

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

En los últimos meses han aparecido algunas noticias impactantes en torno a uno de los antipsicóticos más populares y comercialmente más exitosos. La revista australiana *Medicines Safety Update* recoge una modificación en la ficha técnica de la quetiapina en Australia que por el riesgo de prolongación del intervalo QTc y la aparición subsiguiente de arritmias ventriculares, recomienda evitar el tratamiento concomitante con fármacos que pueden potenciar este efecto. Además, la precaución debe ser mayor en pacientes ancianos y se extiende a productos como antiarrítmicos clase IA (como disopiramida), antiarrítmicos clase III (como amiodarona y sotalol), antipsicóticos (como ziprasidona, clorpromazina y haloperidol), antibióticos (como eritromicina) y otros como citalopram, pentamidina y metadona (1). La modificación se ha dado a conocer en el número de febrero de la revista; en España, la ficha técnica del producto, revisada en enero de 2014, no incluye estas cautelas. Por su parte, la FDA, pocos

meses antes, había recogido en la ficha técnica del producto el riesgo de pancreatitis con quetiapina (2) y de rabiomólisis con quetiapina de liberación prolongada (3). Por último, confirmando hallazgos previos ya recogidos en esta sección, Srivastava y colaboradores, presentan una serie de casos de abuso de quetiapina en pacientes de consultas externas hospitalarias, en este caso en la India (4).

La clozapina es un medicamento en cuyo metabolismo juega un papel esencial la isozima CYP1A2, del que el tabaco es un potente inductor. Un caso clínico permite a Smith y colaboradoras (5) exponer las peculiaridades de la inducción enzimática y sus repercusiones en pacientes en tratamiento con clozapina. También a propósito de este fármaco, traemos a colación un artículo que describe cómo mejoró la monitorización de parámetros metabólicos en pacientes con clozapina con la introducción de un protocolo (6).

Fazel y colaboradores (7) han estudiado datos de 82.647 pacientes suecos que tomaron antipsicóticos y estabilizadores del humor, así como sus diagnósticos psiquiátricos y las con-

denas en el periodo 2006—09. Tras comparar la tasa de criminalidad violenta en los pacientes en los momentos en que tenían prescritos estos fármacos y en la época en la que no los tomaban y analizar los datos de los pacientes en el registro nacional de delitos, observan una reducción de delitos del 45% en los que tomaron antipsicóticos y del 24% en los que recibieron estabilizadores del humor. Aplicando análisis más detallados que consideran variables como cualquier tipo de delito, delito relacionado con drogas, delito leve y arresto violento, se mantiene una reducción de los delitos entre el 22 y el 29% en los que tomaron antipsicóticos, siendo más notable en los que tomaban dosis altas o recibían depot.

Por terminar con secundarismos “de grupo” (o más o menos “de grupo), cabe destacar un trabajo acerca de las estrategias posibles para el abordaje de la disquinesia tardía (8). Y en relación con un efecto adverso al que se presta ahora más atención, Mizuno y colaboradores presentan en un artículo aún no editado en papel en el momento de escribir esta reseña, un trabajo sobre estrategias para contrarrestar el síndrome metabólico inducido por antipsicóticos, en el que se concluye que la metformina es el tratamiento de primera elección en pacientes con ganancia ponderal en los que no han funcionado las medidas dietéticas y no es viable el cambio de producto (9).

Antidepresivos

Destacamos una serie de alertas, alarmas y avisos sobre efectos secundarismos. Por ejemplo, de nuevo nos remitimos a la revista australiana *Medicines Safety Update*, que comenta 21 casos comunicados de síndrome serotoninérgico con duloxetine en monoterapia en los que el cuadro se produjo incluso a dosis de 30 mg/d (10).

