de los hipnóticos (18,3 DDD/1.000 hab/día en 2011). El análisis por productos demostró que en términos relativos, lormetazepam y zolpidem fueron los hipnóticos que más incrementaron su uso (103,3% y 85,1%, respectivamente) mientras que lorazepam e hidroxicina lo fueron entre los ansiofíticos (75,1% y 72,8%, respectivamente). En 2012 Cataluña redujo el consumo de psicofármacos en su conjunto, pero aun así, entre ansiofíticos e hipnóticos se cursaron casi 10 millones de recetas solo en esa comunidad autónoma (34).

Y esa preponderancia en el mercado tiene un especial mérito teniendo en cuenta los riesgos adictivos de estos productos (magnificados en su momento en forma de publicidad negativa por los fabricantes de antidepresivos en su intento por conquistar el mercado de la ansiedad) o, incluso, la progresiva desaparición de algunos integrantes del grupo, sin que haya recambios en el horizonte. En el último año, tres productos del grupo han desaparecido de nuestro mercado. El primero fue el flunitrazepam, cuya suspensión temporal fue autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según el fabricante, por el motivo de “*problemas en la fabricación*” (35). Curiosamente, aunque en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) el medicamento aparece como revocado y no comercializado, su ficha técnica ha sido revisada y su texto autorizado en junio de 2013 (36), pero eso debe ser otra historia. El segundo producto al que

## BOTICARIUM

hubo que decir adiós fue el halazepam, que con el nombre comercial de *Alapryl* estuvo presente en nuestro mercado durante más de 20 años. Según informó en abril la AEMPS (37), se solicitó la revocación de la autorización de comercialización debido al cese del acuerdo con el licenciador y fabricante del medicamento. La revocación, efectiva desde el 30 de abril de 2013, fue motivada por lo tanto por un motivo puramente comercial, y al no existir ningún problema de calidad o seguridad, la AEMPS garantizó que el medicamento que estuviera en poder de los pacientes, en los canales de distribución, oficinas de Farmacia o almacenistas podía seguir utilizándose hasta su fecha de caducidad.

Diferente ha sido la retirada del tetrazepam (*Myolastan*). También en abril, la AEMPS emitió una nota (38) informando de que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC) recomendaba la suspensión de comercialización de los medicamentos que contenían el fármaco. La recomendación no era definitiva y tenía que ser confirmada en las siguientes semanas en el Grupo Europeo de Coordinación del que forman parte todas las Agencias de medicamentos europeas. Entre tanto, la AEMPS recomendaba no sobrepasar los 7 días de duración en el caso de nuevos tratamientos, vigilar la posible aparición de reacciones cutáneas (motivo de la alarma) e informar a los pacientes de que en tal caso acudieran al médico y, por último, revisar los tratamientos con tetrazepam de duración mayor a una semana. La nota afirmaba que los datos sobre eficacia clínica no eran lo suficientemente sólidos como para considerar favorable el balance beneficio-riesgo de tetrazepam, o que éste pudiera mantenerse favorable con medidas adicionales de minimización de riesgos. Finalmente, a las pocas semanas se decidió la definitiva retirada del producto en razón de sus riesgos, según explicaba una nota de la AEMPS (39), que fechaba la suspensión definitiva de la co-

mercialización para el 1 de julio de 2013. No deja de llamar la atención que haya costado décadas identificar y señalar como conflictivo un efecto secundario aparente (incluso visualmente) en un producto tan antiguo en nuestra farmacopea y que a lo largo de su andadura comercial habrá sido prescrito en toda Europa a millones de pacientes.

Al margen de los productos que se han quedado en el camino por aspectos tóxicos, comerciales o por problemas en su fabricación, las benzodiacepinas (BZD) son un grupo de uso extendido sobre el que existe una dilatada experiencia. Es conocida, por ejemplo, la tendencia a producir ataxia, que se traduce en un exceso de caídas en pacientes tratados con estos fármacos, algo que no deja de ser importante, por lo que merece la pena reseñar un trabajo reciente presentado en el 33º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria que encontró una asociación entre el consumo de BZD y un mayor riesgo de fractura de cadera o pelvis en personas mayores (40). En línea con este problema, la FDA ha incluido en la ficha del diazepam el riesgo de caídas y fracturas en pacientes, en especial si toman otros sedativos (incluidas bebidas alcohólicas) o si son de edad avanzada.

Entre los medicamentos que destacan actualmente en el tratamiento de la ansiedad ocupa un lugar muy destacado la pregabalina, un fármaco originariamente antiepiléptico con capacidad analgésica y ansiolítica. Recientemente se han comunicado dos casos de efectos inesperados del producto, que merece la pena conocer. Por una parte, Gallagher y Apostle describen un caso de edema periférico (41), secundarismo recogido en ficha técnica (42) y que según nos indican puede darse hasta en el 15% de los pacientes que toman pregabalina. Por su parte, Gunathilake y colaboradores (43) comunican un caso de rhabdomiólisis, otro secundarismo posible según la ficha técnica, aunque se describe como raro.

Incorporados tardíamente al grupo de hipnóticos y ansiolíticos, los llamados “hipnóticos Z” (de los que en nuestro país están comercializados la zopiclona y el zolpidem) se han relacionado con parasomnias, sonambulismo y alteraciones conductuales (como atracones nocturnos) en las personas que los toman. Un estudio realizado en Taiwan por Chen y colaboradores (44) encontró este tipo de problemas en poco más del 3% de los pacientes en tratamiento.

### Reguladores del humor

El vetusto y siempre cumplidor litio sigue cosechando reconocimientos. Cipriani y colaboradores han realizado una revisión sistemática y metaanálisis de 48 ensayos clínicos (EECC) aleatorizados con casi 5000 pacientes, y llegan a la conclusión de que el tratamiento con litio es más efectivo que el placebo para reducir el número de suicidios (45). Por otra parte, un metaanálisis presentado en el congreso anual de la APA demuestra que el más simple de los psicofármacos tiene un efecto neuroprotector (46).

Pese a sus virtudes, el litio se ha visto arrinconado en los últimos años por medicamentos con un efecto más claro sobre formas menos clásicas del trastorno bipolar. Destacan entre ellos los antiepilépticos, un grupo terapéutico que va ensanchándose con la incorporación de moléculas nuevas muchas de las cuales se ensayan como reguladores del humor o en diversas indicaciones psiquiátricas (por lo general no autorizadas). Uno de los reguladores del humor más exitoso, la lamotrigina, está autorizado en el tratamiento de la depresión bipolar, pero no así en otras formas de depresión (47). A propósito de la lamotrigina, Serrani Azcurra comunica los resultados de la reintroducción del producto después de haberse producido rash cutáneo benigno en un

primer curso de tratamiento, y concluye que volver a tratar con el fármaco es una opción viable, pero debe realizarse con más precauciones después de un rash con uno o dos signos de seriedad potencial. Para los casos con más signos de gravedad no existen en la bibliografía datos fiables acerca de la seguridad de la reintroducción del fármaco, que debería evitarse por lo tanto en las primeras semanas tras rash inicial (48).

