

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

Uno de los usos más extendidos de los antipsicóticos, desde el mismo momento de su introducción, ha sido el control conductual. Un reciente trabajo mostraba la efectividad de estos fármacos para reducir las conductas delictivas de pacientes psiquiátricos (1) y, más recientemente, Gobbi y colaboradores (2) han publicado un estudio preliminar y abierto en el que dos antipsicóticos de segunda generación fueron igualmente efectivos para controlar la impulsividad y los síntomas psicóticos en un grupo de pacientes esquizofrénicos violentos a dosis de 525±45 mg (quetiapina, que además mejoró las puntuaciones de depresión) y 18.5±4.8 mg (olanzapina).

Pero el antipsicótico más frecuentemente asociado a la reducción de conductas violentas es la clozapina, a pesar de lo cual se trata de un fármaco infrautilizado. Para tratar de optimizar su uso, Marcovitz y Freudenreich proponen la forma en que podría informarse a los pacientes sobre el producto (3). También podría ayudar la identificación de las personas

en riesgo de desarrollar agranulocitosis, y en esa línea, Goldstein y colaboradores han podido identificar variantes en los genes HLA-B and HLA-DQB1 que se asocian a riesgo de desarrollar agranulocitosis (4,5).

Antidepresivos

Se han cumplido diez años de la decisión de la FDA de imponer un “black box” a las fichas de los antidepresivos alertando de un incremento en pensamientos y conductas suicidas en personas jóvenes. Con el paso del tiempo la alarma generada en su momento ha llegado a considerarse relativamente infundada (de hecho, ya en 2007, se matizó el texto de la alerta), mientras se afirma que se ha producido una reducción del uso de antidepresivos en estas poblaciones que para algunos es desproporcionado, con el riesgo que de que casos graves no estén recibiendo un tratamiento necesario y adecuado, tal y como apuntaban recientemente Lu y colaboradores en una revista –el *British Medical Journal*– poco sospechosa de bailar el agua a los intereses de la industria

(6). También el *New England Journal of Medicine* ha dedicado su atención a esta cuestión, con un debate en el que Friedman aboga por que la agencia estadounidense valore retirar definitivamente la alerta (7), mientras que Stone, en un artículo complementario, cuestiona que el black box afectara realmente a la prescripción de antidepresivos (8).

La experiencia clínica demuestra que existe una relación entre la depresión (y los antidepresivos) y la patología cardiovascular, pero sus peculiaridades y matices están aún por desentrañar. Rieckmann y colaboradores (9) comunican los resultados de un estudio cohorte prospectivo en pacientes que sufrieron patología coronaria aguda y encuentran una peor evolución en los que iniciaron tratamiento antidepresivo tras el cuadro agudo. Esta asociación no se daba en quienes venían tomando el antidepresivo anteriormente. Como complemento y contrapunto podemos citar una revisión del *UK Medicines Information* británico que repasa las diferentes alternativas a la hora de tratar con antidepresivos a pacientes con patología coronaria, pero que ilustra, esencialmente, sobre cuáles es mejor no utilizar. Es de destacar que faltan datos sobre algunos productos recientes (10). Relacionado también con el uso de antidepresivos en patologías médicas, un trabajo de Auerbach y colaboradores analiza datos de 375 hospitales y 530416 pacientes sometidos a cirugía mayor, de los cuales 72540 recibieron ISRS en el periodo perioperatorio. Los pacientes tratados con antidepresivos tuvieron un mayor riesgo de eventos desfavorables como sangrado, reingreso, y mortalidad intrahospitalaria (11). Lo del sangrado no debería llamar poderosamente la atención, ya que los ISRS tienen una acción antiagregante plaquetaria que puede ser beneficiosa en pacientes depresivos, en los que se ha descrito un estado de protrombótico (12). Esta acción de los ISRS, pues, puede a un tiempo proteger de eventos isquémicos y favorecer los hemorrágicos, con lo que será

beneficiosa o perjudicial en función de las características y riesgos de cada paciente, confirmando el proverbio británico de que “*one man’s meat is another man’s poison*”, es decir, que lo que para uno es bueno y le va de maravilla para otro es malo y le causa daño. Afortunadamente, un reciente estudio descarta que el uso de ISRS se asocie a un riesgo significativo de sangrado cerebral (13).