Un efecto secundario controvertido es el de la inducción de arritmias ventriculares

por parte del citalopram y escitalopram, que ha merecido un cambio en las fichas técnicas de los productos (11, 12). Pues bien: El pasado mes de junio, el *American Journal of Psychiatry* publicó un estudio de Zivin y colaboradores en el que se cuestionaba la significación clínica de la capacidad arritmogénica del citalopram (13). Meses después, la FDA respondía en un comentario en la misma revista (accesible solo para suscriptores) que la metodología utilizada en el artículo original no podía detectar la presencia de arritmias potencialmente letales, por lo que insistía en que no deben superarse los 30 mg/d (14). Para quien esté interesado en seguir la controversia, Vabren Watts comenta en *Psychiatric News* la valoración de un especialista que afirma que el estudio de Zivin se centró en pacientes especialmente sanos desde el punto de vista físico, lo que impide detectar el riesgo real del producto a dosis altas. También sostiene que puesto que se ha observado que una muerte súbita por cada 667 pacientes/año expuestos a antipsicóticos, debería evaluarse el estado de salud física de los pacientes previamente a la prescripción de cualquier psicofármaco (15). Otro trabajo que contribuye a la idea de que el citalopram es un fármaco potencialmente peligroso es un artículo recientemente publicado en el que se comunica una prolongación del intervalo QTc en pacientes ancianos con demencia (16). Los datos, por cierto, provienen de un ensayo en el que este antidepresivo fue eficaz para reducir trastornos conductuales en pacientes con Alzheimer en los que se había descartado la presencia de depresión (17).

Siguiendo con secundarismos de los antidepresivos, un estudio reciente ha encontrado una asociación entre dosis altas iniciales de antidepresivos y la autoagresión en niños y adolescentes (18). Los mismos autores encuentran en un trabajo que no hay diferencia entre el riesgo asociado a los ISRS y el que se asocia a los denominados “duales” (19).

BOTICARIUM

Un detalle curioso: Hace cerca de un año la FDA aprobó para su uso en los sofocos perimenopáusicos un medicamento que contiene 7,5 mg de paroxetina, a pesar de que el comité que tenía que enjuiciarlo decidió por una diferencia de 10 votos frente a 4, que no debía ser comercializado al no encontrarlo suficientemente efectivo, como en su momento se recogió en la prensa generalista española (29). Recientemente, en el *New England Journal of Medicine*, Orleans y colaboradores han vuelto sobre la cuestión, ofreciendo argumentos para justificar la aparentemente chocante decisión de la agencia (21).

Para cerrar este apartado, un detalle entrañable. La AEMPS ha comunicado recientemente el restablecimiento del suministro de Tofranil 10 mg, 60 comprimidos y Tofranil 25 mg, 50 comprimidos. El más camp de los antidepresivos cabalga de nuevo.

Ansiolíticos

Si le añadimos al emparentado grupo de los hipnóticos, he aquí a la familia de medicamentos más empleada en España, según un estudio de Vicente Sánchez y colaboradores, que 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 periodo a estudio, por encima de lo que se ha registrado en otros países europeos. Para demostrarlo, los autores nos indican que acotando los datos al periodo 2003-2010, el incremento del consumo de estos fármacos fue en España del 34,3%, frente al 24,0% en Portugal o el 4,0% en Italia. Otros países, como Francia, incluso 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 ansiolíticos 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 ansiolíticos (75,1% y 72,8%, respectivamente) (23).

Si en el grupo de los antipsicóticos parecía que la quetiapina había sido marcada en corto por las agencias y los autores, en el de los ansiolíticos e hipnóticos, el que parece bajo vigilancia es el zolpidem. En el pasado la FDA recomendó reducir la dosis de este hipnótico en mujeres y prestar atención a la sedación matinal, propuesta a la que posteriormente se sumó la agencia canadiense de salud (24). Más recientemente, la AEMPS ha emitido una nota informativa en este sentido recogiendo las recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo-PRAC), que ha revisado los datos de eficacia y seguridad de zolpidem, después de que se haya sabido de numerosos casos de alteraciones en la capacidad de atención y concentración, incluyendo parasomnias (sonambulismo), así como de efectos sobre la atención en la conducción de vehículos, incluyendo accidentes de tráfico, todo ello en la mañana siguiente de la toma del medicamento (25). Para terminar de vapulear al producto, Raza y colaboradores comentan las alucinaciones y distorsiones visuales por zolpidem a partir de un caso clínico (26).