Otro producto, ocasionalmente incluido entre los reguladores del humor, más por su pertenencia al grupo de los antiepilépticos que por una acción contrastada sobre el estado de ánimo, es el topiramato, un fármaco al que se le encuentran indicaciones dispares. Por ejemplo, el tratamiento de las pesadillas asociadas al Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT), a partir de su supuesto efecto anti-kindling del fármaco sobre estructuras límbicas que, a su vez, se basaría en que el fármaco bloquea los canales de sodio sensibles a voltaje, potencia al receptor GABA-A, antagoniza al receptor glutamatérgico e inhibe la anhidrasa carbónica; todo ello, por cierto, lo hace el topiramato él solito, mientras hay gente que todavía escribe a máquina con dos dedos. Las autoras del trabajo (49) aclaran que no hay datos que apoyen el uso de topiramato en esta indicación, pero abren la posibilidad de que se ensaye. Ya que hablamos de las pesadillas del TEPT, la prazosina, cuyo empleo para tratarlas está más consolidado, es objeto de una rigurosa revisión sistemática por parte de Kung y colaboradores (50), quienes encuentran resultados dispares (se observa mayor eficacia en estudios abiertos y retrospectivos, aunque también hay EECC que la refrendan).

Para familiarizarse con los nuevos antiepilépticos puede ser muy oportuna una revisión de Sirven y colaboradores (51) en la que la presentación de moléculas nuevas se acompaña de unas ilustraciones muy majas (aunque estarían todavía más vistosas en colorines) con las inevitables sinapsis, canales, membra-

## BOTICARIUM

nas y demás. Tiene su gracia que se presente como novedad, ya que lo FDA la ha aprobado recientemente, al clobazam, una BZD vieja conocida de la farmacopea psiquiátrica europea más clásica.

Entre los reguladores del humor probablemente el más conflictivo y complejo sea el valproato, y como muestra de ello recogemos varios artículos y comunicaciones recientes relacionados con secundarismos y problemas derivados de su uso. Rodrigues Silva y Venancio comentan un caso de encefalopatía posiblemente en relación con la dieta y la polifarmacia (52). También la FDA ha comunicado (53) el riesgo de que el valproato provoque hepatotoxicidad en pacientes con síndromes hereditarios neurometabólicos derivados de mutaciones del gen de la DNA polimerasa  $\gamma$  mitocondrial. Más trascendente es el incremento de riesgo de padecer trastornos del espectro autista al que se ven sometidas las personas expuestas a valproico en la vida intrauterina (54), lo que ha motivado que la FDA haya contraindicado el uso del fármaco en el tratamiento profiláctico de la migraña en mujeres embarazadas (55). A este respecto, comentaremos un trabajo de Bodén y colaboradores (56) que analiza los resultados obstétricos de cerca de 900 mujeres con trastorno bipolar, tratadas o no, comparándolos con los del resto de mujeres que dieron a luz a lo largo de 4 años y medio en Suecia. Los autores encuentran que el trastorno bipolar se asocia a una peor evolución y resultado del embarazo, con independencia de que sea tratado o no con cualquier medicamento de los habitualmente utilizados en la indicación.

### Medicamentos de uso en el TDAH

La revista *Neuropsychopharmacology* ha publicado dos trabajos relacionados con la seguridad a largo plazo de los psicoestimulantes.

Gill y colaboradores describen un estudio con primates no humanos (monos Rhesus) en el que concluyen que el tratamiento crónico con metilfenidato de liberación prolongada no altera los sistemas dopaminérgicos ni incrementa la vulnerabilidad al abuso (autoadministración) de cocaína (57). Por su parte, Soto y colaboradores, también tras estudiar el efecto, en este caso de metilfenidato y anfetaminas, en monos Rhesus, informan de que a niveles terapéuticos estos fármacos no producen alteraciones fisiológicas o cognitivo-conductuales (58). En un editorial acompañante Volkow (59) comenta los resultados, poniéndolos en relación con los de otras investigaciones previas que parecen apuntar que el uso a largo plazo de psicoestimulantes no tiene consecuencias negativas a efectos de una mayor disposición al consumo de tóxicos, aunque tampoco reducen el riesgo.

Lo que sí parece que sorprendentemente reducen los psicoestimulantes es la tendencia a delinquir cuando se trata con ellos a personas diagnosticadas de TDAH. Tal es el resultado de un estudio realizado en Suecia (60) que encontró que en los periodos en que reciben tratamiento estas personas tienen una menor tasa de criminalidad. Faraone (61) comenta estos resultados haciendo hincapié en el riesgo de abuso de estos productos entre delincuentes y en poblaciones carcelarias.

Al margen de sus posibles y a veces sorprendentes virtudes, los psicoestimulantes son medicamentos potencialmente peligrosos. La FDA ha comunicado el riesgo de vasculopatía periférica (incluido el fenómeno de Raynaud), con medicamentos anfetamínicos y metilfenidato (62). Sobre este último fármaco, reseñar un artículo de Nevels y colaboradores (63) que alerta sobre el habitual olvido de sus posibles interacciones farmacológicas, alguna de ellas potencialmente graves. En cuanto a la atomoxetina, ante el mayor riesgo de conductas suicidas y de una muerte por autoli-

sis en los EECC frente a placebo, la revista *Medicines Safety Update* recomienda monitorizar estrechamente a los pacientes que tomen el fármaco, en especial al comienzo del tratamiento y en los cambios de dosis (64). Por su parte, la FDA (65) ha modificado la información sobre la atomoxetina para incluir la que no se debería usar en pacientes con patología cardiológica con riesgo de descompensación si se producen incrementos de frecuencia cardíaca y de tensión arterial en el rango observado con el producto (20 latidos/minuto y 15-20 torr, respectivamente). Asimismo, recuerda que ha de vigilarse la posibilidad de aparición de agresividad u hostilidad al comienzo del tratamiento.

### Fármacos para adicciones

Aunque no es una práctica inhabitual en nuestro medio, recogemos una revisión de McDonough (66) acerca del uso de fármacos opiáceos como la metadona o la buprenorfina en el tratamiento de la adicción a otros derivados del opio, deteniéndose en sus indicaciones y contraindicaciones. De paso, recordar una nota de la AEMPS (67) en la que informa literalmente de que *“la codeína está indicada únicamente para el tratamiento del dolor agudo moderado en niños mayores de 12 años para los que no se considere adecuado el uso de ibuprofeno o paracetamol como único analgésico (...) El uso de codeína se contraindica tras la amigdalectomía o adenoidectomía en menores de 18 años que sufran apnea obstructiva del sueño. Deberá usarse con precaución en mayores de 12 años que presenten compromiso de la función respiratoria o que hayan sido sometidos a cirugías extensas”*.

