



bg

Procure evitar los neurolépticos fuera de la psiquiatría. Sobre todo los más nuevos

En el número anterior revisamos la eficacia y la inseguridad de los fármacos neurolépticos en el tratamiento de trastornos psicóticos. Estos fármacos tienen un margen terapéutico estrecho, una eficacia modesta, y efectos adversos numerosos y frecuentes. Son considerablemente más caros que los demás psicofármacos, un hecho que estimula a las compañías a hacer una promoción comercial indebida e ilegal. En los últimos años su consumo ha aumentado de manera desmesurada, en gran parte porque se ha promovido su uso en situaciones clínicas en las que no han mostrado eficacia o bien tienen una relación beneficio-riesgo desfavorable (indicaciones no autorizadas). En este número revisamos su uso en indicaciones no autorizadas por las agencias reguladoras, y comentamos los nuevos neurolépticos de acción prolongada.

Ineficaces y tóxicos en las personas de edad avanzada con demencia

Las fichas técnicas de los nuevos neurolépticos (comercializados desde finales de los años noventa) limitan sus indicaciones prácticamente a la esquizofrenia y los episodios maníacos del trastorno bipolar II. En pacientes con **demencia** el único autorizado es la **risperidona**, pero sólo

para el tratamiento sintomático y **puntual** (hasta 6 semanas) de episodios graves de agresividad y de síntomas psicóticos graves que no responden a medidas no farmacológicas, tras haber descartado otras etiologías.¹

Los neurolépticos empeoran la salud y la función cognitiva e incrementan la mortalidad de las personas con demencia

En contraste con lo anterior, en Cataluña el consumo se concentra en las personas de edad avanzada: **en el 2015 un 9,4% de los mayores de 70 años recibió algún neuroléptico; entre los ingresados en residencias, los recibieron un 33,5%, la gran mayoría de manera continuada.**²

Una revisión sistemática y metanálisis de 162 ensayos (para la eficacia) y 100 ensayos clínicos y estudios observacionales (para los efectos adversos) en indicaciones no autorizadas, no pudo documentar la eficacia de los neurolépticos atípicos en el tratamiento de síntomas de demencia (14 ensayos), trastorno de ansiedad generalizada (TAG) (tres ensayos), ni el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) (véase el Cuadro 1).^{3,4} No se identificó ningún ensayo clínico relevante sobre asenapina, iloperidona ni paliperidona.⁵

Los neurolépticos empeoran la salud y la función cognitiva e incrementan considerablemente la mortalidad de las personas con demencia. En un ensayo clínico se evaluó el efecto de retirar

Cuadro 1. El uso de los neurolépticos mal llamados “de segunda generación” en indicaciones no autorizadas no se basa en pruebas convincentes.³

Demencia.- En 18 ensayos clínicos (AC) controlados con placebo con escala de síntomas como psicosis (alucinación, delirio), agitación (agresión física o verbal, excitación, oposición, resistencia), se registró un efecto significativo pero considerado clínicamente irrelevante con aripiprazol, olanzapina y risperidona, y un efecto nulo con quetiapina.

Otro metanálisis con 14 EC reveló también una eficacia limitada de estos fármacos. En otro metanálisis de 15 EC, generalmente de 10 a 12 semanas de duración, la tasa de retirada del tratamiento, que es una buena medida de eficacia, no mostró diferencia entre ninguno de los fármacos y placebo (tres ensayos con aripiprazol, cinco con olanzapina, tres con quetiapina y cinco con risperidona).^a

Ansiedad.- Se conocen cuatro EC en trastorno de ansiedad generalizada, de los cuales tres mostraron un efecto de quetiapina clínicamente no significativo: se debería tratar a 8 pacientes durante semanas para conseguir que en uno de ellos mejoren los síntomas en un 50%.

Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).- Dos EC con olanzapina controlados con placebo (sin diferencias), 5 EC con quetiapina (sin diferencias) y tres EC con risperidona (NNT=5 para mejorar los síntomas en un 25%). Sin embargo, hay una alta probabilidad de sesgo de publicación: si sólo se han publicado los resultados de ensayos “positivos”, se plantean dudas sobre la eficacia real.

Otras indicaciones.- No hay pruebas de eficacia en **trastornos alimentarios** (5 EC con olanzapina y uno con quetiapina), **trastornos de personalidad** (12 EC), **síndrome de estrés postraumático** (10 EC con risperidona u olanzapina), **depresión** (36 EC), **dependencia de drogas** (33 EC con aripiprazol, olanzapina, quetiapina y risperidona) ni **insomnio** (un EC).

^a Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. JAMA 2005; 294: 1934-43.

un neuroléptico a pacientes con demencia que lo estaban tomando. Los 165 participantes fueron aleatorizados a continuar con el neuroléptico o bien a pasar a placebo. La mortalidad al cabo de 12, 24 y 36 meses fue, respectivamente, de 30%, 54% y 70% en los que continuaron con el neuroléptico, en comparación con 23%, 29% y 41% en los que pasaron a placebo.⁶

Una revisión Cochrane y el NICE⁷ han indicado que en la mayoría de los pacientes con demencia que reciben neurolépticos de manera crónica, éstos pueden ser retirados sin que aparezcan efectos perjudiciales.

La quetiapina no sirve para el insomnio

En las personas de edad avanzada el insomnio es un síntoma frecuente. Para su tratamiento en nuestro país recurrimos con mucha facilidad a los fármacos hipnóticos.⁸ Tal como hemos comentado en otras ocasiones, el uso crónico de fármacos hipnóticos y ansiolíticos se asocia a incrementos del riesgo de caída y fractura y de neumonía, así como de demencia.⁹ También producen tolerancia, de manera que al cabo de tres o cuatro semanas no se diferencian de placebo. Estas limitaciones de los fármacos hipnosedantes han sido aprovechadas para promover ilegalmente la quetiapina a dosis baja para el tratamiento del insomnio en personas de edad avanzada, pese a que no está autorizada para esta indicación.¹⁰ **Como se indica en el Cuadro 2, no hay pruebas de**

su eficacia, a la vez que tiene efectos adversos frecuentes y potencialmente graves,¹¹⁻¹³ hasta el punto que, según la misma ficha técnica,¹⁴ **incrementa considerablemente la mortalidad (de 3,2% a 5,5%).**

Efectos metabólicos en los jóvenes

En los **menores de 18 años** sólo están autorizados **aripiprazol** y **paliperidona** (en esquizofrenia a partir de 15 años, y el primero también para episodios maníacos), **risperidona** (en trastornos de conducta a partir de 5 años) y **ziprasidona** (sólo en la manía bipolar, y no en la esquizofrenia). Sin embargo, se utilizan con frecuencia para el tratamiento de trastornos afectivos y conductuales, del TDAH y del autismo.

En una revisión sistemática Cochrane se incluyeron sólo 6 ensayos clínicos, de 6 a 12 semanas de duración; se concluyó que las pruebas sobre sus efectos en niños y adolescentes son escasas. Una nueva revisión sistemática, con 10 ensayos, no sacó conclusiones sobre eficacia, pero reveló que los efectos adversos metabólicos son particularmente frecuentes y notables.¹⁵ Por ejemplo,¹⁶ además de dislipemia, hiperglucemia, y a veces resistencia a la insulina y diabetes, 11 semanas de tratamiento con aripiprazol se siguen de un aumento de 4 kg, con risperidona de 5 kg, con quetiapina de 6 kg y con olanzapina de 8 kg. También son frecuentes la somnolencia, la sedación, los trastornos extrapiramidales y los endocrinos (hiperprolactinemia).¹⁷

En niños y adolescentes, 3 meses de tratamiento aumentan el peso en 4 a 8 kg de promedio

Cuadro 2. Quetiapina e insomnio.

