

INDICE

- PRESENTACIÓN
- RECORDATORIO ALERTAS INFORMATIVAS AEMPS: CITALOPRAM Y ESCITALIOPRAM, ZOLPIDEM Y VALPROATO
- ALERTA INFORMATIVA: SOBRE LOS NUEVOS FÁRMACOS PARA LA HEPATITIS C Y SUS INTERACCIONES E INCOMPATIBILIDADES CON PSICOFÁRMACOS
- LA UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE NIVELES DE CLOZAPINA Y NORCLOZAPINA
- LITIO, ¿FRACCIONAMIENTO DESACONSEJADO?
- GUÍAS DE TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO BAP
- ABILIFY MAINTENA
- DESVENLAFAXINA
- TIANEPTINA
- PFIZER Y LA BATALLA POR LA PREGABALINA
- FARMACOFOBIA, FARMACOFILIA Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO
- KETAMINA Y DEPRESIÓN
- INVESTIGACIÓN Y DROGAS PSICODÉLICAS
- CLARITY
- JANSSEN Y EL HALOPERIDOL



PRESENTACIÓN

En los últimos años hemos vivido una serie de acontecimientos que quizás han cambiado el panorama del papel de los psicofármacos en la atención de salud mental. A veces con efectos paradójicos. Por un lado, quizás nunca en la historia más gente ha estado en tratamiento con psicofármacos, no sólo en los servicios de salud mental, sino también en atención primaria. Por otro, asistimos a un cuestionamiento no sólo a nivel profesional, sino también extendido al debate social, acerca del papel de los fármacos en el ámbito de la salud en general, y la salud mental en particular. La casi ilimitada extensión de los diagnósticos psiquiátricos, la medicalización de los problemas de la vida cotidiana, los problemas de seguridad, la discutible efectividad en algunos casos, el papel de la industria farmacéutica, son sólo algunos de los aspectos que han modificado el panorama, hace unos años más optimista. Pero lo cierto es que si algo tienen en común los pacientes que atendemos es que todos, o casi todos, toman medicación psiquiátrica. Y en muchos casos la toman durante mucho tiempo, años, décadas, a veces toda su vida.

La imagen del psiquiatra como un mero dispensador de pastillas, que casi no habla con sus pacientes y se limita a firmar recetas (bueno, ahora a teclearlas en Presbide) es un estereotipo muy alejado de la realidad de nuestras consultas. El psiquiatra pastillero, o peor, “biologicista”, o aún peor, seguidor del “modelo médico”, se ha convertido en una especie de sambenito muy poco basado en la realidad, y reflejo de otros sesgos y prejuicios. Pero tiene un efecto bastante

peor que la mera simplificación de nuestra profesión; ha llevado a banalizar el tratamiento farmacológico como si medicar de forma acertada, informada, técnicamente correcta, efectiva y segura fuera algo sencillo, que no precisa una formación adecuada, que puede hacer cualquiera. Sin embargo el impacto sobre nuestros pacientes de una prescripción y un seguimiento adecuado de sus tratamientos farmacológicos es enorme, y el esfuerzo de los clínicos por mantenerse al día y adecuar sus prescripciones a las necesidades de cada paciente es un elemento fundamental en los resultados en salud para la población que atendemos.

El presente boletín tiene como objetivo aportar información actualizada y de interés sobre todos los aspectos relacionados con los tratamientos psicofarmacológicos. Intentará tener una periodicidad mensual, y convertirse en una nueva herramienta de la RSMB para la comunicación y el intercambio profesional. Serán bienvenidas las colaboraciones, que podéis remitir a: josejuan.uriarteuriarte@osakidetza.eus

RECORDATORIO ALERTAS INFORMATIVAS AEMPS: CITALOPRAM Y ESCITALOPRAM, ZOLPIDEM Y VALPROATO



En los últimos meses se han remitido a los facultativos de la red notas informativas recordando las alertas emitidas por la AEMPS referentes a fármacos psiquiátricos de utilización frecuente incluyendo el [Citalopram](#), el [Escitalopram](#), el [Zolpidem](#) y el [Valproico y Valpromida](#).

Citalopram y escitalopram (muy especialmente este último), son fármacos de amplia utilización en el tratamiento de la depresión y la ansiedad, tanto en el ámbito de la atención especializada como en atención primaria. A pesar de que existen alertas informativas de la AEMPS relacionadas con el riesgo cardiovascular (incremento del intervalo QT) y recomendaciones sobre las dosis máximas a utilizar tanto en mayores como en menores de 65 años (octubre y diciembre de 2011), su uso por encima de las dosis recomendadas sigue estando muy extendido, asociado a una imagen previa de fármaco seguro.

El caso más relevante en cuanto a número de prescripciones y vulnerabilidad de la población afectada es el de la población mayor de 65 años en tratamiento con Escitalopram:

Febrero 2015

| RSMB | MAYORES 65 ESCITALOPRAM >10 | MAYORES 65 ESCITALOPRAM | % MAYORES 65 ESCITALOPRAM >10 |
|------|-----------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| RSMB | 60 | 175 | 34,3 |

Mayo 2015

| RSMB | MAYORES 65 ESCITALOPRAM >10 | MAYORES 65 ESCITALOPRAM | % MAYORES 65 ESCITALOPRAM >10 |
|------|-----------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|
| RSMB | 42 | 135 | 31,11 |

Entre febrero y mayo de 2015, y tras el envío de la nota informativa de recuerdo, el porcentaje de personas mayores de 65 años que están en tratamiento con Escitalopram en dosis superiores a ficha técnica alcanza casi un tercio de las prescripciones, aunque el número de prescripciones total se ha reducido de forma significativa. Esto significa que en la mayoría de los casos en que se ha tomado en consideración la recomendación de la AEMPS la acción derivada ha sido suspender o cambiar de fármaco, y no tanto reducir la dosis. Es importante recordar la necesidad de revisar los tratamientos, y de consignar en la historia clínica los motivos para la prescripción en dosis superior a la recomendada y las precauciones seguidas (como tener en cuenta posibles asociaciones de fármacos que incrementen el QT, realizar EKG de control, etc.)