Por su parte, la FDA ha emitido una nota (68) comunicando que tras realizar un

amplio metaanálisis encuentra que las personas que recibieron vareniclina en EECC sufrieron más complicaciones cardiovasculares (infarto letal de miocardio, infartos no letales miocárdicos o cerebrales) que quienes recibieron placebo. El incremento de riesgo, sin embargo, no alcanzó significación estadística, por lo que a la luz de los beneficios (cardiovasculares, también) del abandono del tabaquismo, la agencia norteamericana únicamente recomienda por el momento atención y precaución cuando se emplee vareniclina. También describe que hay datos limitados sobre un único ensayo clínico con el producto en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, en el que los participantes mantuvieron una tasa de abandono del tabaco a los 12 meses superior a la de quienes habían tomado placebo (69). Siguiendo con este producto, Thomas y colaboradores publican en el *British Medical Journal* un estudio cohorte prospectivo que les permite concluir que el tratamiento con vareniclina o bupropion no se asocia a conductas suicidas con mayor frecuencia que las terapias basadas en nicotina (70), mientras que, en cambio, surge la posibilidad de que el tratamiento con naltrexona se asocie a depresión y comportamientos suicidas, según informa la FDA (71), que aclara que no ha podido establecerse una relación causal. Y todavía con la vareniclina, se está explorando su utilidad en el tratamiento del alcoholismo (72, 73), con lo que se incorporaría a todo un elenco de medicamentos aprobados internacionalmente en esta indicación (disulfiram, nalmefene, naltrexona, acamprosato) y alguno acerca del cual hay expectativas de utilidad aunque no ha sido aprobado (topiramato) (74).

Para cerrar la sección sobre este variopinto grupo farmacológico, recogeremos un trabajo muy reciente (75) que ha tenido eco en la prensa general (76) y que conclu-



## BOTICARIUM

ye que la gabapentina (en particular a dosis de 1800 mg/d) es efectiva en el tratamiento de la dependencia del alcohol y de síntomas relacionados con la recidiva de la misma como el insomnio, la disforia y el craving.

### Fármacos problemáticos y problemas con los fármacos

Un efecto secundario de muchos fármacos es la disfunción sexual en varones y mujeres. Entre los productos que la producen ocupan un lugar destacado los psicofármacos (77). Una posibilidad de intervención es el uso de sildenafil, que en mujeres incide especialmente sobre la anorgasmia, sin mejorar sustancialmente el deseo o la excitación sexual. El trabajo de Burghardt y Gardner (78) que lo propone incorpora un interesante cuadro resumen de todos los “nafilos” que incluye al avanafil, aún no disponible en nuestro mercado, y que se comercializa en otros países desde hace más de un año con el nombre artístico de *Stendra*. Vernon (79), por su parte, relaciona en un solo trabajo el sexo, los fármacos y el alcohol, destacando las interacciones psicofarmacológicas entre el alcohol y fármacos (con potenciación de efectos en unos casos y con la posibilidad de una reacción tipo antabus en otros) y la interferencia de algunos fármacos con los anovulatorios. Otro efecto secundario habitual de muchos medicamentos es la hepatotoxicidad, sobre la que publicaba recientemente el *Medicines Safety Update* una breve revisión (80) en la que se diferencia los principales fármacos hepatotóxicos por su patrón de daño hepático. También son de tener en cuenta las interacciones farmacológicas del consumo de tabaco fumado. Lucas y Martin (81) se detienen especialmente en las que afectan a algunos psicofármacos, como la clozapina, la olanzapina, la fluvoxamina y la metadona.

A la inversa, algunos fármacos sistémicos se caracterizan por presentar secundarismos psicológicos o conductuales. Es el caso del antiasmático montelukast, cuyo empleo puede favorecer la aparición de ideación suicida, depresión o agitación en niños y adolescentes (82). Para una relación más amplia, una gráfica de Gravotta (83) recoge algunos de los medicamentos de uso común que pueden dar lugar a síntomas psiquiátricos.

Otra área problemática es la de la Psicofarmacología pediátrica, sobre la que una destacada especialista se llega a plantear si es un campo en el que sabemos y hacemos demasiado o en realidad más bien todo lo contrario (84). Según un informe europeo, no hay ningún estudio previo a la comercialización de más del 50 % de los medicamentos utilizados en niños. El documento en cuestión, titulado “*Mejores medicamentos pediátricos-del concepto a la realidad*” (85), ha sido presentado por la Comisión Europea acerca del Reglamento de medicamentos pediátricos al haber transcurrido cinco años desde su aprobación.

Tampoco hay que echar las campanas al vuelo con los estudios realizados con pacientes en la edad adulta, realizados a menudo en condiciones que sobrevaloran la efectividad de los productos y minimizan sus riesgos, además de los sesgos de publicación. Para mejorar la calidad de los EECC, Barbui y Bighelli (86) proponen que no se realicen frente a placebo, ya que estos comparativos permiten que se autoricen fármacos con escasa efectividad diferencial. Su propuesta es que los nuevos medicamentos se comparen con fármacos ya existentes en el mercado, lo que serviría para demostrar una efectividad añadida que justificaría su aprobación. Por otra parte, según informan Duijnhoven y colaboradores (87), los EECC realizados previamente a la comercialización de medicamentos dirigidos a padecimientos crónicos incluyen habitualmente un número de pacientes insuficiente para

valorar adecuadamente su seguridad y su eficacia a largo plazo, por lo que es preciso mantener el estudio después de la comercialización. Asimismo, plantean la necesidad de revisar desde el punto de vista epidemiológico y legislativo los requisitos sobre el número de pacientes que deben reclutar los ensayos, en particular con medicamentos para uso crónico.

En materia de EECC asistimos también a una creciente demanda de mayor claridad sobre los resultados de todos estos estudios y no solo de los que son publicados; también se reclama que sean interpretados por personas no implicadas en su desarrollo o financiación. Esta propuesta suscita cautelas en algunos autores (88), pero va tomando cuerpo en iniciativas particulares de algunos laboratorios o en el documento (todavía solo como borrador) sobre publicación y acceso a datos de EECC elaborado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) que delinea la política de la agencia en la materia (89).

Por seguir con cuestiones *edificantes*, Vernaz y colaboradores (90, 91) revisan algunas prácticas de la industria para sortear el problema de que las patentes sobre sus fármacos terminan expirando. Entre estas maniobras destaca la introducción de pequeñas modificaciones en la molécula, con lo que consiguen habitualmente bien prolongar la patente, bien recibir una nueva licencia aunque en esencia el fármaco nuevo no difiera sustancialmente del original. Cuantifican su impacto económico y observan que es alto, al desviar la prescripción desde los genéricos del medicamento al producto modificado.

Entre tanto, el pasado mes de octubre, la 64ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial aprobó una nueva revisión de la Declaración de Helsinki (92). Desde su promulgación se han publicado muchos comentarios. Ndebele (93), por ejemplo, analiza la estructura y cambios que introduce la nueva versión, mientras que Millum y colaboradores

(94) estudian los problemas que aborda y la forma en que ha intentado solventarlos. Para las personas interesadas en la materia, proponemos la conferencia "*Origen y desarrollo de la declaración de Helsinki*" (95), que plantea los orígenes de la declaración de Helsinki y se centra en el que probablemente es su aspecto más polémico: el uso de placebo en la experimentación clínica. También tiene interés un vídeo debate (96) organizado por el Diario on-line "*MedicosyPacientes*", de la OMC, que con la ayuda de varios expertos, analiza la Revisión de esta Declaración, centrándose en dos artículos conflictivos, el 28 (sobre las decisiones por representación) y el 33 (sobre el placebo).