La quetiapina es antagonista de varios receptores: 5HT1A, 5HT2, D1, D2, H1, adrenérgicos alfa 1 y alfa 2. Sin embargo, se desconoce su mecanismo de acción.

Tiene una t_{1/2} de 6-7 h en adultos jóvenes; la ficha técnica informa que en mayores de 65 años es más larga. Una búsqueda en PubMed no ha identificado ningún estudio farmacocinético en personas de edad avanzada.

En Cataluña la quetiapina es el neuroléptico utilizado con mayor frecuencia por las personas de edad avanzada. En 2015, 41.018 personas mayores de 70 años recibieron quetiapina. De estas, un 75% (30.857) recibió dosis bajas (comprimidos de 25 mg). (La DHD de la quetiapina es de 400 mg).

Eficacia en el insomnio

Se conocen dos ensayos clínicos sobre quetiapina en el tratamiento del insomnio:¹³

- Uno de fase II, en 14 voluntarios sanos que no sufrían insomnio, a dosis únicas de 0 (placebo), 25 y 100 mg. Se observaron efectos significativos en el tiempo dormido, la eficiencia del sueño, el período de latencia y la satisfacción con el sueño.
- Uno de quetiapina en dosis única diaria (25 mg), controlado con placebo, en 16 pacientes de 18 a 65 años de edad con insomnio primario. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las variables principales (tiempo total dormido, tiempo de latencia, alerta durante el día, satisfacción con el sueño).¹¹

Por lo tanto, **no hay pruebas de la eficacia de la quetiapina en el tratamiento del insomnio en personas de edad avanzada.**¹²

Efectos adversos

La mayoría de los efectos adversos de quetiapina han sido observados durante tratamientos con dosis de más de 125 mg. Dos de los 14 voluntarios sanos del ensayo en fase II se retiraron a causa de hipotensión ortostática.

La incidencia de efectos extrapiramidales no es más baja con dosis bajas. Al igual que los demás neurolépticos, la quetiapina produce acatisia (inquietud incontrolable).

En el ensayo CATIE-AD se compararon olanzapina (5,5 mg al día de media), quetiapina (56,5 mg al día), risperidona (1 mg) y placebo. Se retiró un 53% de los pacientes del grupo quetiapina por falta de eficacia (39% con olanzapina, 44% con risperidona y 70% con placebo). Esta diferencia motivó que los autores consideraran que la dosis de quetiapina era comparativamente baja. Sin embargo, la quetiapina produjo algún efecto adverso grave en un 18% de los pacientes (11-14% en los demás grupos). **La mortalidad fue de 3% con quetiapina (1% con risperidona y olanzapina; 2% con placebo).**

Mortalidad.- Según la ficha técnica, en los ensayos clínicos controlados con placebo la mortalidad por todas las causas fue de 5,5% con quetiapina y 3,2% con placebo (NNH=43,5). Esto implicaría, según los datos de consumo de CatSalut, unos centenares de muertes adicionales.

Hasta marzo de 2017, la quetiapina a dosis de 25 mg al día ha sido cuatro veces más cara que los hipnosedantes. Esto explica la presión para inducir su prescripción en situaciones injustificadas.

Promoción ilegal, consecuencias letales

A pesar de la falta de pruebas de eficacia y de su importante toxicidad, las compañías fabricantes promueven el uso de neurolépticos en indicaciones no autorizadas. Numerosos estudios han mostrado que también en otros países más de la mitad de los neurolépticos se utilizan en estas indicaciones no autorizadas.¹⁸⁻²² En EEUU, por ejemplo, se calcula que más de un 60% de las personas que reciben un neuroléptico no tiene ningún diagnóstico psiquiátrico registrado.^{23,24} En el Reino Unido, en atención primaria, más de la mitad de las personas que recibían un neuroléptico atípico (sobre todo quetiapina y olanzapina) no tenía un diagnóstico de psicosis o de trastorno bipolar.²⁵

En EEUU esta actividad ilegal ha sido objeto de repetidas multas y sanciones, a menudo del orden de miles de millones de dólares²⁶⁻³⁴ (véase el Cuadro 3). No nos consta

que en España o en Cataluña ninguna autoridad reguladora ni gestor sanitario haya tomado alguna medida para acabar con la promoción ilegal de los neurolépticos para indicaciones no autorizadas.