Pero los ISRS son tan antiagregantes como antilibrinales, y un reciente estudio amplía el efecto de los antidepresivos en general más allá de la respuesta sexual, para señalar que apagan los sentimientos amorosos. Los ISRS tienen un efecto más marcado en los varones y los tricíclicos afectan a la respuesta sexual especialmente en mujeres (14).

Otros efectos de los antidepresivos son potencialmente más graves. Painuly y colaboradores han publicado un metaanálisis que encuentra un pequeño, pero significativo aumento de malformaciones cardíacas en bebés expuestos a paroxetina en la vida intrauterina, por lo que se adhieren a la recomendación de no prescribirla a embarazadas (15). Por su parte, la FDA estadounidense ha emitido una alerta sobre el riesgo de glaucoma de ángulo cerrado en tratamiento con antidepresivos derivado de que estos fármacos pueden producir una midriasis iatrógena. En el listado figuran fármacos clásicamente asociados a este riesgo, como los tricíclicos, pero también todos los ISRS, y otros como venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, levomilnacipram, mirtazapina, bupropion, vortioxetina, trazodona y vilazodona. No así los IMAOs (16).

Finalmente, la AEMPS ha emitido una nota (17) en la que indica literalmente que “*Tras la revisión de los datos disponibles de alteraciones hepáticas en el contexto del uso terapéutico de agomelatina, se recomienda a los profesionales sanitarios: No iniciar nuevos tratamientos con agomelatina en pacientes de 75 años de edad o mayores. En pacientes de estas edades que estén ya en tratamiento, re-*

BOTICARIUM

visar en la próxima consulta la idoneidad de continuar el tratamiento. En todos los pacientes, seguir estrictamente las recomendaciones sobre monitorización de la función hepática establecidas en la ficha técnica de Thymanax® y Valdoxan®. No iniciar el tratamiento, o suspenderlo, en aquellos pacientes que presenten un valor de enzimas hepáticas 3 veces superior al límite superior de la normalidad. Informar a los pacientes en tratamiento sobre los signos y síntomas de daño hepático, indicándoles que busquen asistencia médica en el caso de que estos se presenten”. En relación con la contraindicación del producto en mayores de 75 años, la AEMPS se remite a una valoración previa del Comité de Valoración de Riesgos de Farmacovigilancia de la EMA (European Medicines Agency). Curiosamente, a los pocos días de publicarse la nota de la AEMPS, la EMA emitió otra nota dando a conocer que el propio Comité ha llegado a la conclusión de que no hay datos para sustentar su recomendación previa de no utilizar la agomelatina en mayores de 75 años (18). Hasta el momento de redactar esta sección, la AEMPS no ha divulgado esta nueva valoración de la EMA que contradice en parte su última nota sobre la agomelatina.

Reguladores del Humor

Comentamos algunas novedades, relevantes, por cierto, en torno a este variopinto y oportunista grupo psicofarmacológico. Comenzaremos por un trabajo de Cullison y colaboradores, que ofrecen recomendaciones sobre pruebas de laboratorio en tratamientos con estabilizadores del humor. Sus propuestas incluyen determinaciones de niveles de valproico (19), algo que Zawab y Carmody, en un artículo que versa precisamente sobre el uso seguro del mismo producto (20), consideran innecesario, al menos como guía para el tratamiento, ya que, razonan, no existe ninguna correlación entre la concentración