Por terminar de una manera más ligera, y enlazando con el placebo, presentaremos dos trabajos publicados en 2013 que demuestran los intrincados mecanismos por los que los remedios químicos llegan a ser efectivos. Los belgas Mommaerts y colaboradores (97) informan de un interesante estudio aleatorizado y doble ciego en el que tras una privación parcial de sueño, se suministró a un grupo de adolescentes sanos 20 mg de metilfenidato o un placebo. Los autores encontraron que quienes creían haber recibido el fármaco tuvieron un rendimiento similar a los que lo recibieron en realidad, mientras que quienes creían haber recibido placebo o no tenían una opinión clara tuvieron un rendimiento inferior a los que tomaron metilfenidato. A la luz de sus resultados, proponen que se disuada a los estudiantes de tomar este tipo de productos, ya que además de su potencial adictivo, visto el componente placebo no se puede demostrar que tenga un efecto real. No es menos significativo un trabajo de Rogev y Pillar, sobre 25 pacientes con insomnio incluidos en el estudio de un hipnótico. Previamente al inicio del ensayo se les pidió que durmieran dos noches en un laboratorio polisomnográfico, con y sin placebo. Aunque no se les dijo que la pastilla era un placebo, sí se les indicó que se trataba de

## BOTICARIUM

un estudio preliminar al inicio del tratamiento con fármaco activo y que determinaría si se les incluiría o no en el estudio, por lo que los autores consideran que los pacientes entendieron que estaban tomando un producto inactivo. La noche en la que recibieron placebo durmieron más y mejor (98).

### A modo de cierre: Paul Janssen y el haloperidol

Repasaremos, ayudados por una entrevista que el propio Janssen concedió a David Healy (99) y por algún otro testimonio sobre la cuestión (100), la historia de uno de los psicofármacos más exitosos: el haloperidol. Y es que se ha cumplido recientemente una década desde el fallecimiento, a los 77 años de edad, de Paul Janssen, una de las figuras más relevantes de la Psicofarmacología (101). Janssen fue director del laboratorio de investigación en el que se sintetizaron productos tan notables y tan empleados como la pimozida (*Orap*), la risperidona y, por supuesto, el haloperidol. Hay que decir que el interés de Janssen por la Psicofarmacología es especialmente llamativo, dado que tenía un desfavorable concepto de los psiquiatras. Probablemente contribuyó a ello que su padre se los describía como raros o, también, su propia impresión de que el único espécimen de psiquiatra que había encontrado en la Universidad estaba (en palabras del propio Janssen) “bastante loco”, por lo que Paul solo acudió a una de sus clases.

Nuestro protagonista era hijo de un médico que en los primeros años 30 comenzó a importar fármacos desde Hungría para distribuirlos y comercializarlos en Bélgica a través de su propia empresa. Por cierto: el padre de Paul se llamaba *Constant*, un detalle que llamará la atención a quienes estén familiarizados con la presentación quincenal de la risperidona. Al concluir sus estudios de

Medicina y su servicio militar, el joven Paul instaló un laboratorio farmacológico en el edificio de la compañía de su padre, con el fin de sintetizar sus propias moléculas. Como fruto de su empeño, en 1955 conseguiría licenciar su primer fármaco, la ambucetamida, un anti-espasmódico para los dolores menstruales que casi sesenta años después se emplea con éxito en algunos países europeos, en asociación con paracetamol y cafeína.

Paul y sus colaboradores debían estar particularmente interesados en la analgesia, ya que otro de sus primeros empeños fue modificar la estructura de la dolantina para hacerla más potente. Así, guiados por una teoría que más tarde se sabría que era errónea, intentaron hacerla más lipofílica mediante sucesivas modificaciones que culminaron en una propiofenona a la que llamaron R951. Con el fin de aumentar su poder analgésico continuaron introduciendo retoques hasta dar como quien no quiere la cosa con las butiroferonas, una de las cuales, la R1187, sorprendió a Janssen porque al igual la clorpromazina tenía una acción cataléptica. Espoleado por el hallazgo decidió verificar si a pesar de no ser una fenotiazina podría tratarse de un neuroléptico. Para ello se sirvió de una aguda observación entre clínica y deportiva. Los ciclistas que por aquellas fechas consumían anfetaminas para mejorar su rendimiento deportivo terminaban a menudo las pruebas con un síndrome que evocaba la esquizofrenia paranoide, ya que englobaba fenómenos alucinatorios, ideas delirantes, una cierta incoherencia y una tendencia a las estereotipias motoras. A Janssen se le ocurrió inducir en ratas intoxicaciones anfetamínicas, con lo que obtenía determinados fenómenos y conductas. Tras ello les administraba su R1187, que conseguía revertir el efecto de la anfetamina en los roedores. Este resultado hizo sospechar a nuestro hombre que sin esperar lo había encontrado un neuroléptico.

Animado por el hallazgo, el laboratorio se volcó en el perfeccionamiento de su neu-

roléptico. Así, durante meses, se probaron sucesivos radicales, terminales, átomos y demás elementos de bricolaje químico, que se fueron añadiendo, quitando, combinando, sobre la estructura butiroferónica, para sintetizar sucesivas moléculas a las que se numeraba correlativamente. El 11 de febrero de 1958 uno de los investigadores, Bert Hermans, dio con un producto que resultó ser mucho más potente que la clorpromazina. En ese punto el laboratorio detuvo su búsqueda, en la convicción de que no podrían sintetizar nada mejor. No es de descartar que en la decisión de poner punto final influyera un cierto hastío, ya que si tenemos en cuenta que la molécula en cuestión era el R1625 deduciremos que desde el descubrimiento de la primera butiroferona hasta el hallazgo de lo que entonces llamaron *haloperidol* Janssen y su equipo sintetizaron y probaron nada menos que 438 productos, que ya son ganas.

El siguiente paso era probarlo en pacientes. En aquellos días no existían las cautelos que hoy en día conocemos, ni los EECC aleatorizados que pavimentan la gloriosa avenida de la ciencia psicofarmacológica, así que el laboratorio facilitó unos cuantos viales de 10 mg de haloperidol a un hospital de Lieja. Durante unos meses los viales se cubrieron de polvo en una estantería, hasta que una noche ingresó un paciente con un episodio psicótico agudo que el médico de guardia tuvo la ocurrencia de tratar con el nuevo producto. Al día siguiente el cuadro había revertido por completo. El psiquiatra responsable de la unidad, espoleado por el resultado, ensayó el haloperidol en todo tipo de pacientes con cuadros de agitación, obteniendo siempre resultados excelentes, que se publicaron a finales de 1959. Entre los casos tratados con éxito figuraban unos pacientes con movimientos estereotipados que mejoraban espectacularmente con haloperidol. A partir de esta mejoría los clínicos se interesaron por el curioso padecimiento que afectaba a aquellos pacientes, y fue así como

el haloperidol rescató del olvido al síndrome de Tourette. Finalmente, varias experiencias (que no EECC) en diferentes países europeos demostraron sin lugar a dudas la eficacia del haloperidol. El nuevo fármaco parecía dispuesto a conquistar el mundo... hasta que tropezó con problemas en los EEUU.