Dos artículos aparentemente contrapuestos: Ekström y colaboradores, en el *British Medical Journal*, publican un estudio que concluye que los opiáceos a dosis bajas con o sin benzodiazepinas no incrementan la mortalidad, aunque sí lo hacen dosis más altas (27). Por su parte, Weich y colaboradores, en la misma publicación, encuentran un exceso de muertes entre las personas que han tomado estos fármacos. La asociación persiste de forma acusada después de eliminar otros factores que puedan justificarla (28).

Para concluir, una referencia a un efecto secundario “nuevo” en un producto “viejo”, algo a lo que tras la experiencia de la toridazina y las arritmias o el tetracepam y la toxicidad dermatológica vamos a tener que irnos acostumbrando. Hace no mucho, el clobazam, una benzodiacepina con más de 25 años de carrera en nuestro mercado, era presentado como un antiepiléptico novedoso en los EEUU. Pues bien, a los pocos meses de su autorización, la FDA ha publicado una alerta (29) sobre casos de Stevens-Johnson y Necrosis Epidérmica Tóxica observados en pacientes que han tomado clobazam. El riesgo, mayor en las ocho primeras semanas de tratamiento y cuando se reinicia su toma después de haber suspendido el fármaco, ha motivado que se modifique la ficha técnica del producto.

Reguladores del humor

Si cerrábamos el apartado anterior con los riesgos dermatológicos del clobazam, abrimos el de este nuevo grupo con los de la lamotrigina, pero más específicamente con la posibilidad de reintroducir el producto después de que haya aparecido un rash. Serrani Azcurra analiza 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 (30).

Si hay un fármaco complejo de usar por sus interacciones, ese es, sin duda, la carbamazepina. Para los amantes de tablas apretadas y los examinadores con cierto toque sádico, aportamos que la FDA (31) ha añadido a sus

interacciones la capacidad de reducir los niveles de mianserina, sertralina y buprenorfina, que se suman a las que el producto tiene con aripiprazol (si se añade carbamazepina se produce un hipercatabolismo del antipsicótico que haría necesario doblar la dosis), ciclofosfamida, lapatinib y temsirolimus tacrolimus. La misma nota plantea el riesgo de reacciones dermatológicas graves por hipersensibilidad en portadores del HLA-A*3101.

Tampoco va a la zaga en materia de uso complicado el ácido valproico, del que la FDA nos informa, por una parte, de la posibilidad de daño hepático potencialmente fatal en pacientes tratados con el producto y sus derivados en los primeros seis meses de tratamiento, por lo que se recomienda monitorización hepática previa al tratamiento y en los seis primeros meses del mismo (32). También en relación con el valproico, la FDA ha alertado de que el uso conjunto con topiramato puede aumentar el riesgo de hiperamonemia, y recomienda que los pacientes contacten con un centro sanitario si experimentan oligohidrosis o hipertermia (33). Respecto del topiramato, por cierto, hay que citar el caso de un paciente que desarrolló un glaucoma de ángulo bilateral durante el tratamiento con este fármaco (34) que, en Psiquiatría y hoy por hoy, es un caso paradigmático de prescripción fuera de indicación. No se trata, dicho sea de paso, del primer caso de este efecto adverso.

Por último, otro viejo rockero: el litio. Carter y colaboradores, revisan la conveniencia de una dosis única nocturna de litio, que recomiendan para preservar el riñón, indicándola en pacientes que inician el tratamiento, una vez se consiga la estabilización de niveles (35).

Fármacos usados en adicciones

Robinson y colaboradores revisan en *Current Psychiatry* los fármacos aprobados por la FDA (incluida la naltrexona), así como

BOTICARIUM

algunos otros utilizados fuera de indicación. Una aportación útil y concisa, aunque el americanocentrismo del artículo hace que falten medicamentos europeos como la cianamida o el próximo a comercializarse nalmefene (36). Hablando de la naltrexona, la FDA recoge la posibilidad de que el tratamiento con este producto se asocie a depresión y comportamientos suicidas, aunque no ha podido establecerse una relación causal (37).

Finalmente, Mocking y colaboradores encuentran que en voluntarios sanos no fumadores el uso a corto plazo de vareniclina no produce sesgos cognitivos negativos ni impulsividad, lo que a su entender refuerza la impresión de que el fármaco no es depresógeno ni se asocia a riesgo de suicidio, mientras que por otra parte y como aspecto positivo puede potenciar la función cognitiva (38).