sérica y el efecto terapéutico del valproico. Respecto de este producto, y para quien aún no esté informado, la AEMPS, en una nota de fecha 13 de octubre de 2014 (21), señala que además del riesgo ya conocido de malformaciones congénitas, “estudios recientes indican que el uso de ácido valproico durante el embarazo puede asociarse a alteraciones en el desarrollo físico y en el neurodesarrollo de los niños expuestos intraútero”. Por este motivo, la agencia recomienda a los profesionales sanitarios “no administrar ácido valproico a niñas, mujeres con capacidad de gestación o embarazadas, a menos que otras terapias para el tratamiento de la epilepsia o los episodios maníacos asociados al trastorno bipolar no hayan sido tolerados o hayan resultado ineficaces”. Asimismo, plantea que “las mujeres con capacidad de gestación en tratamiento con ácido valproico deberán utilizar algún método anticonceptivo eficaz y se les explicarán los riesgos en caso de embarazo”. En el caso de que “una mujer se quedase embarazada mientras está tomando ácido valproico, se realizará una valoración minuciosa de los beneficios y riesgos, de la continuación del tratamiento, considerándose otras alternativas terapéuticas”. Se deberá “informar al pediatra y profesional de enfermería encargado de los controles de salud de los niños prenatalmente expuestos a ácido valproico acerca de esta exposición para que puedan vigilar posibles retrasos en la adquisición de los hitos del desarrollo y establecer precozmente las medidas más adecuadas a cada caso”. En caso de emplear en una niña o mujer en edad fértil valproico (o valproamida, a la que recuerda la corrección publicada tres días después), debería consignarse lógicamente en la historia el motivo de su utilización y la información y advertencias facilitadas a la paciente.

Siguiendo con el valproico, la FDA ha dado a conocer que su uso en sus diversas variantes se ha asociado con fracturas, reducción de la densidad mineral ósea, osteo-

penia y osteoporosis (22). Y por continuar con la agencia estadounidense y con medicamentos que se suelen usar como reguladores del humor, una nota posterior (23) informa de que la oxcarbazepina puede inducir reacciones dermatológicas graves en personas portadoras del HLA-B*1502. Y en una nota más tardía (24), la FDA dedica su atención a la carbamazepina, indicando que este conocido inductor del catabolismo de otros fármacos puede ver su transformación metabólica enlentecida si se administra conjuntamente con inhibidores del isozima CYP3A4. Entre los fármacos que pueden tener este efecto se menciona aprepitant, cimetidina, ciprofloxacino, danazol, diltiazem, antibióticos macrólidos, fluoxetina, fluvoxamina, trazodona, olanzapina, loratadina, terfenadina, omeprazol, oxibutinina, dantroleno, isoniazida, niacinamida, nicotinamida, ibuprofeno, propoxifeno, los azoles (ketoconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol), acetazolamida, verapamilo, ticlopidina, zumo de pomelo y los inhibidores de la proteasa. Toda una cuadrilla.

Por volver nuestra atención al más clásico, fundamentado y para muchos cumplidor de los reguladores del humor, es decir, el litio, Hategan y Bourgeois revisan el uso concomitante de litio con TEC en pacientes geriátricos y ofrecen algunos criterios para utilizar la combinación con seguridad, teniendo en cuenta el mayor riesgo de síndrome confusional que conlleva (25).

Como colofón, permítasenos incluir una visión crítica de las guías recientes para trastorno bipolar, la de Fountoulakis (26), quien las repasa someramente y concluye que son una especie de compromiso entre los todavía insuficientemente consistentes hallazgos de la medicina basada en la evidencia y la opinión de expertos.

Hipnóticos y sedantes

Del éxito de este grupo de medicamentos a todos los niveles, incluido el del mercado negro y paralelo, da cuenta que su consumo se ha duplicado en España, hasta convertirlos en el segundo bloque de drogas más empleado. En la actualidad los consume el 11,4 % de la población, lo que los sitúa como la segunda droga más utilizada después del cannabis, según revela informe “*Derechos Humanos y políticas de drogas: nuevas propuestas de regulación*”, elaborado por la Asociación Bienestar y Desarrollo (ABD) para la Taula d'Entitats del Tercer Sector Social de Cataluña, que aglutina a cerca de 4.000 entidades sociales (27).