Neurolépticos de efecto prolongado por vía parenteral

Actualmente se dispone de seis neurolépticos de acción prolongada (véase la tabla 1). El principal argumento de su promoción comercial es que aumentan el cumplimiento del tratamiento.³⁵

No sabemos que en España o en Cataluña el regulador haya tomado alguna medida para acabar con la promoción ilegal de los neurolépticos

Sin embargo, las pruebas disponibles, a pesar de haber sido mayoritariamente producidas por las compañías fabricantes, no confirman esta supuesta ventaja. En una revisión sistemática de 212 ensayos clínicos, con 43.049 pacientes, sobre la tolerabilidad y la eficacia de 15 neurolépticos, **no se hallaron diferencias de eficacia entre las formulaciones orales y las parenterales.**³⁶ Se registraron diferencias de tolerabilidad, tanto en términos cuantitativos

como cualitativos, porque cada fármaco tiene un perfil específico de efectos adversos.³⁷

No se ha demostrado que la vía parenteral mejore el cumplimiento del tratamiento en comparación con la vía oral, ni que disminuya la tasa de recaídas. Los resultados de un metanálisis de ensayos clínicos sugieren que en conjunto, la prevención de las recaídas es similar entre los de larga duración y los orales; sin embargo, entre los de primera generación, la flufenacina de larga duración parece ser más eficaz que los de administración por vía oral.³⁸ Otros metanálisis tampoco han identificado diferencias entre neurolépticos convencionales y de larga duración en la incidencia de efectos adversos graves ni en la mortalidad.^{39,40}

Por lo tanto, los datos de eficacia y de seguridad de los neurolépticos inyectables de acción prolongada son tanto o más limitados que los relativos a los de administración por vía oral.^{41,42} Por otra parte, hay que tener en cuenta que el cumplimiento de la prescripción por parte del paciente depende de numerosos factores, y no sólo de la pauta de dosificación o la vía de administración.

Paliperidona de acción prolongada

La paliperidona no es un fármaco nuevo; es la 9-hidroxisisperidona, el principal metabolito activo de la risperidona. La comercialización de la paliperidona obedece a una estrategia empresarial para promover el cambio de prescripción de risperidona a paliperidona al caducar la patente de la primera. En 2007, justo cuando caducaba la patente de la risperidona, se autorizó la paliperidona oral (Invega®). Esta estrategia, por otra parte, es bien conocida y ha sido utilizada en los

últimos años con otros metabolitos (desloratadina) o algunos isómeros (esomeprazol, escitalopram, dexketoprofeno).⁴³

En 2011, cuando caducó la patente de la **risperidona depot** (Risperdal Consta®), se comercializó **paliperidona** de liberación prolongada por vía intramuscular (Xeplion®), de administración **mensual**. Recientemente se ha comercializado una formulación para administrar **cada tres meses** (Trevicta®).