En el caso del **Zolpidem** ha sucedido algo similar; tras la nota informativa recordando a los prescriptores las recomendaciones de la AEMPS especialmente para población mayor de 65 años, el efecto fundamental ha sido el de una reducción del número de pacientes en tratamiento del Zolpidem, pero se mantienen un porcentaje mayoritario de pacientes en dosis superiores a las recomendadas (un 80%).

| TIPO CENTRO | MAYORES 65 con ZOLPIDEM >5 mg | MAYORES 65 con ZOLPIDEM | % MAYORES 65 con ZOLPIDEM >5 mg |
|-------------|-------------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| CSM | 32 | 40 | 80,0 |
| RSMB | 32 | 40 | 80,0 |

Especialmente relevante es la advertencia de la AEMPS con respecto al **uso de Valproico y Valpromida**, y sus recomendaciones específicas sobre su uso en niñas y mujeres en edad fértil relacionadas con el riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo de los niños expuestos intra útero.

En **febrero de 2015** estaban en tratamiento en la RSMB con valproato o valpromida **75 mujeres** de edades comprendidas entre los 19 y los 49 años en la RSMB. Con posterioridad a conocer este dato se distribuyó una nota informativa recordando a los prescriptores los riesgos y las recomendaciones de la AEMPS acerca de posible cambio de tratamiento, información a los pacientes, uso de contracepción eficaz, etc.

En **mayo de 2015** el número de pacientes en esos rangos de edad en tratamiento con valproato y valpromida había descendido a **56**, lo que supone un descenso relevante en el número de tratamientos. No se han investigado las alternativas terapéuticas utilizadas ni el impacto sobre el estado psicopatológico de las pacientes ante la retirada o cambio del fármaco.

Recordar de nuevo **las recomendaciones de la AEMPS:**

Adicionalmente al 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.

Tras la revisión de los datos disponibles, la AEMPS 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.
- 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.
- Si 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.
- 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.

ALERTA INFORMATIVA: SOBRE LOS NUEVOS FÁRMACOS PARA LA HEPATITIS C Y SUS INTERACCIONES E INCOMPATIBILIDADES CON PSICOFÁRMACOS

En los primeros meses de uso de estos nuevos medicamentos se han dado a conocer algunas interacciones importantes, como la existente entre el sofosbuvir y la amiodarona.

En relación con psicofármacos, al nivel actual de conocimientos, hay que destacar que está contraindicado el uso concomitante de quetiapina, triazolam, midazolam y pimozida en pacientes con terapia priorizada. Esa terapia priorizada consiste en combinaciones de diversos medicamentos (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con/sin ribavirina y con/sin dasabuvir).



Muchos de estos fármacos son potentes inhibidores del CYP3A4, y la contraindicación se debe a que pueden reducir la eliminación de quetiapina, pudiendo dar lugar a toxicidad. Es decir: **la quetiapina no interfiere en el tratamiento de la HVC con estos nuevos productos, ni reduce su efectividad, sino que los antivirales citados pueden hacer que la quetiapina resulte tóxica.** La interacción es lo suficientemente problemática como para que en los protocolos de uso de antivirales esté prevista en los

pacientes que toman quetiapina una revisión psiquiátrica para valorar su retirada.

Otros antivirales, como el boceprevir (Victrelis®) y el telaprevir (Incivo®) también contraindican el uso concomitante de quetiapina, midazolam, triazolam y pimozida. En cambio, la ficha técnica del sofosbuvir (Sovaldi®) no recoge contraindicaciones con psicofármacos.

Por lo tanto, la **actuación recomendada** sería:

- No introducir cambios en pacientes tratados con sofosbuvir (Sovaldi®)
- En los pacientes en tratamiento con terapia priorizada (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con/sin ribavirina y con/sin dasabuvir) o con boceprevir (Victrelis®) y telaprevir (Incivo®), no iniciar tratamientos con quetiapina, midazolam, triazolam o pimozida
- En los pacientes que estén tomando quetiapina, midazolam, triazolam o pimozida y que puedan iniciar tratamiento con terapia priorizada (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con/sin ribavirina y con/sin dasabuvir) o con boceprevir (Victrelis®) y del telaprevir

(Incivo®), retirar en la medida de lo posible, si los toman, quetiapina, midazolam, triazolam o pimizida

LA UTILIDAD DE LA DETERMINACIÓN DE NIVELES DE CLOZAPINA Y NORCLOZAPINA

Ellison JC, Dufresne RL. A review of the clinical utility of serum clozapine and norclozapine levels. *Ment Health Clin [Internet]*. 2015;5(2):68-73. DOI: 10.9740/mhc.2015.03.068.