En los años 50, para la Psiquiatría norteamericana la idea de un medicamento para la esquizofrenia resultaba ridícula, no sólo por el modelo psicoanalítico allí imperante, sino por el dogma de la incurabilidad de la psicosis (muy extendido también, todo hay que decirlo, en Europa). Por lo tanto, no se puede decir que hubiera un clima receptivo para el haloperidol ni para ningún otro neuroléptico; de hecho, inicialmente la clorpromazina sólo se había comercializado como antiemético. Pero lo que verdaderamente hundió al haloperidol fue un ensayo realizado en un hospital por un psiquiatra que no veía a sus pacientes y que declinó la tarea en una especie de secretaria. Contrariamente al punto de vista de Janssen, que siempre creyó que su producto era útil sólo en la esquizofrenia paranoide por ser la más cercana al modelo anfetamínico, el ensayo norteamericano se centró en 10 pacientes con formas crónicas de hebefrenia, en los que no se evidenció ninguna mejoría. Para explicar estos resultados, que contradecían el éxito del haloperidol en Europa, el "investigador" no tuvo mejor idea que atribuirlos a diferencias genéticas entre los esquizofrénicos europeos y los norteamericanos... sin caer en la cuenta de que su muestra, en la que había varios afroamericanos, dos o tres hispanos, e incluso un ruso y un alemán, no era precisamente el mejor ejemplo de homogeneidad genética estadounidense, suponiendo que pueda haberla en un país con una población tan heterogénea. Pero su peregrino razonamiento caló, y durante años se afirmó que el haloperidol era efectivo únicamente en europeos por causas genéticas. Tampoco ayudó mucho al asentamiento del haloperidol allende el Atlántico la particu-

## BOTICARIUM

lar metodología con la que en los EEUU uno de los padres de la Psicofarmacología lo ensayó sin éxito en un (afortunadamente) reducido número de pacientes esquizofrénicos, a los que se lo administró durante 10 días partiendo de 1 mg/d y doblando cada día la dosis hasta llegar a los 10 días a 256 mg/d (2560 gotas de nada).

Pero con el paso del tiempo, los norteamericanos no sólo terminarían por “descubrir” el haloperidol, sino que pasaron a emplearlo en dosis muy superiores a las habituales en Europa. De esta manera, el producto se convirtió en un enorme éxito comercial a nivel mundial, después de un tortuoso recorrido que arrancó de un intento de mejorar un analgésico opiáceo siguiendo una teoría equivocada y que se vio favorecido por el doping con anfetaminas (consentido por entonces, al parecer) de algunos ciclistas belgas. Ha de hacerse notar que a pesar del vigoroso empuje de las hipótesis falsas y del impulso prestado por la competitividad tramposilla de los clasicómanos, el haloperidol estuvo a punto de quedarse en la cuneta gracias a la torpeza de algunos de los psiquiatras que se cruzaron en su camino y a algunos prejuicios muy asentados en aquella época. Tal vez dentro de cincuenta años muchos de nuestros dogmas resulten igual de infundados y se nos vea a los psiquiatras actuales con el desdén que puede merecer alguno de los protagonistas de esta historia.

## BIBLIOGRAFÍA:

(1) Moisan J, Turgeon M, Desjardins O, Grégoire JP. Comparative safety of antipsychotics: another look at the risk of diabetes. *Can J Psychiatry* 2013; 58: 218-24. Accesible en: <http://publications.cpa-apc.org/media.php?mid=1496>

(2) Food and Drug Administration. Seroquel (quetiapine fumarate). Detailed

View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). October 2013. Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm374025.htm>

(3) Food and Drug Administration. Seroquel XR (quetiapine fumarate) Extended-Release tablets. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). October 2013. Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm196974.htm>

(4) Riesgo de síndrome de iris flácido intraoperatorio relacionado con el tratamiento con risperidona o paliperidona en pacientes sometidos a cirugía de cataratas. 11 de septiembre de 2013. Accesible en: [https://sinaem.agedmed.es/CartasFarmacovigilancia-Doc/2013/REV\\_AEMPS\\_DHCP\\_risperidone\\_paliperidone11sept2013.pdf](https://sinaem.agedmed.es/CartasFarmacovigilancia-Doc/2013/REV_AEMPS_DHCP_risperidone_paliperidone11sept2013.pdf)

(5) Bodén R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Kieler H. Antipsychotics during pregnancy: relation to fetal and maternal metabolic effects. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69: 715-21. Accesible en: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1211979>

(6) Johnson KC, LaPrairie JL, Brennan PA, Stowe ZN, Newport DJ. Prenatal antipsychotic exposure and neuromotor performance during infancy. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 787-94. Accesible en: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1151089>

(7) Robakis T, Williams KE. Atypical antipsychotics during pregnancy *Current Psychiatry* 2013; 12(7):12-18. Accesible en: [http://www.currentpsychiatry.com/index.php?id=22161&cHash=071010&tx\\_ttnews\[tt\\_news\]=213016](http://www.currentpsychiatry.com/index.php?id=22161&cHash=071010&tx_ttnews[tt_news]=213016)

(8) Patten SB, Waheed W, Bresee L. A review of pharmacoepidemiologic studies of antipsychotic use in children and adolescents. *Can J Psychiatry* 2012; 57: 717-21.

Accesible en: <http://publications.cpa-apc.org/media.php?mid=1448>

(9) Pringsheim T, Gorman D. Second-generation antipsychotics for the treatment of disruptive behaviour disorders in children: a systematic review. *Can J Psychiatry* 2012; 57: 722-7. Accesible en: <http://publications.cpa-apc.org/media.php?mid=1449>

(10) Olfson M. Epidemiologic and clinical perspectives on antipsychotic treatment of children and adolescents. *Can J Psychiatry* 2012; 57: 715-6. Accesible en: <http://publications.cpa-apc.org/media.php?mid=1450>

(11) Briesacher BA, Tjia J, Field T, Peterson D, Gurwitz JH. Antipsychotic use among nursing home residents. *JAMA* 2013; 309: 440-2. Accesible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1568246>

(12) Pariente A, Fourrier-Réglat A, Ducruet T, Farrington P, Béland SG, Dartigues JF, et al. Antipsychotic use and myocardial infarction in older patients with treated dementia. *Arch Intern Med* 2012; 172: 648-53. Accesible en: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1135424>

(13) Hallak JE, Maia-de-Oliveira JP, Abrao J, Evora PR, Zuardi AW, Crippa JA, et al. Rapid improvement of acute schizophrenia symptoms after intravenous sodium nitropruside: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 668-76. Accesible en: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1686035>

(14) Arehart-Treichel J. Surprising Drug Improves Schizophrenia Symptoms. *Psychiatric News* July 10, 2013; DOI: 10.1176/appi.pn.2013.7a1. Accesible en: <http://psychnews.psychiatryonline.org/news-Article.aspx?articleid=1711257>

(15) Castaño-Monsalve B. Antidepressivos en epilepsia. *Rev Neurol* 2013; 57: 117-22. Accesible en: <http://www.neurologia.com/pdf/Web/5703/bk030117.pdf>

(16) Gusmão R, Quintão S, McDaid D, Arensman E, Van Audenhove C, et al.

(2013) Antidepressant Utilization and Suicide in Europe: An Ecological Multi-National Study. *PLoS ONE* 8(6): e66455. doi:10.1371/journal.pone.0066455. Accesible en: <http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0066455>.