No se han hallado diferencias de eficacia entre las formulaciones orales y las parenterales

Llama la atención la pobreza y la debilidad de los datos sobre Xeplion® y Trevicta®: los ensayos clínicos han sido mayoritariamente comparativos con placebo. Los comparativos con otros fármacos (risperidona) han sido de no inferioridad, y sus resultados son poco convincentes. En tres ensayos clínicos de no inferioridad comparativos con risperidona intramuscular de liberación prolongada, **la paliperidona no fue ni tan sólo no inferior a risperidona**.⁴⁴ En otro ensayo comparativo con haloperidol de liberación retardada (no comercializado en España), que duró 16 meses, no se hallaron diferencias en la tasa de fracaso terapéutico.⁴⁵

La paliperidona de acción prolongada parece más fácil de utilizar que la risperidona de liberación prolongada: se administra mensualmente y se suministra en jeringas precargadas que no necesitan especiales condiciones de conservación, a diferencia de la risperidona, que es de administración quincenal y requiere nevera. Sin embargo, un medicamento administrado mensualmente también puede tener inconvenientes: impide ajustar la dosis a corto plazo, y no se puede retirar el fármaco si aparece toxicidad. Las ventajas marginales de paliperidona sobre risperidona no justifican la notable diferencia de precios (véase la tabla 1).

Tabla 1. Neurolépticos de acción prolongada de administración parenteral comercializados en España.^a

Fármaco	Nombre comercial (año comercialización)	Dosis recomendada	Coste anual (€)
flufenacina	Modecate® (1974)	25 mg cada 2-4 semanas	18,7-77,2
zuclopentixol	Clopixol depot® (1995)	200-400 mg cada 2-4 semanas	214,7-429,5
risperidona	Risperdal Consta® (2003)	37,5 mg cada 2 semanas	4.484
olanzapina	Zypahera® (2010)	300-400 mg al mes o 300 mg cada 2 sem.	3.422-6.844
paliperidona	Xeplion® (2011)	75 mg al mes (dosis de mantenimiento)	4.808 ^b
	Trevicta® (2016)	175 a 525 mg cada 3 meses	2.375-5.376
aripiprazol	Abilify Maintena® (2014)	400 mg al mes	3.831

^a Aripiprazole intramuscular depot en el tractament de manteniment de l'esquizofrènia. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.

^b Coste anual el primer año. 4.226,4 € el segundo año.

Cuadro 3. Promoción ilegal de fármacos neurolépticos.

2007: BMS recibe una multa de 515 M\$ del Departamento de Justicia de EEUU, por, entre otras actividades delictivas, la promoción ilegal de Abilify® (aripiprazol) en niños y en pacientes con demencia. BMS afirmó en un comunicado “estar satisfecha... y orgullosa de su compromiso de realizar negocio con los más altos niveles de integridad en su misión de alargar y potenciar la vida humana”.²⁶

2008: Por un acuerdo extrajudicial, Lilly abona 62 M\$ para compensar demandas de 32 estados por promoción ilegal de Zyprexa® (olanzapina) para niños y para el tratamiento de la demencia, entre otras indicaciones no autorizadas.²⁷

2009: Lilly recibe multas y otras sanciones por valor de 1.420 M\$, por promoción ilegal de Zyprexa® para indicaciones no autorizadas.²⁸

2009: Johnson & Johnson recibe una multa de 2.000 M\$ por promoción ilegal de Risperdal® (risperidona) para indicaciones no aprobadas. Un juzgado del estado de Arkansas condenó a la misma compañía con una multa de más de 1.190 M\$ por ocultar los riesgos de este fármaco.²⁹

2009: Pfizer recibe multa de 2.300 M\$ por promoción ilegal de cuatro medicamentos, entre ellos Zeldox® (ziprasidona). El NYT comenta que el importe de la multa equivale al valor de la facturación de la compañía en EEUU durante tres semanas.³⁰

2009: Lilly recibe varias multas por valor de 1.400 M\$, por conducta criminal en la promoción de Zyprexa®.³¹

2010: AstraZeneca recibe una multa de 520.000 \$ en EEUU por promoción ilegal de Seroquel® (quetiapina), para el tratamiento de la agresividad, demencia, enfermedad de Alzheimer, tristeza, ansiedad, TDAH, trastorno bipolar, depresión, alteraciones del humor, síndrome de estrés postraumático e insomnio.³²