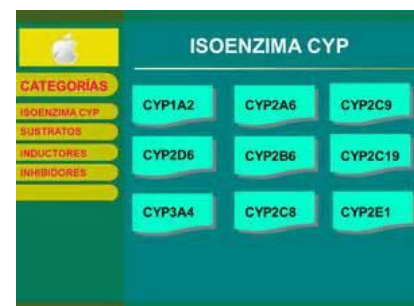
Este trabajo, [accesible](#) sin pago ni suscripción, pero previo registro, revisa el interés de la determinación de niveles de clozapina y de su principal metabolito, al tiempo que intenta fijar unos criterios para solicitar la prueba.

Un primer dato a tener en cuenta es que no está muy claro cuáles deberíamos considerar los niveles terapéuticos de clozapina. Se considera, más por consenso que porque se haya podido generar datos clínicos que lo fundamenten, que las concentraciones a partir de las cuales puede esperarse respuesta terapéutica se sitúan en 350 ng/ml, valor que se recoge en las guías clínicas que abordan esta cuestión. No obstante, en algunos casos se apunta que el rango adecuado sería entre 250 y 420 ng/ml.

La clozapina tiene una curva de respuesta comparable a la de la nortriptilina, es decir: a partir de cierta concentración su efecto decrecería. Algunos estudios plantean que ya por encima de 450 se observa una disminución de su eficacia, pero parece que por encima de 700-800 ng/ml es un hecho más o menos constatado que la clozapina es menos eficaz, posiblemente por el mayor peso de sus efectos anticolinérgicos.

La variabilidad interindividual de los niveles es inmensa. Quiere esto decir que no se puede establecer que dos pacientes que toman la misma dosis tendrán niveles séricos similares, ni siquiera aproximados. Se ha encontrado que pacientes estabilizados en una dosis fija de clozapina pueden mostrar una variación de entre 8 y 45 veces entre sus respectivas concentraciones séricas de clozapina.

En parte esto tiene que ver con las peculiaridades del isozima CYP1A2, principal metabolizador de la clozapina y sujeto a la influencia de inductores e inhibidores. Entre los inductores ocupa un lugar muy especial el tabaco (producto consumido en cantidades importantes por muchos pacientes tratados con el fármaco), de modo que el consumo de ocho cigarrillos al día puede inducir completamente al enzima causando una reducción del 50% en los niveles de clozapina.



Los cambios en el consumo de tabaco por parte de los pacientes pueden tener resultados dramáticos. A partir de una reducción del 40% sobre los niveles previos se considera que existe un riesgo cierto de descompensación. Paralelamente, si el paciente abandona o reduce drásticamente el consumo cabe esperar un incremento notable de la concentración sérica de clozapina y, con ello, del riesgo de efectos secundarios.



Alternativamente, la cafeína (otro producto muy consumido por pacientes tratados con clozapina) puede inhibir de forma apreciable al CYP1A2, con lo que aumentará la concentración del fármaco.

La clozapina también es metabolizada por el CP3A4, por lo que estará sujeta a la influencia de inductores (como la carbamazepina) o inhibidores (como ciertos antirretrovirales). Otros factores que pueden influir en la concentración serían la edad (menor actividad enzimática a mayor edad), el periodo pasado desde la última toma hasta la extracción (si es menor de 12 horas habrá valores más altos puramente artefactados), el ritmo intestinal (si está ralentizado, la absorción será más lenta y por tanto, los niveles, más altos).

No está claro que exista una correlación entre los niveles séricos de clozapina y los secundarismos del fármaco. No se ha demostrado en el caso de la agranulocitosis y aunque clásicamente se ha relacionado la aparición de convulsiones con concentraciones excesivamente altas del fármaco, no hay estudios que lo confirmen de forma concluyente.

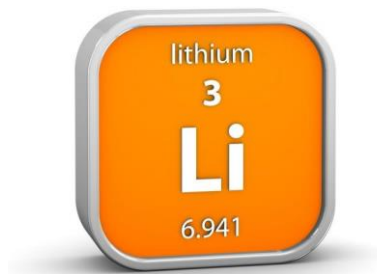
La determinación de la concentración de norclozapina puede tener un interés añadido. La vida media del metabolito es superior a la de la clozapina, por lo que si al comparar las concentraciones de ambas moléculas con la clozapina en el numerador se observa una ratio baja ($<0,5$), puede deducirse un metabolismo anormalmente acelerado o una toma inapropiada del tratamiento. En cambio, ratios elevadas (>3) sugerirían un metabolismo ralentizado por acción de un fármaco inhibidor del CYP1A2 (como fluvoxamina) o por saturación. Parece que se consiguen mejores resultados con ratios elevados y también parece que los niveles más altos de norclozapina se asocian con un mayor riesgo de anomalías metabólicas (dislipemia, ganancia ponderal, hiperglucemia). Por este motivo, podrían ensayarse pautas de inhibición del metabolismo de clozapina con fluvoxamina.

A la luz de todo lo anterior los autores proponen los siguientes criterios para solicitar niveles de clozapina (y/o norclozapina):

- A. Signos de toxicidad neurológica, porque podrían derivarse de concentraciones séricas elevadas
- B. Adición al tratamiento de inductores o inhibidores de los isozimas 1^a2 o 3^a4
- C. Retirada o reducción de productos que inducen el 1^a2 (muy especialmente, modificaciones en el consumo de tabaco)
- D. Dudas sobre el cumplimiento de la pauta de tratamiento
- E. Reparición o recrudescimiento de la sintomatología en un paciente con una pauta estable.

LITIO, ¿FRACCIONAMIENTO DESACONSEJADO?

El fraccionamiento de sólidos orales es una práctica extendida desde los Servicios de Farmacia Hospitalaria que dispensan en dosis unitaria. Ello se debe a que los medicamentos comercializados no siempre se presentan listos para su administración.