(17) Horgan J. Did Antidepressant Play a Role in Navy Yard Massacre? *Scientific American Blog*, September 20, 2013. Accesible en: <http://blogs.scientificamerican.com/cross-check/2013/09/20/did-antidepressant-play-a-role-in-navy-yard-massacre/>

(18) Anónimo. Aaron Alexis, el sospechoso fallecido del tiroteo de Washington. *La Vanguardia*, 16/09/2013. Accesible en: <http://www.lavanguardia.com/sucesos/20130916/54386643021/aaron-alexis-tiroteo-washington.html>

(19) Knoll JL IV. Warning: Antidepressants May Cause Bank Robbery. *Psychiatric Times*, September 27, 2013. Accesible en: <http://www.psychiatrictimes.com/bipolar-disorder/warning-antidepressants-may-cause-bank-robbery/page/0/1>

(20) Stephansson O, Kieler H, Haglund B, Artama M, Engeland A, Furu K, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA* 2013; 309: 48-54. Accesible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1555130>

(21) El Marroun H, Jaddoe VW, Hudziak JJ, Roza SJ, Steegers EA, Hofman A, et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors, fetal growth, and risk of adverse birth outcomes. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 706-14. Accesible en: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1151023>

(22) Shea AK, Oberlander TF, Rurak D. Fetal serotonin reuptake inhibitor antidepressant exposure: maternal and fetal factors. *Can J Psychiatry* 2012; 57: 523-9. Accesible en: <http://publications.cpa-apc.org/media.php?mid=1358>

## BOTICARIUM

(23) Oberlander TF, Wisner KL. A tale of 2s: optimizing maternal-child health in the context of antenatal maternal depression and antidepressant use. *Can J Psychiatry* 2012; 57: 519-22. Accesible en: <http://publications.cpa-apc.org/media.php?mid=1352>

(24) Kaplan A. Antidepressants and Pregnancy. *Psychiatric Times*, April 10, 2013. Accesible en: <http://www.psychiatristimes.com/major-depressive-disorder/antidepressants-and-pregnancy>

(25) Food and Drug Administration. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: Recomendaciones modificadas para Celexa (citalopram bromhidrato) relacionadas con el riesgo potencial de ritmo cardiaco anormal con dosis altas. Accesible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm298752.htm>

(26) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma, 27 de octubre de 2011. Accesible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH\\_19-2011.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NI-MUH_19-2011.htm)

(27) Zivin K, Pfeiffer PN, Bohnert AS, Ganoczy D, Blow FC, Nallamothu BK, et al. Evaluation of the FDA warning against prescribing citalopram at doses exceeding 40 mg. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 642-50. Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23640689>

(28) Yan J. Are FDA Warnings on Citalopram's Cardiac Effects Warranted? June 26, 2013. DOI: 10.1176/appi.pn.2013.7a10. Accesible en: <http://psychnews.psychiatryonline.org/newsArticle.aspx?articleid=1701699>

(29) Food and Drug Administration. Prozac (fluoxetine hydrochloride) Delayed Release Capsules. Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). July 2013. Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm364458.htm>

(30) Agomelatina (Valdoxan®/Thymanax®): nueva contraindicación de uso y recordatorio sobre la importancia de realizar un adecuado control de la función hepática. 10 de octubre de 2013. Accesible en: [https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2013/REV\\_AEMPS\\_Valdoxan\\_10-10-13.pdf](https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2013/REV_AEMPS_Valdoxan_10-10-13.pdf)

(31) Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Problema de suministro de Tofranil (hidrocloruro de imipramina) y Tofranil Pamoato (pamoato de imipramina). 17 de octubre de 2013. Accesible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/problemasSuministro/2013/NI-MUH\\_19-2013-tofranal.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/problemasSuministro/2013/NI-MUH_19-2013-tofranal.htm)

(32) Vicente Sánchez MP, Macías Saint-Gerons D, de la Fuente Honrubia C, González Bermejo D, Montero Corominas D, Catalá-López F. Evolución del uso de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España durante el período 2000-2011. *Rev. Esp. Salud Publica [online]* 2013; 87: 247-55. Accesible en: [http://www.scielosp.org/pdf/resp/v87n3/04\\_original3.pdf](http://www.scielosp.org/pdf/resp/v87n3/04_original3.pdf)

(33) Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España Durante El Período 2000-2012. 06-11-2013. Accesible en: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/ansioliticos\\_hipnoticos-2000-2012.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/docs/ansioliticos_hipnoticos-2000-2012.pdf)

(34) La región reduce el consumo de psicofármacos por primera vez en 10 años. *Redacción Médica*, 22 de abril de 2013. Accesible en: <http://www.redaccionmedica.com/autonomias/cataluna/cataluna-reduce-el-consumo-de-psicofarmacos-por-primera-vez-en-10-anos-9304>

(35) Ref. Suspensión temporal Rohipnol 1mg. 20comp. 8 de febrero de 2013. Accesible en: <http://www.farmaceticoslaspalmas.com/publicaciones/16022013134817.pdf>

(36) Ficha técnica accesible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?me todo=verFichaWordPdf&codigo=61324&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>

(37) AEMPS. Cese de comercialización del medicamento Alapryl (halazepam), 3 de abril de 2013. Accesible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2013/NI-MUH\\_04-2013-alapryl.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2013/NI-MUH_04-2013-alapryl.htm)

(38) Tetrazepam (Myolastan®): Actualización de la información sobre la revisión europea del balance beneficio-riesgo. Accesible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH\\_FV\\_10-2013-tetrazepam.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_10-2013-tetrazepam.pdf)

(39) Tetrazepam (Myolastan®): Suspensión de comercialización, 7 de junio de 2013. Accesible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_15-2013-myolastan.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_15-2013-myolastan.htm)

(40) Anónimo. El consumo de benzodicepinas se asocia con un mayor riesgo de fractura de cadera o pelvis en personas mayores. *Jano.es*, 11 de junio de 2013. Accesible en: [http://www.jano.es/jano/actualidad/ultimas/noticias/janoes/consumo/benzodicepinas/asocia/mayor/riesgo/fractura/cadera/pelvis/personas/mayores/\\_f-11+iditem-19932+idtabla-1](http://www.jano.es/jano/actualidad/ultimas/noticias/janoes/consumo/benzodicepinas/asocia/mayor/riesgo/fractura/cadera/pelvis/personas/mayores/_f-11+iditem-19932+idtabla-1)

(41) Gallagher R, Apostle N. Peripheral edema with pregabalin. *CMAJ* 2013 9;185(10):E506. Accesible en: <http://www.cmaj.ca/content/185/10/E506.full.pdf+html>

(42) Pregabalina. 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/000546/WC500046602.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000546/WC500046602.pdf)

(43) Gunathilake R, Boyce LE, Knight AT. Pregabalin-associated rhabdomyolysis.

*Med J Aust* 2013; 199: 624-5. Accesible en: <https://www.mja.com.au/journal/2013/199/9/pregabalin-associated-rhabdomyolysis>

(44) Chen LF, Lin CE, Chou YC, Mao WC, Chen YC, Tzeng NS.. A comparison of complex sleep behaviors with two short-acting Z-hypnotic drugs in nonpsychotic patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013; 9:1159-62. Accesible en: [http://www.dovepress.com/articles.php?article\\_id=13991](http://www.dovepress.com/articles.php?article_id=13991).

(45) Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013 Jun 27;346:f3646. Accesible en: <http://www.bmj.com/content/346/bmj.f3646.pdf%2Bhtml>.