2011: Un juzgado de Carolina del Sur impone una multa de 327 M\$ a Johnson & Johnson por promoción ilegal de Risperdal®. En 2010 Louisiana y Texas le habían impuesto multas de 258 M\$ y 158 M\$, respectivamente, por compensación de lesiones causadas por risperidona.^{33,34}

2012: Janssen, filial de Johnson & Johnson, recibe una multa de 181 M\$ por promoción ilegal y engañosa de Risperdal® e Invega® (paliperidona) para indicaciones no autorizadas (demencia, esquizofrenia y trastorno bipolar en niños y adolescentes, depresión, ansiedad, TOC y síndrome de estrés postraumático). Janssen había establecido un sistema de incentivos salariales entre sus visitantes médicos para la promoción del uso en estas indicaciones no aprobadas.³⁴

Aripiprazol de liberación prolongada

El aripiprazol de acción prolongada (Abilify Maintena®) cuesta 3,5 veces más que el oral (Abilify®), sin que se haya demostrado ninguna ventaja comparativa. En un ensayo clínico de no inferioridad en 662 pacientes adultos no ingresados y estabilizados después de dos meses con aripiprazol oral (10 a 30 mg al día), no se identificaron ventajas del de acción prolongada sobre el oral. Al cabo de 26 semanas la tasa de recaída (la variable principal) fue similar en los dos grupos.⁴⁶ Los trastornos extrapiramidales fueron más frecuentes con aripiprazol inyectable (22%) que con el oral (12%), incluida la acatisia (11% y 7%, respectivamente).⁴⁷ El aripiprazol intramuscular fue causa de lesiones en el punto de inyección y dio lugar a leucopenia con mayor frecuencia. La EMA recomienda vigilar especialmente la aparición de efectos extrapiramidales, así como la neutropenia y el síndrome neuroléptico maligno.⁴⁸ También se recomienda determinar urea y electrolitos y hacer recuento sanguíneo completo y pruebas de función hepática a intervalos anuales.

No se han publicado otros ensayos comparativos con otros neurolépticos, ni orales ni depot. Por lo

tanto, con los datos actualmente disponibles no se puede concluir que el aripiprazol de liberación prolongada aporte alguna ventaja sobre las demás opciones.

Costes

La aparición de los nuevos neurolépticos a partir de los años noventa se ha acompañado de situaciones de **interrupción intermitente o definitiva del suministro** de varios neurolépticos antiguos, como **perfenacina, trifluperacina y pipotiicina**, que son de precio bajo. En estos años hemos recibido varias consultas que han puesto de manifiesto las consecuencias adversas de estas situaciones para los pacientes que recibían tratamiento con estos fármacos. Las interrupciones de suministro de fármacos neurolépticos tienen por objeto desplazar el consumo hacia los más nuevos, los cuales, sin ser mejores, son sensiblemente más caros que los antiguos. Por otra parte, la comercialización de versiones genéricas de olanzapina, risperidona, quetiapina y aripiprazol oral ha determinado una caída de los precios de estos medicamentos.

Sin ninguna ventaja de eficacia o de seguridad demostrada, los nuevos neurolépticos de acción

prolongada cuestan 50 veces más que la flufenacina de acción prolongada (véase la tabla 1). Los neurolépticos de acción prolongada administrados por vía parenteral son fármacos “yo también”, productos de una estrategia comercial que tiene por objeto eludir la competencia de los fármacos genéricos y alargar la exclusividad de patente sin ofrecer una innovación terapéutica.

Neurolépticos de acción prolongada. ¿Lugar en terapéutica?