El carbonato de litio es un medicamento de amplio uso en psiquiatría autorizado en 1970. Su indicación en profilaxis y tratamiento de los trastornos bipolares y depresión mayor recurrente además de otros usos como en el trastorno límite de personalidad o en el trastorno esquizoafectivo da idea de

lo extendido de su utilización. Sería difícil cuantificar el nº de envases o comprimidos del fármaco que se han prescrito o consumido en 45 años, pero seguro son millones.

Si nos remitimos a la ficha técnica, se indica que los comprimidos deben ingerirse enteros, sin masticarlos ni triturarlos. Además advierte que *“PLENUR se elabora con unos excipientes que confieren a los comprimidos la capacidad de liberar el principio activo lentamente en el tracto gastrointestinal por lo que no deben masticarse o triturarse ya que se alterarían las características de la forma farmacéutica”*. En el caso del carbonato de litio se unen además dos circunstancias: la presentación en envase multidosis, lo que obliga a su reenvasado, y la necesidad de ajuste posológico en base al control estricto de la litemia.

Estas circunstancias nos han llevado a realizar una consulta al Departamento Médico de Faes-Farma, desde donde se nos remite la siguiente aclaración:

“Plenur, de acuerdo con su ficha técnica, es un fármaco con una liberación modificada, por lo que no debe fraccionarse ni triturarse ya que se alterarían sus niveles plasmáticos con el riesgo de mayores efectos secundarios y/o menor cobertura. Dado que en algunas situaciones especiales puede ser necesario el fraccionamiento, cuando se realice debe vigilarse la eficacia terapéutica mediante litemias, para poder asegurar que no se pierde efecto por la manipulación del principio activo (litio)”.

Teniendo todo ello en cuenta, pensamos que el fraccionamiento del carbonato de litio desde los Servicios de Farmacia Hospitalaria cubre una necesidad clínica, ya que permite dispensar y administrar a los pacientes ingresados las dosis según sus requerimientos individuales.

Aun asumiendo en este caso que las especificaciones del medicamento lo desaconsejan, pensamos que realizando el control de homogeneidad de peso de las fracciones y el estricto control de litemia el fraccionamiento de los comprimidos de Plenur es una práctica clínica segura y adecuada.

GUÍAS DE TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO BAP

No estamos faltos de guías, por cierto. Y menos un país, como Gran Bretaña, que dispone de un organismo de tanta solvencia e influencia como es el NICE. Estas guías, [las Guías BAP](#), referidas de forma exclusiva al tratamiento farmacológico de los trastornos mentales están elaboradas por la BAP, British Association for Psychopharmacology, organización que publica el [Journal of Psychopharmacology](#), donde están publicadas y disponibles dichas guías. Un ejemplo: [Evidence-based guidelines for the pharmacological management of attention deficit hyperactivity disorder: Update on recommendations from the British Association for Psychopharmacology](#)

ABILIFY MAINTENA

Es el nombre comercial de la formulación intramuscular de liberación prolongada del conocido Aripiprazol, autorizado por la comisión europea en noviembre de 2013 y por la FDA en febrero de ese mismo año y comercializado hace unos pocos meses en nuestro país por Lundbeck y Otsuka, http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2013/septiembre/docs/informe-mensual_septiembre-2013.pdf
http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medimento/eu_amb/adjuntos/IPT_aripiprazol_depot_abilify_maintena.pdf

Aunque no deja de ser un fármaco depot, algo no precisamente novedoso, Maintena tiene algunas peculiaridades que han de tenerse en cuenta en su utilización:

- Su indicación aprobada es el tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos que padecen esquizofrenia, y que previamente han obtenido la estabilización clínica con aripiprazol oral. En este sentido sólo se debe iniciar tratamiento con Maintena cuando previamente se haya comprobado la eficacia y tolerabilidad de Aripiprazol en un paciente concreto.
- La dosis inicial y la de mantenimiento recomendada es la misma: 400mg/ mensualmente. No requiere ajustes ni escalada de la dosis, y no se debe administrar antes de un mínimo de 26 días desde la inyección previa. En el caso de aparecer efectos secundarios o reacciones adversas relevantes, considerar reducir dosis a 300 mg/mes.
- La primera administración de Maintena debe de ser complementada con aripiprazol oral, en dosis de 10-20 mg durante dos semanas consecutivas para garantizar niveles plasmáticos adecuados de aripiprazol.

En el caso de dosis omitidas:

| Dosis omitidas | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Si se omite la 2ª o 3ª dosis y el periodo desde última inyección es: | Acción |
| > 4 semanas y < 5 semanas | Administrar la inyección lo antes posible y luego retomar el programa mensual de inyecciones |
| > 5 semanas | Reiniciar aripiprazol VO durante 14 días con la siguiente inyección administrada y luego reiniciar el programa de IM mensuales. |
| Si se omite la 4ª dosis o las siguientes (p. ej., después de lograr un estado estacionario) y periodo desde de la última inyección es: | Acción |
| > 4 semanas y < 6 semanas | Administrar la inyección lo antes posible y luego reiniciar el programa de inyecciones mensuales |
| > 6 semanas | Reiniciar aripiprazol VO durante 14 días con la siguiente inyección administrada y luego reiniciar el programa de IM mensuales. |

Necesidad de ajuste de dosis e interacciones:

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Metabolizadores lentos CYP2D6 | 300 mg |
| Ídem que toman inhibidores del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, eritromicina, zumo de pomelo) | 200mg |
| Li, VPA, VFX, desVFX, escitalopram, omeprazol, tabaco | Sin ajuste |
| Patología hepática / renal, sexo | Sin ajuste |
| Pacientes estabilizados con 400 mg que pasan a tomar inhibidores CYP2D6 (paroxetina, fluoxetina, quinidina) | 300 mg |
| Ídem con inhibidores CYP2D6 e inhibidores del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, eritromicina, zumo de pomelo) | 200 mg |
| Pacientes estabilizados con 300 mg que pasan a tomar inhibidores CYP2D6 (paroxetina, fluoxetina, quinidina) | 200 mg |
| Ídem con inhibidores CYP2D6 e inhibidores del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, eritromicina, zumo de pomelo) | 160 mg |
| Asociación con carbamazepina | EVITAR |

Determinación de Dosis/Volumen de inyección

| Vial de 400 mg | |
|-----------------------|--------------------|
| Dosis | Volumen a inyectar |
| 400 mg | 2,0 ml |
| 300 mg | 1,5 ml |
| 200 mg | 1,0 ml |
| 160 mg | 0,8 ml |

| Vial de 300 mg | |
|-----------------------|--------------------|
| Dosis | Volumen a inyectar |
| --- | --- |
| 300 mg | 1,5 ml |
| 200 mg | 1,0 ml |
| 160 mg | 0,8 ml |

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó en marzo del 2015 su [informe de posicionamiento terapéutico de Maintena](#), en el que se concluye que su eficacia es similar a la formulación oral, que su efectividad en la prevención de recaídas, de forma similar a otros antipsicóticos de liberación retardada, está muy condicionada por otras intervenciones que favorezcan la adherencia, y que su perfil de efectos secundarios es peor que en la formulación oral, con una mayor incidencia de efectos secundarios extrapiramidales y de leucopenia. No existen, hasta el momento, estudios o ensayos clínicos en que se haya comparado Maintena con otros fármacos depot,

El Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Euskadi (CEVIME), ha publicado también [su ficha de evaluación al respecto](#), incluyendo la crítica al folleto informativo (publicitario) del producto, en el que su juicio se omite información relevante:

DESVENLAFAXINA

CEVIME ha publicado también en los pasados días su [ficha de evaluación de la Desvenlafaxina](#). En su pormenorizado informe, la verdad es que el fármaco no sale muy bien parado, al menos por su aportación terapéutica sobre lo que ya tenemos, y desde luego por su relación coste-efectividad, al carecer de genérico. Sus principales conclusiones son:

- Sólo se ha publicado un ensayo comparativo entre venlafaxina y otros antidepresivos, en este caso con escitalopram, donde no demostró ser superior, amén de ser un estudio de corta duración y en un colectivo de pacientes seleccionado, que puede no ser representativo del resto de la población, como es el de mujeres postmenopáusicas.
- La evaluación del fármaco a cargo del Comité de Medicamentos de Uso Humano en Europa obtuvo un resultado provisional no favorable, por lo que el laboratorio responsable decidió retirar la solicitud de autorización de su comercialización. En su informe se establecía que desvenlafaxina era menos efectiva y sin ventajas en seguridad que la venlafaxina. Se me escapan las razones por las que, a pesar de estos argumentos, desvenlafaxina se haya aprobado en España mediante procedimiento nacional.

TIANEPTINA SODICA (ZINOSAL®)

El último antidepresivo incorporado al arsenal psicofarmacológico ha sido la tianeptina sódica, comercializada muy recientemente en nuestro país por los laboratorios Juste, con el nombre de Zinosal®, en comprimidos de 12,5 mg. Ficha técnica disponible en la Agemed: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72571/FT_72571.pdf

El fármaco existe en Francia desde hace más de 25 años (1) y actualmente es comercializado en dicho país por los laboratorios Servier, con el nombre de Stablon®. Su estructura química es la de un antidepresivo heterocíclico y farmacocinéticamente es metabolizado por el hígado, no teniendo primer paso hepático y sin ser interferido con el sistema del citocromo P450, lo que le permite una alta biodisponibilidad y- teóricamente - menores interacciones farmacológicas. Tiene una vida media de 2,5 horas y la concentración plasmática máxima se alcanza alrededor de la primera hora tras la administración. Se une en una alta proporción a las proteínas plasmáticas (94%), especialmente a la albúmina y se elimina vía renal. (2).

Aunque la monografía del producto señala que *“...al contrario de la mayoría de antidepresivos comercializados, no inhibe la recaptación de serotonina o noradrenalina en el sistema nervioso central...”* (pag.15), estudios al respecto señalan que el fármaco incrementa la recaptación de este neurotransmisor en el SNC (2). No obstante, la monografía del producto pretende diferenciarlo del resto de los antidepresivos comercializados incidiendo en que presentaría un perfil farmacodinámico novedoso, al actuar sobre mecanismos glutamatérgicos, haciéndose eco de la hipótesis que teoriza que la depresión pudiera estar asociada a una hiperfunción glutamatérgica. En fin, abandonada ya - tras décadas de explotación - la hipótesis de la serotonina, parecen soplar nuevos vientos bioquímicos respecto a la diana terapéutica de la depresión. Ya veremos cuanto duran los mismos.

Desde el punto de vista de la práctica clínica, se señala una eficacia comparable a los tricíclicos y los ISRS, pero se le atribuye un perfil de seguridad y tolerabilidad superior a estos, entre otros motivos porque no afectaría ni al peso ni a la libido, ni provocaría efectos anticolinérgicos. Las comparaciones sobre la eficacia antidepresiva se han basado en 8 estudios aleatorizados doble ciego frente a ISRS: 3 contra fluoxetina, 3 contra paroxetina y 2 contra sertralina.