Refiriéndonos al uso terapéutico y no dopante de estos fármacos, un trabajo de Billioti de Gage y colaboradores asocia el consumo de benzodiacepinas con riesgo de desarrollar Alzheimer (28). El estudio, realizado con datos de Quebec y que no concluye si el fármaco es factor causal o destapa una susceptibilidad, invita en todo caso a los autores a reclamar un uso cauteloso de estos productos, especialmente a largo plazo. Entre tanto se esclarece esta relación, habrá que ser prudentes al menos en la prescripción de hipnóticos, benzodiacepinicos o no, a ancianos. Una revisión de Hong y Bishop recientemente publicada (29) puede ser útil. Concluye que los cambios fisiológicos relacionados con la edad y los efectos adversos son la guía para la prescripción en este grupo y en esta indicación.

Para terminar, una referencia a un hipnótico clásico caído en desgracia por cuestiones no del todo científicas. La FDA ha contraindicado el uso concomitante de triazolam con fármacos que afectan significativamente al metabolismo oxidativo mediado por el isozima CYP3A. Entre estos productos se encuentran el ketoconazol (no disponible en España en forma sistémica), itraconazol y la

BOTICARIUM

nefazodona (retirada de nuestro mercado), así como varios inhibidores de la proteasa del VIH, como ritonavir, indinavir, nelfinavir y saquinavir (30).

Psicoestimulantes

Este grupo farmacológico viene despertando inquietud por sus posibles riesgos cardiovasculares, dada su generosa implantación en el mercado gracias al éxito del concepto de TDAH. Dalsgard y colaboradores informan sobre un estudio longitudinal y prospectivo, realizado en Dinamarca, en el que identificaron los niños nacidos entre 1990 y 1999 diagnosticados de TDAH. Los autores observaron que el uso de psicoestimulantes incrementó el riesgo de un evento cardiovascular y que este riesgo era mayor en niños con diagnóstico de TDAH. Habrá que esperar a estudios más amplios y generalizados, pero este hallazgo es toda una llamada de atención (31).

Fármacos usados en adicciones

Los medicamentos utilizados en el tratamiento del tabaquismo despiertan de cuando en cuando inquietud por sus efectos secundarios. La FDA ha modificado la ficha técnica de la vareniclina para incluir el riesgo de convulsiones y la posibilidad de interacción con el alcohol (32). Asimismo se recoge la posibilidad de que influya en el uso de maquinaria, y también el riesgo de reacciones cutáneas y de angioedema. La interacción con el alcohol se plasma en algunos casos en cuadros que remedan las clásicas intoxicaciones patológicas, con gran agresividad y amnesia posterior, por lo que se recomienda que los pacientes sepan que deberían limitar o suspender el consumo de alcohol durante el tratamiento. En cuanto al bupropion empleado en la deshabitación tabáquica, la revista *Medicines Safety Update* describe la aparición de crisis hipertensivas en pacientes con y sin antecedentes que tomaron

este fármaco en el tratamiento de deshabitación tabáquica. Según indica, la *Therapeutic Goods Administration* australiana ha recibido 24 informes de infartos de miocardio, cinco de accidente cerebrovascular y uno de accidente isquémico transitorio (33).

A falta de un apartado específico, ubicamos en esta sección dos referencias a anti-retrovirales por su interés en la asistencia a pacientes con adicciones. Gatch y asociados revelan que el efavirenz, un antirretroviral del que abusan en ocasiones tanto pacientes como adolescentes no infectados que lo pulverizan para fumarlo, tiene propiedades comparables a las del LSD en modelos murinos (34). Una vez más, queda de manifiesto que no existe un medicamento con acción única y directamente terapéutica. Por otra parte, la acción inhibitoria de diversos antirretrovirales sobre isozimas del P450 es bien conocida y da lugar a interacciones complejas con psicofármacos. Kommisetti y colaboradores analizan este potencial de interacciones, en relación con drogas de abuso y repasan los efectos potenciales que puede tener el consumo de estas sustancias para pacientes en tratamiento antirretroviral (35).