Fármacos usados en el TDAH

Neuropsychopharmacology recoge dos trabajos relacionados con la seguridad a largo plazo de las anfetaminas y el metilfenidato. 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 (39). Por su parte, Soto y colaboradores (40), 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. Los trabajos se acompañan de un editorial de Volkow (41) comentando sus hallazgos.

Por su parte, como viene siendo una constante en esta reseña, recogemos novedades comunicadas por la FDA en relación con este grupo de fármacos. Una nota de la agencia

estadounidense advierte de la posibilidad de aparición de priapismo durante tratamientos con metilfenidato, aunque aclara que es muy poco frecuente (42). La misma fuente señala que el mismo efecto secundario puede producirse con atomoxetina. Y respecto de este último fármaco, la FDA ha informado (43) de una mayor incidencia de una amplia gama de secundarismos en los metabolizadores lentos a nivel de CYP2D6, con un riesgo relativo en relación con metabolizadores rápidos que supone grosso modo duplicar o triplicar el de estos últimos. Los efectos secundarios recogidos, en todo caso, no representan en principio una amenaza para la vida.

Benzamidas sustituidas y anecdotario

Hace unos meses, el fabricante de la metoclopramida divulgó una carta (44), accesible a través de la web de la AEMPS, en la que notificaba la desaparición de algunas presentaciones y la modificación de concentración de otras, al tiempo que daba recomendaciones sobre la administración intravenosa del fármaco, con el fin de minimizar los riesgos neurológicos y cardiovasculares. Una vez más sorprende que se tomen medidas tan firmes con fármacos de dilatada presencia en el mercado, ya que hace pensar que clínicos, farmacovigilantes y reguladores han estado décadas en la Inopia, sin percibir efectos secundarios que ahora se presentan como graves. La metoclopramida data de hace unos 50 años y fue el compuesto a partir del cual nacieron otros como la sulpirida, con la que comparte algunos secundarismos (distonias agudas en particular), como han tenido ocasión de verificar casi todos, si no todos los clínicos. Tal vez debieran saber, con orgullo, que siguen los pasos de quien lo fue el primero que lo notó: nada menos que Pierre Deniker. Y también deberían saber que esa observación dio pie a toda una clase de psicofármacos: la de las benzamidas sustituidas.

Los primeros años de la historia de la Psicofarmacología están repletos de episodios curiosos, incluso chuscos. A finales de la década de los 50, la compañía Delagrange se propuso sintetizar un fármaco para contrarrestar diversos problemas digestivos. Para ello se fijó en la ortocloroprocainamida, un producto benzamídico que se usaba en la radiología digestiva y que aparentemente favorecía la apertura del píloro, al tiempo que ralentizaba los movimientos intestinales. Estas propiedades sugerían que si se pudiera depurar tal vez podría obtenerse un fármaco antiemético o un producto eficaz para lo que hoy llamamos colon irritable. Trasteando con el núcleo benzamídico, en 1961 pudieron sintetizar la metoclopramida (el conocido *Primperán*), que convertido rápidamente en un éxito comercial, pasó a utilizarse en todo tipo de marcos... incluidos los hospitales psiquiátricos. En uno de ellos, Deniker, uno de los codescubridores de la clorpromazina, cayó en la cuenta de que en algunos pacientes que no tomaban neurolépticos el nuevo fármaco producía efectos extrapiramidales. Como por entonces se creía que la inducción de estos secundarismos era una condición *sine qua non* de todo neuroléptico, esto sugería que tal vez se hubiera sintetizado, sin quererlo, un fármaco utilizable en la psicosis (45).

Avisada por Deniker, la compañía elaboró nuevos fármacos benzamídicos, seleccionando uno de ellos, la sulpirida, como posible neuroléptico. Tras los correspondientes estudios se confirmó su capacidad antipsicótica, pero el fármaco tenía otras características un tanto chocantes. En modelos animales no inducía catalepsia con la facilidad de los otros neurolépticos, y además ofrecía un menor riesgo de desarrollo de diskinesias tardías. Por si fuera poco, se observó que a dosis bajas era eficaz en estados ansioso-depresivos, con lo que la sulpirida inició una exitosa carrera como el fármaco “largactílico” o de amplísimo espectro que es en la actualidad, como lo

prueba que en España su ficha técnica proclama la utilidad de su presentación de 50 mg en “depresión, enuresis, neurosis, trastornos de conducta en niños, trastornos psicóticos y psiconeuróticos, úlcera gástrica o duodenal, vértigos y mareos” (46), mientras que la de 200 mg es útil también en la esquizofrenia pero no se recomienda en las úlceras pépticas (47).