Hay pacientes que, en un marco de toma de decisiones compartida, prefieren la vía parenteral a la oral, como forma menos intrusiva de recibir un tratamiento crónico. Además, hay que tener en cuenta que la vía parenteral no se ha mostrado más eficaz ni más segura que la vía oral. Para pacientes que no responden al tratamiento de manera satisfactoria, la vía parenteral también ha sido propuesta para comprobar si la falta de respuesta se debe a falta de adhesión del paciente al plan terapéutico.

Conclusiones

Todos los psicofármacos, y en particular los neurolépticos, empeoran considerablemente la función cognitiva de las personas mayores, sobre todo las que tienen demencia incipiente. Los neurolépticos incrementan la mortalidad y tienen otros efectos adversos graves. En las ocasiones en las que puede ser útil (por ej., episodios de agresión con delirio), el tratamiento deber ser breve, con las dosis más bajas posibles y con seguimiento clínico estrecho. **Su uso continuado empeora considerablemente la salud física y mental y reduce la esperanza de vida.** Es urgente modificar esta práctica, sobre todo en las residencias geriátricas. Los neurolépticos no son ni pueden ser un sustituto de una atención clínica adecuada de las personas mayores, frágiles y con función cognitiva limitada.

La quetiapina no tiene eficacia demostrada en el insomnio y además puede producir efectos

adversos frecuentes y graves. No está autorizada para esta indicación.

En **menores de 18 años** los neurolépticos tienen indicaciones autorizadas muy escasas. Actualmente el consumo en este grupo crece de manera considerable, en parte como consecuencia de las redefiniciones abusivas de los diagnósticos de enfermedad mental en el DSM V.

En España y en Cataluña los neurolépticos **son fuertemente promovidos para ser usados en indicaciones no autorizadas.** Así como en otros países esta práctica industrial ha sido objeto de multas mil millonarias, no sabemos que en nuestra casa ninguna autoridad estatal o autonómica haya hecho nada para impedirlo.

En términos generales **no hay motivos para preferir los neurolépticos de acción prolongada** a los de administración oral: no son más eficaces en el tratamiento de un episodio psicótico, no tienen más efecto preventivo de recaídas, incrementan la mortalidad en el mismo grado que los de administración oral, y la incidencia y gravedad de los efectos adversos no es diferente.

En particular, **la paliperidona tiene una eficacia dudosa.** El **aripiprazol** de acción prolongada **no es más eficaz que los neurolépticos de administración oral**, y da lugar a una incidencia particularmente elevada de efectos extrapiramidales (incluida la discinesia).

Algunos pacientes pueden expresar una preferencia por un neuroléptico de acción prolongada. En estos casos, hay que informar que la contrapartida de la comodidad de no tener que tomar medicación diariamente es la imposibilidad de retirar el fármaco si aparecen efectos adversos. Sin embargo, nos preguntamos si la voluntad de simplificar el tratamiento es real, y en concreto si los pacientes que reciben neurolépticos de acción prolongada por vía parenteral no reciben ningún otro neuroléptico ni psicofármaco. Nos tememos que no.

Bibliografía

1. Jeste DV, Maglione JE. J Comp Eff Res 2013; 2: 355-58.
2. Anónimo. Febrero de 2017. Disponible en: <http://medicaments.gencat.cat/sites/medicaments/ca/professionals/seguretat/fitxes-seguretat/Riscos-associats-a-lus-simultani-de-diversos-psicofarmacs-en-gent-gran-ii-febrer-17/> [último acceso, febrero de 2017].
3. Ballard C Waite J. Cochrane Database Syst Rev 2006; 1: CD003476.
4. Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttrop M, et al. JAMA 2011; 306: 1359-69.
5. Wolkowitz OM, Pickar D. Am J Psychiatry 1991; 148: 714-26.
6. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, et al. Lancet Neurol 2009; 8: 151-57.
7. NICE. Disponible en: <https://www.evidence.nhs.uk/document?ci=http://arms.evidence.nhs.uk/resources/Hub/1010800> [último acceso, febrero de 2017].
8. Anónimo. TerapICS 2014; 8. Disponible en: http://www.ics.gencat.cat/butlleti_medicaments/public/view.php?ID=21 [último acceso, febrero de 2017].
9. Anónimo. Butlletí Groc 2012; 25: 13-16.
10. AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/>