Varios variados

Que los psicofármacos no son agua del grifo es algo bien conocido. Hampton y asociados (36) presentan los resultados de un estudio de tres años de duración en el que examinaron la posible implicación de secundarismos de psicofármacos en las intervenciones en urgencias a nivel nacional en los EEUU. Los autores calculan que la intolerancia a psicofármacos provoca cerca de 90.000 visitas anuales a urgencias, siendo los antipsicóticos, el litio y, en especial, el zolpidem, los agentes causales más frecuentes.

Un dato interesante es que la FDA ha aprobado una combinación de bupropion y naltrexona comercializada con el nombre de

Contrace. El producto, añadido a un plan de dieta y ejercicio, puede hacer bajar, según su promoción, hasta el 15% de peso, y estaría indicado para personas con un IMC igual o superior a 30 (obesidad) y para personas con sobrepeso (IMC > 27) que tengan además hipertensión, diabetes mellitus II o hipercolesterolemia. Su lanzamiento comercial tendrá lugar antes de final de año (37). Y una aportación eminentemente práctica, ya que hablamos de asuntos relacionados con peso, es la de Jain y Jain, quienes en *Current Psychiatry* plantean los cambios derivados de la cirugía bariátrica en la absorción de medicamentos y dan pistas sobre cómo adaptar los tratamientos (38).

El conocimiento sobre la efectividad y tolerancia de los fármacos procede de los ensayos clínicos. Sin embargo, la calidad de estos estudios no siempre es la deseable. Maund y colaboradores han publicado en el *British Medical Journal* dos artículos que examinan la construcción de datos científicos en los ensayos clínicos. En el primero de ellos (39) destacan la discrepancia entre la información publicada en artículos sobre ensayos y la disponible en los informes sobre estudios clínicos, que es más rica, precisa y detallada. En el segundo (40) llaman la atención sobre cómo la codificación de eventos en los ensayos puede hacer que se pierda información. En ambos casos examinan estudios centrados en la duloxetina.

¿Y qué mejor continuación de un comentario sobre ensayos clínicos que una referencia al uso de medicamentos fuera de indicación? Porque son ese tipo de estudios los que sancionan y refrendan el uso autorizado de medicamentos. El problema surge cuando se debe tratar con fármacos patologías para las que no se ha realizado ensayo clínico alguno, y entre ellas figuran las actualmente denominadas patologías duales. Recientemente la *Revista de Patología Dual* ha dedicado su atención a esta cuestión en un número monográfico que se abre con un trabajo de Álvarez

y Roncero sobre el Grupo de trabajo sobre fármacos de fuera de indicación en patología dual de la Sociedad Española de Patología Dual-SEPD (41). Por su parte, Barral y colaboradores abordan la prescripción “off-label” en patología dual, mientras que Dorado García, en nombre del citado Grupo de trabajo, plantea el uso de fármacos fuera de indicación en patología dual como necesidad clínica (42). Finalmente, Álvarez desarrolla la prescripción de fármacos fuera de indicación en patología dual desde la perspectiva de la hoja de información al paciente y consentimiento (43).