La sulpirida es un fármaco notable no sólo por sus múltiples usos, sino por su mecanismo de acción, que lo convierte en el neuroléptico más selectivamente antagonista de los receptores D2, algo que, si seguimos la más pura ortodoxia de la hipótesis de los receptores dopaminérgicos, debería convertirle en el producto con mayor riesgo de efectos extrapiramidales, y ya hemos visto que su perfil no se caracteriza por ello. También tiene interés constatar que el fármaco irrumpió en el mercado antes de que la hipótesis citada hiciera fortuna en Neurociencias, por lo que llama la atención que la idea se consolidara a pesar de que existía un fármaco que demostraba netamente su falsedad. El motivo, curiosamente, es comercial. Por diversos motivos, Delagrange no pudo introducir la sulpirida en el mercado norteamericano, lo cual, para el producto y a efectos prácticos, resultó ser como si no existiera ante los ojos de los científicos... Nada tiene de extraño que, por ejemplo, que mis profesores de Farmacología, seguidores de la entonces considerada Biblia de la Psicofarmacología, “el” Goodman & Gillman, ni me lo describieran. La opacidad mediático-científica de la sulpirida, por lo tanto, rescató la hipótesis dopaminérgica.

Con el paso del tiempo las benzamidas ofrecieron nuevos productos a la Psicofarmacología: toda una serie de “píridas” para uso como “procinéticos”; la tiaprida, un producto que se quiso introducir como ansiolítico y que al igual que la sulpirida es imposible encontrar en los tratados oficiales por no haber llegado al mercado norteamericano; la remoxiprida, un antipsicótico prometedor que hubo

BOTICARIUM

de retirarse al aparecer anemias aplásicas; la moclobemida, que inauguró con escasa repercusión el grupo de los antidepressivos IMAO A reversibles (RIMA); y la amisulprida. Este último producto, tiene muchas similitudes con la sulpirida, ya que comparten la menor acción extrapiramidal, la elevada selectividad antidopaminérgica y la acción antidepressiva. No quedan ahí las semejanzas, ya que se dice que la amisulprida es útil a dosis altas para los síntomas positivos y a dosis bajas para los síntomas negativos, un argumento promocional similar al que servía para promocionar a la sulpirida hace unos 25 años, lo que cuando se comercializó la amisulprida daba a sus "literaturas" un cierto toque de *déjà vu*. Y, como su predecesora, la amisulprida no ha irrumpido aún en el mercado norteamericano. Este último rasgo, sin embargo, no ha impedido que la bibliografía estadounidense haya recogido algunos rasgos del producto que hacen algo más que contradecir las teorías al uso sobre lo que es un "atípico" y la fundamentación neuroquímica de este grupo, especialmente la supuesta importancia del efecto directo sobre el sistema serotoninérgico (48, 49). A pesar de todo, la amisulprida desea pasar por "atípico", en esta época en que tan en boga está el concepto, aunque cada vez está menos claro qué quiere decir ese palabra. Leutch y colaboradores lo consideran un "atípico raro" (*unusual atypical*), todo un concepto novedoso ante al que uno no le queda más remedio que quitarse el sombrero (50). Eso sí: hay que reconocer que el empeño por pasarlo por atípico, además de una considerable "actualización" de su precio en el momento de su lanzamiento, si tomamos como referencia el de su predecesora sulpirida, le acarreó el importante efecto colateral de verse sometido a visados de inspección de farmacia al igual que el resto de los llamados "atípicos".