El fármaco se publicita con un rápido comienzo de acción *“observándose su eficacia a los 7 días de tratamiento...”* y se le atribuye una *“...triple acción, principalmente antidepresiva, actuando también en los síntomas de ansiedad y en síntomas somáticos como los trastornos digestivos...”*. La pauta recomendada es de 3 comprimidos de 12,5 mg. al día, distribuidos en desayuno, comida y cena.

Los efectos adversos más frecuentes (hasta en el 10% de los casos) señalados en el prospecto para el usuario de la web de la AGEMED incluyen: *“Anorexia, pesadillas, insomnio, somnolencia, mareo, dolor de cabeza, Colapso (¿?), temblor, alteración de la visión, sofocos, latidos cardíacos rápidos o anormales, dolor de tórax, dificultad para respirar, sequedad de boca, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea, ardor de estómago, dolor de espalda, dolor muscular, debilidad y sensación de nudo en la parte posterior de la garganta”*

Bien, hasta aquí más o menos lo que señala el laboratorio. Sin embargo, a los más viejos del lugar el nombre químico del producto nos recuerda algo que consideramos importante resaltar. Un “pariente” cercano a la tianeptina, de nombre curiosamente similar, denominado “Amineptino”, fue comercializado durante muchos años con el nombre en España de Survector®, por los laboratorios Servier (los mismos que comercializan la tianeptina en Francia) y parecía resultar un eficaz antidepresivo. Sin embargo, en 2003, la Comisión de Estupefacientes de la ONU prohibió en su reunión anual, en Viena, la producción, el abuso y el tráfico del antidepresivo amineptina, debido a su toxicidad y riesgo de dependencia, motivo por el cual fue incluido, con apoyo de España y de otros países y a instancias de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la lista 2 del Convenio de 1971 sobre sustancias psicotrópicas, es decir, las que afectan el sistema nervioso central. En 1999, las autoridades sanitarias francesas ya lo habían retirado del mercado por estos motivos. Y con la tianeptina ya se han descrito casos de abuso/adicción, apuntándose la posibilidad de que usar este fármaco en el tratamiento de las adicciones puede conllevar un riesgo de adicción del mismo (3). Por tanto, los prescriptores deberían estar especialmente atentos a estas cuestiones. Y solamente la experiencia con el producto permitirá comprobar si es tan eficaz, y sobre todo tan seguro, como señalan sus promotores.

Bibliografía:

1-Lôo H, Ganry H, Marey C, Briole G, Castelnaud D, Charbonnier JF, Dachary JM, Danion JM, Darcourt G, Capdeville C, et al. [Tolerability of tianeptine in 170 patients with depression treated during one year]. [Original en francés]. Encephale. 1990 Nov-Dec;16(6):445-52

2-Expósito Orta MA. Estudio farmacológico de una nueva serie de análogos tiofénicos de la tianeptina. Tesis Doctoral. Universidad de la Laguna. Servicio de Publicaciones. Curso 1994/1995. Disponible en: <ftp://tesis.bbt.ull.es/ccppytec/cp28.pdf>

Ahmet Şen, Gökhan İlhan, Yakup Tomak, Başar Erdivanlı, Tahir Ersöz, Murat Şaban Ergene. The role of cultural interaction in Tianeptine Abuse and Different Tianeptine Application Methods. Turk J Anaesth Reanim 2013; 41: 229-31. Disponible en: http://www.journalagent.com/tard/pdfs/TARD_41_6_229_231%5BA%5D.pdf

PFIZER Y LA BATALLA POR LA PREGABALINA

[Pfizer ha puesto en marcha una campaña](#) dirigida a los médicos británicos y ha acudido a los tribunales para defender su exclusivo control sobre la indicación principal de su fármaco pregabalina. La expiración de la patente de la pregabalina abre el mercado a los genéricos y Pfizer no parece resignarse a perder una buena parte de los beneficios que este exitoso fármaco le reporta. La campaña ha creado



BMJ 2015;350:h3119 doi: 10.1136/bmj.h3119 (Published 8 June 2015)

Page 1 of 2



PHARMACEUTICALS

FEATURE

Pfizer steps up battle to defend control of pregabalin

Pfizer's actions over its biggest blockbuster drug sparks confusion

Andrew Jack editor, #FirstFT, Financial Times, London

cierto desconcierto entre los médicos, que han recibido por otro lado en diversas circulares desde el NHS la instrucción de prescribir pregabalina utilizando su nombre de marca, Lyrica, cuando la prescripción se realice sobre la indicación de tratamiento de dolor crónico. Y Pfizer advierte además que no hacerlo así podría ser ilegal.

El hecho es que la patente de la pregabalina expiró a finales del año pasado, lo que dio lugar a la aparición inmediata de genéricos a un precio mucho más bajo orientados a las indicaciones de la pregabalina para el tratamiento de la ansiedad generalizada y la epilepsia. Sin embargo, Pfizer continúa disponiendo de su patente hasta 2017 cuando el fármaco se prescribe para el tratamiento del dolor crónico. La realidad es que se calcula que el 80% de las prescripciones de Lyrica en el Reino Unido están dirigidas al tratamiento del dolor neuropático, y que por otro lado el sistema británico, que alienta de forma decidida el uso de genéricos, no ofrece una manera sencilla para poder distinguir entre las distintas indicaciones para las que se usa un fármaco concreto. El tema tiene un mayor alcance que el de la propia Lyrica, y afecta a toda la industria farmacéutica en general, que aboga por la protección de “segundas patentes”. El caso es que esta manera de estirar un fármaco todo lo posible con un goteo de nuevas indicaciones no sé si siempre conduce a progresos terapéuticos, aunque desde luego es una manera de exprimir un fármaco ante la falta de nuevas moléculas prometedoras en el “pipeline” de los laboratorios.