(1) Fazel S, Zetterqvist J, Larsson H, Långström N, Lichtenstein P. Antipsychotics, mood stabilisers, and risk of violent crime. *Lancet* 2014; 384: 1206-14 [Texto completo en: [http://image.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(14\)60379-2/fulltext](http://image.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(14)60379-2/fulltext)]

(2) Gobbi G, Comai S, Debonnel G. Effects of quetiapine and olanzapine in patients with psychosis and violent behavior: a pilot randomized, open-label, comparative study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014; 10: 757-65 [Texto completo en: <http://www.dovepress.com/effects-of-quetiapine-and-olanzapine-in-patients-with-psychosis-and-vi-peer-reviewed-article-NDT>]

(3) Marcovitz D, Freudenreich O. Clozapine: Talking about risks, benefits, and alternatives with patients. *Current Psychiatry* 2014; 13(6): 65-66 [Texto completo en: <http://www.currentpsychiatry.com/articles/pearls/article/clozapine-talking-about-risks-benefits-and-alternatives-with-patients/97a021d25d5fc490a02987c7c39a84ac.html>]

(4) Goldstein JI, Jarskog LF, Hilliard C, Alfirevic A, Duncan L, Fourches D, et al. Clozapine-induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQB1 and HLA-B alleles. *Nat Commun* 2014; 5: 4757 [Abstract en: <http://www.nature.com/>

BOTICARIUM

ncomms/2014/140904/ncomms5757/full/ncomms5757.html].

(5) Zagorski N. Genetic Variants Linked to Rare but Serious Clozapine Side Effect. *Psychiatric News* 2014; 49(19): 1 – 1 [Texto completo en: <http://psychnews.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.pn.2014.10a21>]

(6) Lu CY, Zhang F, Lakoma MD, Madden JM, Rusinak D, Penfold RB, et al. Changes in antidepressant use by young people and suicidal behavior after FDA warnings and media coverage: quasi-experimental study. *BMJ* 2014; 348: g3596 [Texto completo en: <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g3596.full.pdf+html>].

(7) Friedman RA. Antidepressants' Black-Box Warning — 10 Years Later. *N Engl J Med* 2014; 371:1666-1668 [Texto completo en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1408480?query=TOC>]

(8) Stone MB. The FDA Warning on Antidepressants and Suicidality — Why the Controversy? *N Engl J Med* 2014; 371:1668-1671 [Texto completo en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1411138>]

(9) Rieckmann N, Kronish IM, Shapiro PA, Whang W, Davidson KW. Serotonin reuptake inhibitor use, depression, and long-term outcomes after an acute coronary syndrome: A prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2013;173:1150-1151 [Texto completo en: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1687523>]

(10) UK Medicines Information. What is the antidepressant of choice in coronary heart disease (CHD)? UKMi Q&A 55.7a. September 2014 [Texto completo en: <http://www.medicinesresources.nhs.uk/GetDocument.aspx?pageId=504071>]

(11) Auerbach AD, Vittinghoff E, Maselli J, Pekow PS, Young JQ, Lindenaer PK. Perioperative Use of Selective

Serotonin Reuptake Inhibitors and Risks for Adverse Outcomes of Surgery. *JAMA Intern Med*. 2013;173:1075-1081 [Texto completo en: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1682366>].

(12) López-Vilchez I, Serra-Millas M, Navarro V, Rosa Hernandez M, Villalta J, Diaz-Ricart M, et al. Prothrombotic platelet phenotype in major depression: downregulation by antidepressant treatment. *J Affect Disord* 2014; 159:39-45 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24679387>]

(13) Aarts N, Akoudad S, Noordam R, Hofman A, Ikram MA, Stricker BH, et al. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and cerebral microbleeds in the general population. *Stroke* 2014; 45: 1951-7 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24876079>].

(14) Brauser D. Antidepressants Blunt Sexual Function, Feelings of Love. *Medscape Psychiatry*. October 20, 2014 [Texto completo en: <http://www.medscape.com/viewarticle/833484>]

(15) Painuly N, Heun R, Painuly R, Sharan P. Risk of cardiovascular malformations after exposure to paroxetine in pregnancy: meta-analysis. *The Psychiatrist Online* 2013, 37:198-203 [Texto completo en: <http://pb.rcpsych.org/content/37/6/198.full.pdf+html>]

(16) U.S. Food and Drug Administration. Drugs to Treat Major Depressive Disorder. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). July 2014 [Texto completo en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm409855.htm>]

(17) Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Agomelatina (Thymanax®, Valdoxan®) y toxicidad hepática: nuevas recomendaciones de uso. Información para profesionales

sanitarios(Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilanciaeuropeo-PRAC). 15 de septiembre de 2014 [Texto completo: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsosHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_14-2014-agomelatina.pdf]

(18) European Medicines Agency. EMA confirms positive benefit-risk for antidepressant Valdoxan/Thymanax (agomelatine). 26/09/2014 [Texto completo en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/09/WC500173636.pdf].