Otra anécdota curiosa de los primeros años de la Psicofarmacología es la que contaba hace unos años Bailly-Salin en

L'Information Psychiatrique. Resulta que al de un año de la introducción de la clorpromazina, tuvo lugar en algunos hospitales de Francia una curiosa epidemia de dermatitis eczematosa y conjuntivitis de la que se culpó al nuevo fármaco. El cuadro no afectaba a los pacientes que recibían el producto, sino a las enfermeras que atendían a los pacientes, en especial a quienes dispensaban el fármaco. Las crónicas de la época sostenían que las gotas eran más perniciosas que las pastillas, y que a veces se podían observar estos cuadros en enfermeras que no habían tenido ningún contacto con la clorpromazina, por lo que se sospechó una transmisión aérea de un cuadro que, por sus características, tenía aspecto de ser alérgico. Los responsables de los centros pusieron pronto manos a la obra: dotaron a las enfermeras de guantes y gafas de motorista y contactaron con el laboratorio que, estupefacto, revisó los excipientes y concluyó que no era responsabilidad del preparado. Y tan pronto como vino, la epidemia desapareció, quedando inexplicada, pero no inexplicable, ya que el autor conjetura que pudo ser un fenómeno psicosomático. Buen observador en tanto que clínico, se percató de que las enfermeras más afectadas eran las más devotamente entregadas a los pacientes en la época preneuroléptica. Para estas personas, nos dice, el advenimiento de los fármacos suponía un giro radical a su forma de realizar y concebir su trabajo, por lo que, se diría en castellano, la clorpromazina les sacó ampollas. Una vez adaptadas, el fenómeno psico-somático-socio-profesional desapareció (51).

Los tiempos han cambiado. La Psiquiatría no es ya relacional, sino farmacológica, por lo que en nuestros días lo que sería verdaderamente rupturista sería perder el eje directivo de la botica, algo que, desde luego, afectaría más a los prescriptores que a la enfermería. Confíemos en con que la posible limitación de la prescripción de "atípicos" no nos salgan ampollas a quienes tanto los recetamos.

BIBLIOGRAFÍA:

(1) Quetiapine and QTc prolongation. *Medicines Safety Update* 2014; 5 (1), February 2014. Accesible en: <http://www.tga.gov.au/hp/msu-2014-01.htm#prolongation>

(2) U.S. 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) U.S. 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) Srivastava A, Patil V, Da Silva Pereira Y. A Case Series of Quetiapine Addiction/Dependence. *German J Psychiatry* 2013; 16: 152-5. Accesible en: <http://www.gjpsy.uni-goettingen.de/gjp-article-srivastava2.pdf>

(5) Smith TL, Mican LM, Ellingrod VL. What to do when your patient who takes clozapine enters a smoke-free facility. *Current Psychiatry* 2014; 13(5): 47-48, 57. Accesible en: <http://www.currentpsychiatry.com/articles/savvy-psychopharmacology/article/what-to-do-when-your-patient-who-takes-clozapine-enters-a-smoke-free-facility/7d-d0741a68c948ee9a9db4fb473934ee.html>

(6) Tully J, Sim C, Hemani R, Munir M, Khalil N, Fahy S. Audit of monitoring of the parameters of metabolic syndrome in patients on clozapine. *The Psychiatrist Online* 2012; 36: 466-9. Accesible en: <http://pb.rcpsych.org/content/36/12/466.full.pdf+html>

(7) Fazel S, Zetterqvist J, Larsson H, Långström N, Lichtenstein P. Antipsychotics, mood stabilisers, and risk of violent crime. *Lancet* 2014. pii: S0140-6736(14)60379-2.

doi: 10.1016/S0140-6736(14)60379-2. Accesible en: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)60379-2/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)60379-2/fulltext)

(8) Kaspar R, Ellingrod VL. Strategies for managing drug-induced tardive dyskinesia. *Current Psychiatry* 2014; 13(3): 44-46. Accesible en: <http://www.currentpsychiatry.com/articles/savvy-psychopharmacology/article/strategies-for-managing-drug-induced-tardive-dyskinesia/6d10e2d8e-395155363a0e22eb7b37c2e.html>

(9) Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, Yoshida K, Mimura M, Fleischhacker WW, Uchida H. Pharmacological Strategies to Counteract Antipsychotic-Induced Weight Gain and Metabolic Adverse Effects in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2014 Mar 17. [Epub ahead of print]. Accesible en: <http://schizophreniabulletin.oxfordjournals.org/content/early/2014/03/15/schbul.sbu030.abstract>

(10) Duloxetine and serotonin syndrome. *Medicines Safety Update* 2013; 4(6), December 2013. Accesible en: <http://www.tga.gov.au/hp/msu-2013-06.htm#duloxetine>

(11) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Citalopram y prolongación del intervalo QT del electrocardiograma. Fecha de publicación: 27 de octubre de 2011. Accesible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/NIMUH_19-2011.htm.