FARMACOFOBIA, FARMACOFILIA Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Pues sobre este tema es el [artículo que publica la revista Human Psychopharmacology](#) firmado por Carlos de las Cuevas y Wenceslao Peñate, dos colegas canarios. En el artículo se presenta un estudio en el que se correlacionan las actitudes de los pacientes hacia la medicación y la adherencia al tratamiento, así como los factores que influyen en dichas actitudes.

KETAMINA Y DEPRESIÓN

La ketamina es una vieja conocida, tanto por su uso como anestésico (fundamentalmente veterinario), como por su popularidad como droga de abuso, entorno en el que al parecer es conocida como “Special K” o “Kit Kat”, [o eso dice Wikipedia](#)



El caso es que en los últimos años se han publicado diversos ensayos y experiencias clínicas que parecen mostrar que la Ketamina tiene un relevante efecto antidepresivo, y que podría ser de utilidad en el tratamiento de pacientes refractarios a los medicamentos más convencionales. Una limitación, además, es su administración por vía parenteral, y lo efímero de sus efectos, lo que obliga a

administraciones repetidas por dicha proco práctica y molesta vía. En [este pequeño artículo](#)

[del J Clin Psychiatry](#) se argumenta sobre las posibilidades de uso por vía intranasal en el caso de depresiones resistentes.

INVESTIGACIÓN Y DROGAS PSICODÉLICAS

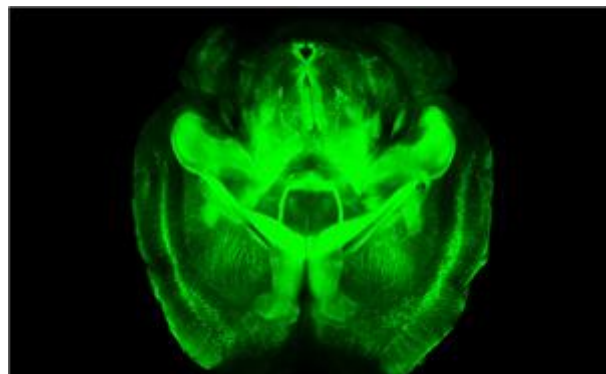
Y hablando de drogas con efectos psicotomiméticos, el [BMJ publicaba el pasado 26 de mayo un artículo de opinión](#) (en su sección *Personal View*), firmado por James J H Rucker, y en el que se defiende la reclasificación legal de drogas psicodélicas (como el LSD) para que puedan ser utilizadas con fines de investigación sobre su potencial terapéutico. El artículo se apoya sobre su seguridad (a pesar de su mala prensa) y sobre la evidencia de su efectividad en cuadros clínicos diversos, incluyendo la dependencia del alcohol, el TOC o el tabaquismo. La actual situación legal de dichas drogas hace muy costoso y complejo para los equipos de investigación, algo que para el autor no está justificado.

CLARITY

Esto no tiene que ver concretamente con boticas, pero parece relevante en el avance en la comprensión del funcionamiento cerebral, y además es bonito. Clarity es el nombre de un proceso desarrollado en la Universidad de Stanford, en California que permite obtener lo que se describe como un “cerebro transparente”. El equipo de investigadores que ha desarrollado la técnica está liderado por Karl Deisseroth, un señor que combina la poco usual condición de ser psiquiatra y bioingeniero. La técnica se aplica postmortem, y su particularidad es que permite “ver” el cerebro completo, sin necesidad de seccionamientos ni cortes, en toda su complejidad tridimensional y con todo su cableado y estructuras moleculares intactas. La técnica y sus resultados (de momento en ratones), [fue publicada en 2013 en Nature](#) (Nature, 496, 151 (11 April 2013). El propio Thomas Insel opinaba que es una técnica prometedora y que puede transformar el estudio de la anatomía cerebral y de los cambios inducidos por las distintas enfermedades que lo afectan.



Clarity funciona extrayendo los elementos opacos (fundamentalmente los lípidos) del tejido cerebral sin afectar su estructura, haciéndolo ópticamente transparente y permeable a las macromoléculas. El proceso sustituye los lípidos cerebrales por un hidrogel, una especie de suspensión acuosa de monómeros de hidrogel que impregna el tejido. Un pequeño calentamiento posterior provoca la formación de polímeros formando una malla a lo largo del todo el tejido cerebral. Esta malla consolida toda la estructura, la mantiene unida, pero de forma crucial, no se une a los lípidos. Lo siguiente es usar un procedimiento de electroforesis para extraer los lípidos y ale, ya tenemos un cerebro transparente en tres dimensiones y con todas sus estructuras, incluyendo neuronas, axones, dendritas, sinapsis, proteínas, ácidos nucleicos, etc etc, intactos y en su sitio. En teoría, preservando la completa continuidad de las estructuras neuronales Clarity no sólo permite trazar las conexiones neuronales individuales a lo largo de largos trayectos en el cerebro, sino que también proporciona una manera para recoger información molecular relacionada con las funciones celulares imposible de obtener con dichos métodos. Utilizando anticuerpos fluorescentes, el equipo de Deissenroth ha podido mostrar su



capacidad para unirse a estructuras específicas y visualizarlas bajo iluminación. Es posible trazar circuitos neuronales completos, explorar las relaciones entre células e investigar estructuras subcelulares, incluso las relaciones químicas de las proteínas complejas, ácidos nucleicos y neurotransmisores. Deiseroth fue uno de los 15 expertos del "dream team" escogido para la iniciativa de investigación cerebral financiada con 100 millones de dólares por la administración Obama.