(19) Cullison SK, Resch WJ, Thomas CJ, Ellingrod VL. How should you use the lab to monitor patients taking a mood stabilizer? *Current Psychiatry* 2014; 13(7): 51-55 [Texto completo en: <http://www.currentpsychiatry.com/articles/savvy-psychopharmacology/article/how-should-you-use-the-lab-to-monitor-patients-taking-a-mood-stabilizer/9aace8697e6c84777c5131be193e25f4.html>]

(20) Zawab A, Carmody J. Safe use of sodium valproate. *Australian Prescriber* 2004; 37: 124-7 [Texto completo en: <http://www.australianprescriber.com/magazine/37/4/article/1513.pdf>]

(21) Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ácido Valproico: Nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación. Información para profesionales sanitarios. 13 de octubre de 2014; corrección 16 de octubre de 2014 [Texto completo en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsosHumano/seguridad/2014/NI-MUH_FV_16-valproato.htm]

(22) U.S. 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. June 2014 [Texto completo en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm360487.htm>]

(23) U.S. Food and Drug Administration. Trileptal (oxcarbazepine) tablets and oral suspension. Detailed View: Safety Labeling Changes Approved By FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER)- July 2014 [Texto completo en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm342622.htm>]

(24) 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). September 2014 [Texto completo en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm346734.htm>]

(25) Hategan A, Bourgeois JA. Should lithium and ECT be used concurrently in geriatric patients? *Current Psychiatry* 2014; 13(8): e1-e2 [Texto completo en: <http://www.currentpsychiatry.com/articles/pearls/article/should-lithium-and-ect-be-used-concurrently-in-geriatric-patients/437dcd77ce5fbad379f8313ba83eaf82.html>]

(26) Fountoulakis KN. A Critical Consideration of the Most Recent Guidelines for Bipolar. *Psychiatric Times*. July 31, 2014 [Texto completo en: <http://www.psychiatrictimes.com/special-reports/critical-consideration-most-recent-guidelines-bipolar-depression?GUID=D6A56A7B-1628-49E1-BCA8-E107E4DB979E&remembe>

BOTICARIUM

rme=1&ts=12082014#sthash.vQdWojNe.dpuf]

(27) Rovira J. Derechos Humanos y Políticas de Drogas: nuevas propuestas de regulación. Barcelona: Taula d'entitats del Tercer Sector Social de Catalunya, 2014 [Texto completo en: http://www.tercersector.cat/sites/www.tercersector.cat/files/dossier_derechos_humans_y_politicas_de_drogas_nuevas_propuestas_de_regulacion_0.pdf]

(28) Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 2014; 349: g5205 [Texto completo en: <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g5205.full.pdf+html>]

(29) Hong IS, Bishop JR. Sedative-hypnotics for sleepless geriatric patients. *Current Psychiatry* 2014 ;13(10):36-39, 46-50, 52 [Texto completo: <http://www.currentpsychiatry.com/articles/evidence-based-reviews/article/sedative-hypnotics-for-sleepless-geriatric-patients/1cf9bab3389455a7c7696b477aeaf0f2.html>]

(30) U.-S. Food and Drug Administration. Halcion (triazolam) tablets, 0.25 mg. September 2014 [Texto completo en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm418718.htm>]

(31) Dalsgaard S, Kvist AP, Leckman JF, Nielsen HS, Simonsen M. Cardiovascular safety of stimulants in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a nationwide prospective cohort study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014; 24: 302-10 [Texto completo en: http://mit.econ.au.dk/vip_htm/hnielsen/documents/cardio.pdf]

(32) U.S. Food and Drug Administration. Chantix (varenicline). October, 2014 [Texto completo en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm240390.htm>]

(33) Bupropion and serious cardiovascular adverse events. *Medicines Safety Update* 2014; 5: 168 [Texto completo en: <http://www.tga.gov.au/publication-issue/medicines-safety-update-volume-5-number-5-october-2014#bupropion>].