(12) 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/NIMUH_23-2011.pdf

(13) Zivin K, Pfeiffer PN, Bohnert AS, Ganoczy D, Blow FC, Nallamothu BK, et al. Evaluation of the FDA warning against

BOTICARIUM

prescribing citalopram at doses exceeding 40 mg. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 642-50. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12030408. Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23640689>

(14) Bird ST, Crensil V, Temple R, Pinheiro S, Demezar D, Stone M. Cardiac safety concerns remain for citalopram at dosages above 40 mg/day. *Am J Psychiatry* 2014; 171:17-9.

(15) Watts V. FDA Responds to *AJP* Manuscript on Citalopram Safety. January 31, 2014 DOI: 10.1176/appi.pn.2014.1b2. Accesible en: <http://psychnews.psychiatryonline.org/newsarticle.aspx?articleid=1827911>

(16) Drye LT, Spragg D, Devanand DP, Frangakis C, Marano C, Meinert CL, et al. Changes in QTc Interval in the Citalopram for Agitation in Alzheimer's Disease (CitAD) Randomized Trial. *PLoS One* 2014; 9(6): e98426. doi: 10.1371/journal.pone.0098426. Accesible en: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0098426>

(17) Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 682-91. Abstract en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1829989>.

(18) Miller M, Swanson SA, Azrael D, Pate V, Stürmer T. Antidepressant Dose, Age, and the Risk of Deliberate Self-harm. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 899-909. Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24782035>.

(19) Miller M, Pate V, Swanson SA, Azrael D, White A, Stürmer T. Antidepressant class, age, and the risk of deliberate self-harm: a propensity score matched cohort study of SSRI and SNRI users in the USA. *CNS Drugs* 2014; 28: 79-88. Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24146116>.

(20) López A. Un nuevo fármaco para los sofocos. *El Mundo*, 1 de julio de 2013. Accesible en: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/2013/07/01/mujer/1372702192.html>

(21) Orleans RJ, Li L, Kim MJ, Guo J, Sobhan M, Soule L, Joffe HV. FDA approval of paroxetine for menopausal hot flashes. *N Engl J Med* 2014; 370: 1777-9.

(22) Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Restablecimiento del suministro de Tofranil 10 mg, 60 comprimidos y Tofranil 25 mg, 50 comprimidos. 14 de abril de 2014. Accesible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/problemasSuministro/2014/NI_ICM-CONT_05-2014-tofranil.htm

(23) 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* 2013; 87: 247-55. Accesible en: http://www.scielosp.org/pdf/resp/v87n3/04_original3.pdf

(24) Health Canada. Health Canada Endorsed Important Safety Information on Sublinox (zolpidem tartrate). 3 enero 2014. Accesible en: <http://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2014/37415a-eng.php>

(25) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Zolpidem (Dalparan®, Stilnox®, Zolpidem EFG®): Riesgo de somnolencia al día siguiente (Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo-PRAC), 11 de marzo de 2014. Accesible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_05-2014-zolpidem.pdf

(26) Raza M, Kennedy CA, Latif S. Zolpidem may cause visual distortions and other psychotic symptoms. *Current Psychi-*

atry 2014; 13(3):31-32. Accesible en: <http://www.currentpsychiatry.com/articles/pearls/article/zolpidem-may-cause-visual-distortions-and-other-psychotic-symptoms/6b30f7def90d221070804a5ab58dd315.html>

(27) Ekström MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, Currow DC. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. *BMJ* 2014; 348:g445. doi: 10.1136/bmj.g445. Accesible en: <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g445.pdf%2Bhtml>

(28) Weich S, Pearce HL, Croft P, Singh S, Crome I, Bashford J, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ*. 2014 Mar 19;348:g1996. doi: 10.1136/bmj.g1996. Accesible en: <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g1996?view=long&pmid=24647164>