Aquí [algunas imágenes](#). Y aquí [la entrada de la Wikipedia al proyecto](#), donde señalan también algunas limitaciones de la técnica, entre otras que la acrilamida empleada en el proceso es altamente tóxica y cancerígena...

JANSSEN Y EL HALOPERIDOL

El belga Paul Janssen (1926-2003) fue una de las figuras más relevantes de la Psicofarmacología, y dirigió durante décadas el 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, a cuyo desarrollo nos referiremos.

El padre de Paul Janssen era 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,

llamaba **Constant**, la atención a familiarizados con la de la risperidona. Al de Medicina y su joven Paul instaló un farmacológico en el de su padre, con el propias moléculas. empeño, en 1955 primer fármaco, la antiespasmódico menstruales que se hoy en día en europeos, como con paracetamol y



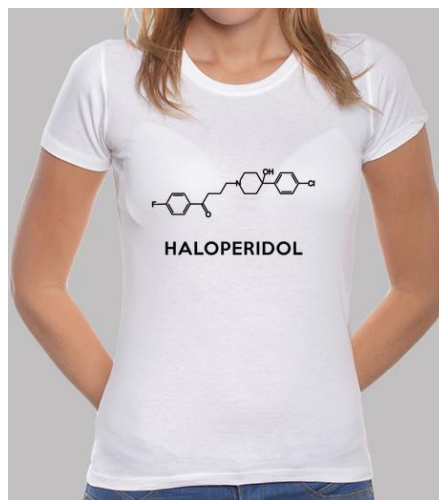
que el padre de Paul se un detalle que llamará quienes estén presentación quincenal concluir sus estudios servicio militar, el laboratorio edificio de la compañía fin de sintetizar sus Como fruto de su conseguiría licenciar su *ambucetamida*, un para los dolores emplea con éxito aún algunos países Holanda, en asociación 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 con las butiroferonas, una de las cuales, la R1187, sorprendió a Janssen porque tenía una acción cataléptica similar a la clorpromazina. Esto hizo que un intrigado Janssen decidiera verificar si a pesar de no ser una fenotiazina podría tratarse de un neuroléptico. Para ello se sirvió de su

observación de que los ciclistas que por aquellas fechas consumían anfetamina 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. Janssen pasó así a inducir en ratas intoxicaciones anfetamínicas, obteniendo determinados fenómenos y conductas (“modelos animales”, que se dice, de la esquizofrenia o al menos de la psicosis) que observó que revertían con el nuevo producto. Así pues, concluyó, sin esperarlo había encontrado un neuroléptico.

Tras ello, el laboratorio se volcó en el perfeccionamiento de su neuroléptico, a pesar del desfavorable concepto que Janssen tenía de los psiquiatras. No en vano su padre se los había descrito siempre como raros, y él mismo consideraba al único espécimen que había encontrado en la Universidad “bastante loco”, por lo cual el futuro psicofarmacólogo solo acudió a una clase de Psiquiatría. Pero venciendo su reticencia a todo lo que se relacionaba con la especialidad, Janssen dispuso que durante meses se probasen 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 halop-peridol Janssen y su equipo sintetizaron y probaron nada menos que 438 productos.

El siguiente paso era probarlo en pacientes. En aquellos días no existían las cautelas que hoy en día conocemos, así que el laboratorio facilitó unos cuantos viales de 10 mg de haloperidol a un hospital de Lieja, cubrían de polvo en noche ingresó un psicótico agudo que el ocurrencia de tratar siguiente el cuadro El psiquiatra espoleado por el haloperidol en todo de *agitación*, resultados excelentes, 1959. Entre los casos unos pacientes con



donde durante unos meses se una estantería, hasta que una paciente con un episodio médico de guardia tuvo la con el nuevo producto. Al día había revertido por completo. responsable de la unidad, hallazgo, ensayó el tipo de pacientes con cuadros obteniendo siempre que se publicaron a finales de tratados con éxito figuraban 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 ensayos clínicos) 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 comercializó 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 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 contravenían 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 la homogeneidad genética estadounidense, suponiendo que la pueda haber en un país con tanto mestizaje. Pero tan peregrino razonamiento caló, y durante años se afirmó que el haloperidol era un fármaco efectivo únicamente en europeos por razones genéticas. Tampoco ayudó mucho al asentamiento del haloperidol allende el Atlántico la particular 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).

Sin embargo, 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. Pero a pesar del empuje de las hipótesis falsas y la competitividad 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 pueden merecer alguno de los protagonistas de nuestra historia de hoy.

Fuentes:

- Granger B. La découverte de l'halopéridol. *Encephale* 1999; 25: 59-66 [[Abstract](#)]
- Healy D. Paul Janssen: From haloperidol to risperidone. En Healy D.: *The Psychopharmacologists II*. London: Arnold, 1998
- Oransky I. Obituary: Paul Janssen. *Lancet* 2004; 363: 251 [[Texto completo](#)]

RSMB2015

Equipo editor: Anuntze Arana, Luis Pacheco, Juan Medrano, Jose Uriarte

Si quieres participar en el boletín puedes enviar contenidos, noticias o información para su publicación a: josejuan.uriarteuriarte@osakidetza.net