(34) Gatch MB, Kozlenkov A, Huang RQ, Yang W, Nguyen JD, González-Maeso J, et al. The HIV antiretroviral drug efavirenz has LSD-like properties. *Neuropsychopharmacology*. 2013; 38: 2373-84 [Texto completo en: <http://www.nature.com/npp/journal/v38/n12/pdf/npp2013135a.pdf>]

(35) Kommisetti S, Reddy A, Puvvada SC, Scarff JR, Lippmann S. Potentially dangerous mix: Antiretrovirals and drugs of abuse. *Current Psychiatry* 2014 November;13(11):e1-e2[Textocompletoen: <http://www.currentpsychiatry.com/articles/pearls/article/potentially-dangerous-mix-antiretrovirals-and-drugs-of-abuse/cc5a005e36bfcbf208ff50a8aa438ed3.html>]

(36) Hampton LM, Daubresse M, Chang HY, Alexander GC, Budnitz DS. Emergency department visits by adults for psychiatric medication adverse events. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 1006-14 [Abstract en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25006837>]

(37) Watts V. Psychiatric Drug Combination Approved for Weight Loss. *Psychiatric News* 2014; 49(20): 1 – 1 [Texto completo en: <http://psychnews.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.pn.2014.10b4>]

(38) Jain S, Jain R. Be prepared to adjust dosing of psychotropics after bariatric surgery. *Current Psychiatry* 2014; 13(10): 62 [Texto completo en: <http://www.currentpsychiatry.com/articles/pearls/article/be-prepared-to-adjust-dosing-of-psychotropics-after-bariatric-surgery/bf51174dc635040222cc015b5192c5b2.html>]

(39) Maund E, Tendal B, Hróbjartsson A, Jørgensen KJ, Lundh A, Schroll J, Gøtzsche PC. Benefits and harms in clinical trials of duloxetine for treatment of major depressive disorder: comparison of clinical study reports, trial registries, and publications. *BMJ* 2014; 348: g3510 [Texto completo en: <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g3510>]

(40) Maund E, Tendal B, Hróbjartsson A, Lundh A, Gøtzsche PC. Coding of adverse events of suicidality in clinical study reports of duloxetine for the treatment of major depressive disorder: descriptive study. *BMJ* 2014; 348: g3555 [Texto completo en: <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g3555>]

(41) Álvarez FJ, Roncero C. Grupo de Trabajo sobre fármacos de fuera de indicación en patología dual de la Sociedad Española de patología Dual- SEPD.

Revista de Patología Dual 2014; 1(3):9 [Texto completo en: Dorado García M. Uso de fármacos fuera de indicación en patología dual, necesidad clínica. *Revista de Patología Dual* 2014; 1(3):11 [Texto completo en: <http://www.patologiadual.es/publishingimages/revista/pdfs/R3A3.pdf>]

(42) Dorado García M. Uso de fármacos fuera de indicación en patología dual, necesidad clínica. *Revista de Patología Dual* 2014; 1(3):11 [Texto completo en: <http://www.patologiadual.es/publishingimages/revista/pdfs/R3A3.pdf>]

(43) Álvarez FJ. La prescripción de fármacos fuera de indicación en patología dual: hoja de información al paciente y consentimiento. *Revista de Patología Dual* 2014; 1(3):12 [Texto completo en: <http://www.patologiadual.es/publishingimages/revista/pdfs/R3A4.pdf>]