(29) U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious skin reactions with the anti-seizure drug Onfi (clobazam) and has approved label changes, 12/3/2013. Accesible en: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm377204.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery

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

(31) U.S. Drug and Food Administration. Tegretol (carbamazepine) Tablets, Chewable Tablets, Oral Suspension, and Tegretol-XR (carbamazepine extended-release) Tablets. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). January 2014. Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm346734.htm>

(32) U.S. Food and Drug Administration. Stavzor (valproic acid) Delayed Release Capsules. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). March 2014. Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm360495.htm>

(33) U.S. Food and Drug Administration. Topamax (topiramate) tablets and sprinkle capsules. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). October 2012. Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm195797.htm>

(34) Dinesh KMK, Rajmohan V, Viji KG, Joshi M. Topiramate-Induced Bilateral Angle-Closure Glaucoma. *German J Psychiatry* 2013; 16: 122-123. Accesible en: <http://www.gjpsy.uni-goettingen.de/gjp-article-kumar-topiramate.pdf>

(35) Carter L, Zolezzi M, Lewczyk A. An updated review of the optimal lithium dosage regimen for renal protection. *Can J Psychiatry* 2013; 58: 595-600. Accesible en: <http://publications.cpa-apc.org/media.php?mid=1568>

(36) Robinson S, Meeks TW, Geniza C. Medications for alcohol use disorder. Which agents work best? *Current Psychiatry* 2014; 13(1): 22-30, 32. Accesible en: http://www.currentpsychiatry.com/uploads/media/022_0114CP_Robinson_Cov_FINAL.pdf

(37) U.S. 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>

(38) Mocking RJ, Patrick Pflanz C, Pringle A, Parsons E, McTavish SF, Cowen PJ, et al. Effects of short-term varenicline

BOTICARIUM

administration on emotional and cognitive processing in healthy, non-smoking adults: a randomized, double-blind, study. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 476-84. Accesible en: <http://www.nature.com/npp/journal/v38/n3/pdf/npp2012205a.pdf>

(39) 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>

(40) 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>

(41) 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>

(42) U.S. Food and Drug Administration. Methylphenidate ADHD Medications: Drug Safety Communication - Risk of Long-lasting Erections, 12/17/2013. Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm378876.htm>

(43) U.S. Food and Drug Administration. Strattera (atomoxetine hydrochloride) capsule - Detailed View: Safety Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER), February 2014. Accesible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm223889.htm>

(44) Sanofi. Comunicación dirigida a los profesionales sanitarios. Metoclopramida (Primperan®, Metoclopramida EFG): Actualización de indicaciones y posología para minimizar el riesgo de efectos adversos (principalmente neurológicos). Febrero de 2014. Accesible en: <https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2014/DHPCMetoclopramida-feb-07.pdf>

(45) Healy D. The creation of psychopharmacology. Cambridge, Massachussets: Harvard University Press, 2002

(46) Sulpirida Kern EFG. Ficha técnica. Accesible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/73195/FT_73195.pdf

(47) Dogmatil Fuerte 200 mg. Ficha técnica. Accesible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/73195/FT_73195.pdf

(48) Trichard C, Paillère-Martinot M-L, Attar-Levy D, Recassens C, Monnet F, Martinot J-L. Binding of Antipsychotic Drugs to Cortical 5-HT_{2A} Receptors: A PET Study of Chlorpromazine, Clozapine, and Amisulpride in Schizophrenic Patients. *Am J Psychiatry* 1998; 155:505-8. Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9545996>

(49) Bressan RA, Erlandsson K, Jones HM, et al. Is Regionally Selective D₂/D₃ Dopamine Occupancy Sufficient for Atypical Antipsychotic Effect? An In Vivo Quantitative [¹²³I]Epidipride SPET Study of Amisulpride-Treated Patients. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1413-1420. Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12900302>

(50) Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. Amisulpride, an Unusual "Atypical" Antipsychotic: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Psychiatry* 2002; 159:180-90. Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11823257>

(51) Bailly-Salin P. Allergies au largactil dans les années 55: une histoire oubliée. *Inf Psychiatr* 1998; 74: 493-499. Abstract en: <http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/bibliothq/revues/InfoPsy/InfoPsy598.html>