(46) Kaplan A. Lithium's Neuroprotective Effects. *Psychiatric Times*, August 21, 2013. Accesible en: <http://www.psychiatristimes.com/bipolar-disorder/lithium-neuroprotective-effects?GUID=D6A56A7B-1628-49E1-BCA8-E107E4DB979E&remberme=1&ts=23082013>

(47) Mago R. Lamotrigine for Major Depressive Disorder Is Inappropriate. *Psychiatric Times*, April 11, 2013. Accesible en: <http://www.psychiatristimes.com/mdd/content/article/10168/2137297>

(48) Serrani Azcurra DJL. Retratamiento con lamotrigina después de reacción cutánea de rash. Estudio de casos abiertos y metaanálisis combinados. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)* 2013; 6: 144-9. Accesible en: <http://zl.elsevier.es/es/revista/revista-psiquiatria-salud-mental-286/articulo/retratamiento-con-lamotrigina-despues-reaccion-90250062>

(49) Wiseman CN, Gören JL. Can topiramate reduce nightmares in posttraumatic stress disorder? *Current Psychiatry* 2013; 12(3): E1-E2. Accesible en: [http://www.currentpsychiatry.com/article\\_pages.asp?aid=11139](http://www.currentpsychiatry.com/article_pages.asp?aid=11139)

(50) Kung S, Espinel Z, Lapid MI. Treatment of nightmares with prazosin: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 890-



## BOTICARIUM

900. Accesible en: [http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(12\)00667-2/fulltext](http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(12)00667-2/fulltext)

(51) Sirven JI, Noe K, Hoerth M, Drazkowski J. Antiepileptic drugs 2012: recent advances and trends. *Mayo Clin Proc.* 2012; 87: 879-89. Accesible en: [http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(12\)00678-7/fulltext](http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(12)00678-7/fulltext)

(52) Rodrigues Silva R, Venâncio A. Valproate semisodium-induced encephalopathy: diet and polypharmacy interactions. *The Psychiatrist Online* 2012, 36:137-139. Accesible en: <http://pb.rcpsych.org/content/36/4/137.full.pdf+html>

(53) Food and Drug Administration. Depakene (valproic acid) Capsules and Oral Solution, Depakote (divalproex sodium) Delayed Release and Depakote ER (Extended Release) Tablets, Depakote Sprinkle Capsules (divalproex sodium coated particles in capsules), Depacon (valproate sodium) Injection. July 2013. Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm360487.htm>

(54) Sinclair L. Autism Risk Rises With Prenatal Valproate Exposure. *Psychiatric News*, May 17, 2013, DOI: 10.1176/appi.pn.2013.5b28. Accesible en: <http://psychnews.psychiatryonline.org/newsarticle.aspx?articleid=1688794>

(55) Food and Drug Administration. Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: Productos con valproato para las convulsiones están contraindicados para la prevención de migrañas en mujeres embarazadas debido a disminución en puntajes de cociente intelectual (IC) en niños expuestos. Accesible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm351985.htm>

(56) Bodén R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Andersen M, Kieler H. Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: popula-

tion based cohort study. *BMJ* 2012; 345: e7085. doi: 10.1136/bmj.e7085. Accesible en: <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e7085?view=long&pmid=23137820>

(57) Gill KE, Pierre PJ, Daunais J, Bennett AJ, Martelle S, Gage HD, et al. Chronic treatment with extended release methylphenidate does not alter dopamine systems or increase vulnerability for cocaine self-administration: a study in nonhuman primates. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 2555-65. Accesible en: <http://www.nature.com/npp/journal/v37/n12/pdf/npp2012117a.pdf>

(58) Soto PL, Wilcox KM, Zhou Y, Kumar A, Ator NA, Riddle MA, et al. Long-term exposure to oral methylphenidate or dl-amphetamine mixture in peri-adolescent rhesus monkeys: effects on physiology, behavior, and dopamine system development. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 2566-79. Accesible en: <http://www.nature.com/npp/journal/v37/n12/pdf/npp2012119a.pdf>

(59) Volkow ND. Long-term safety of stimulant use for ADHD: findings from nonhuman primates. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 2551-2. Accesible en: <http://www.nature.com/npp/journal/v37/n12/pdf/npp2012127a.pdf>

(60) Lichtenstein P, Halldner L, Zetterqvist J, Sjölander A, Serlachius E, Fazel S, et al. Medication for attention deficit-hyperactivity disorder and criminality. *N Engl J Med* 2012; 367: 2006-14. Accesible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoal203241>

(61) Faraone SV. Crime and Therapy: Good News About Pharmacotherapy for ADHD. *Psychiatric Times* July 15, 2013. Accesible en: <http://www.psychiatristimes.com/adhd/crime-and-therapy-good-news-about-pharmacotherapy-adhd?GUID=D6A56A7B-1628-49E1-BCA8-E107E4DB979E&remember=1&ts=19072013>

(62) Food and Drug Administration. Concerta (methylphenidate HCl) Extended-

Release tablets. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER) – June 2013. Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm360053.htm>

(63) Nevels RM, Weiss NH, Killebrew AE, Gontkovsky ST. Methylphenidate and Its Under-recognized, Under-explained, and Serious Drug Interactions: A Review of the Literature with Heightened Concerns. *Germ J Psychiatry* 2013; 16: 29-42. Accesible en: <http://www.gjpsy.uni-goettingen.de/gjp-article-nevels.pdf>

(64) Anónimo. Atomoxetine and suicidality in children and adolescents. *Medicines Safety Update* 2013; 4(5): 166. Accesible en: <http://www.tga.gov.au/hp/msu-2013-05.htm#atomoxetine>

(65) Food and Drug Administration. Strattera (atomoxetine hydrochloride) capsule. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). August 2013. Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm223889.htm>

(66) McDonough M. Opioid treatment of opioid addiction. *Aust Prescr* 2013; 36: 83-7. Accesible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/36/3/83/7>

(67) Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Codeína: restricciones de uso como analgésico en pediatría. 17 de junio de 2013. Accesible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_17-2013-codeina.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_17-2013-codeina.htm)

(68) Food and Drug Administration. Chantix (varenicline) tablets. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). February 2013. Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm190335.htm>

(69) Williams JM, Anthenelli RM, Morris CD, Treadow J, Thompson JR, Yunis C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the safety and efficacy of varenicline for smoking cessation in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 654-60. Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22697191>

(70) Thomas KH, Martin RM, Davies NM, Metcalfe C, Windmeijer F, Gunnell D. Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study. *BMJ* 2013; 347: f5704. doi: 10.1136/bmj.f5704. Accesible en: <http://www.bmj.com/content/347/bmj.f5704.pdf%2Bhtml>

(71) Food and Drug Administration. Revia (naltrexone HCl) tablets. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). October 2013. Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm374896.htm>

(72) Litten RZ, Ryan ML, Fertig JB, Falk DE, Johnson B, Dunn KE, et al. A double-blind, placebo-controlled trial assessing the efficacy of varenicline tartrate for alcohol dependence. *J Addict Med* 2013; 7: 277-86. Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728065>

(73) Arehart-Treichel J. Varenicline Shows Promise as Alcohol Abuse Treatment. *Psychiatric Times*, July 11, 2013, DOI: 10.1176/appi.pn.2013.7a4. Accesible en: <http://psychnews.psychiatryonline.org/news-Article.aspx?articleid=1712722>

(74) Kranzler HR. Pharmacological Treatments for Heavy Drinking. *Psychiatric News*, February 13, 2013: 3 (6). Accesible en: [http://www.psychnews.org/update/experts\\_3\\_6.html](http://www.psychnews.org/update/experts_3_6.html)

(75) Mason BJ, Quello S, Goodell V, Shadan F, Kyle M, Begovic A. Gabapen-

## BOTICARIUM

tin Treatment for Alcohol Dependence: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2013 Nov 4. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.11950. Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24190578>

(76) Tardón L. Un antiepiléptico 'eficaz y seguro' contra el alcoholism. *El Mundo*, 5/11/2013. Accesible en: <http://www.elmundo.es/salud/2013/11/05/5278b7d40ab7405f578b4580.html>

(77) Conaglen HM, Conaglen JV. Drug-induced sexual dysfunction in men and women. Accesible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/36/2/42/5>

(78) Burghardt KJ, Gardner KN, BS. Sildenafil for SSRI-induced sexual dysfunction in women. *Current Psychiatry* 2013; 12 (4): 29-32, A. Accesible en: [http://www.currentpsychiatry.com/article\\_pages.asp?aid=11229](http://www.currentpsychiatry.com/article_pages.asp?aid=11229)

(79) Vernon GM. Sex, drugs and alcohol: drug interactions of concern to consumers. *Aust Prescr* 2013;36:46-8. Accesible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/36/2/46/8>

(80) Anónimo. Drug-induced liver injury. *Medicines Safety Update* 2013; 4 (5): 168-9. Accesible en: <http://www.tga.gov.au/hp/msu-2013-05.htm#liver>

(81) Lucas C, Martin J. Smoking and drug interactions. *Aust Prescr* 2013; 36: 102-4. Accesible en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/36/3/102/4>

(82) Anónimo. Montelukast – neuropsychiatric risks. *Medicines Safety update* 2013; 4 (2): 58. Accesible en: <http://www.tga.gov.au/hp/msu-2013-02.htm#montelukast>

(83) Gravotta L. These Body Drugs Can Affect the Mind. *Mind* July 1, 2013. Accesible en: [http://www.scientificamerican.com/article.cfm?id=body-drugs-that-affect-the-mind&WT.mc\\_id=SA\\_CAT\\_HLTH\\_20130702](http://www.scientificamerican.com/article.cfm?id=body-drugs-that-affect-the-mind&WT.mc_id=SA_CAT_HLTH_20130702)

(84) Rapoport JL. Psicofarmacología pediátrica ¿demasiado o muy poco? *World*

*Psychiatry* 2013; 12: 118-23. Accesible en: [http://www.wpanet.org/uploads/Publications/WPA\\_Journals/World\\_Psychiatry/Past\\_Issues/Spanish/WPA%202013-2%20Espa.pdf](http://www.wpanet.org/uploads/Publications/WPA_Journals/World_Psychiatry/Past_Issues/Spanish/WPA%202013-2%20Espa.pdf)

(85) Mejores medicamentos pediátricos — Del concepto a la realidad. Informe de la Comisión al Parlamento Europeo y al Consejo. Informe general sobre la experiencia adquirida a raíz de la aplicación del Reglamento (CE) n° 1901/2006 sobre medicamentos para uso pediátrico, 2013. Accesible en: [https://www.cgcom.es/sites/default/files/395\\_informe\\_comision\\_medicamentos\\_uso\\_pediatri-co.pdf](https://www.cgcom.es/sites/default/files/395_informe_comision_medicamentos_uso_pediatri-co.pdf)

(86) Barbu C, Bighelli I (2013) A New Approach to Psychiatric Drug Approval in Europe. *PLoS Med* 10(10): e1001530. doi:10.1371/journal.pmed.1001530. Accesible en: <http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.1001530>

(87) Duijnhoven RG, Straus SMJM, Raine JM, de Boer A, Hoes AW, et al. (2013) Number of Patients Studied Prior to Approval of New Medicines: A Database Analysis. *PLoS Med* 10(3): e1001407. doi:10.1371/journal.pmed.1001407. Accesible en: <http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.1001407>

(88) Mello MM, Francer JK, Wilenzick M, Teden P, Bierer BE, Barnes M. *N Engl J Med* 2013; 369: 1651-8. Accesible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMhle1309073?query=TOC>

(89) European Medicines Agency. Publication and access to clinical-trial data. 24 June 2013. Accesible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/06/WC500144730.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/06/WC500144730.pdf)

(90) Vernaz N, Haller G, Girardin F, Huttner B, Combesure C, et al. (2013) Patented Drug Extension Strategies on Healthcare Spending: A Cost-Evaluation Analysis. *PLoS Med* 10(6): e1001460. doi:10.1371/journal.pmed.1001460. Accesible en: <http://www>

plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.1001460

(91) Kesselheim AS (2013) Rising Health Care Costs and Life-Cycle Management in the Pharmaceutical Market. *PLoS Med* 10(6): e1001461. doi:10.1371/journal.pmed.1001461. Accesible en: <http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.1001461>

(92) Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Octubre 2013. Accesible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html.pdf?print-media-type&footer-right=%5bpage%5d/%5btoPage%5d>

(93) Ndebele P. The Declaration of Helsinki, 50 Years Later. *JAMA* 2013. doi: 10.1001/jama.2013.281316. Accesible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1760319>

(94) Millum J, Wendler D, Emanuel EJ. The 50th Anniversary of the Declaration of Helsinki: Progress but Many Remaining Challenges. *JAMA* 2013. doi: 10.1001/jama.2013.281632. Accesible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1760320>

(95) Dal-Ré R. Origen y desarrollo de la declaración de Helsinki. Fundación Grifols y Fundación Pasqual Maragall. Publica-

do el 15/11/13. Accesible en: <http://youtu.be/RmhYioe4OW0>

(96) Debate: “Médicos y pacientes” sobre la 7ª Revisión Declaración de Helsinki. Noviembre 2013. Accesible en: <http://www.medicosypacientes.com/articulos/helsinki211113.html>

(97) Mommaerts JL, Beerens G, Van den Block L, Soetens E, Schol S, Van De Vijver E, Devroey D. Influence of methylphenidate treatment assumptions on cognitive function in healthy young adults in a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychol Res Behav Manag*. 2013 Aug 27;6:65-74. Accesible en: [http://www.dovepress.com/articles.php?article\\_id=14164](http://www.dovepress.com/articles.php?article_id=14164)

(98) Rogev E, Pillar G. Placebo for a single night improves sleep in patients with objective insomnia. *Isr Med Assoc J* 2013; 15: 434-8. Accesible en: <http://www.ima.org.il/FilesUpload/IMAJ/0/61/30961.pdf>

(99) Healy D. Paul Janssen: From haloperidol to risperidone. En Healy D.: *The Psychopharmacologists II*. London: Arnold, 1998

(100) Granger B. La découverte de l'halopéridol. *Encéphale* 1999; 25: 59-66. Abstract en: <http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsid=1752642>

(101) Oransky. Obituary: Paul Janssen. *Lancet* 2004; 363: 251