- ft/70168/FT_70168.pdf [último acceso, febrero de 2017].
11. Tassniyom K, Paholpak S, Tassniyom S, Kiewyoo J. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 729-34.
 12. Thompson W, Quay TA, Rojas-Fernandez C, Farrell B, Bjerre LM. *Sleep Med* 2016; 22: 13-17.
 13. Anónimo. Therapeutics Initiative. Therapeutics Letter 79, septiembre-diciembre 2010. Disponible en: http://www.ti.ubc.ca/sites/ti.ubc.ca/files/79_0.pdf [último acceso, febrero de 2017].
 14. Anónimo. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Referrals_document/Seroquel_Seroquel__XR_30/WC500167535.pdf [último acceso, febrero de 2017].
 15. Anónimo. Therapeutics Initiative 2009; 74: 1-2.
 16. Correll CU, Manu P, Olshansky V, Napolitano B, Kane JM, Malhotra AK. *JAMA* 2009; 302: 1765-73.
 17. Anónimo. Butll Farmacovigilància Catalunya 2016; 14: 5-7.
 18. Monasterio E, McKean A. *N Z Med J* 2011; 124: 24-29.
 19. Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A. *NEJM* 2012; 367: 1279-81.
 20. Kuehn BM. *JAMA* 2012; 308: 1198.
 21. Maglione M, Ruelaz Maher A, Hu J, Wang Z, et al. Agency for Healthcare Research and Quality. Septiembre 2011. Disponible en: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm [último acceso, febrero de 2017].
 22. Pringsheim T, Gardner DM. *CMAJ Open* 2014; 2: E225-32.
 23. Kuehn BM. *JAMA* 2010; 303: 1582-84.
 24. Rubin R. *JAMA* 2015; 313: 1409.
 25. Marston L, Nazareth I, Petersen I, Osborn DPJ. *BMJ Open* 2015; 4: 1-11.
 26. Tanne JH. *BMJ* 2007; 335: 742-44.
 27. Faigen N. *Scrip* 2008; 3405/06: 32.
 28. Kmietowicz Z. *BMJ* 2009; 38: 191.
 29. Anónimo. *DIA Daily* 2012; 3 de julio: 1.
 30. Tanne JH. *BMJ* 2009; 339: 591.
 31. Anónimo. *DIA Daily* 2012; 12 de abril: 1.
 32. Tanne JH. *BMJ* 2010; 340: 999.
 33. Tanne JH. *BMJ* 2012; 345: 2.
 34. Anónimo. *DIA Daily* 2012; 31 de agosto: 1.
 35. Anónimo. *Drug Ther Bull* 2012; 50: 102-05.
 36. Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM, et al. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1649-61.
 37. Anónimo. *Butll Groc* 2002; 15: 1-4.
 38. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, et al. *Schizophr Bull* 2014; 40: 192-213.
 39. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. *Schizophr Bull* 2016; 42: 1438-45.
 40. Misawa F, Kishimoto T, Hagi K, Kane JM, Correll CU. *Schizophr Res* 2016; 176: 220-30.
 41. Spielmans GI, Kirsch I. *Ann Rev Clin Psychol* 2014; 214: 741-66.
 42. El rincón de Sísifo. Julio 2013. Disponible en: <https://elrincondesifo.es/2013/07/11/lancet-eficacia-y-tolerabilidad-comparada-de-15-antipsicoticos/#more-6094> [último acceso, febrero de 2017].
 43. Anónimo. *Butll Groc* 2007; 20: 1-4.
 44. Anónimo. *Rev Prescrire* 2012; 32: 411.
 45. McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM, et al. *JAMA* 2014; 311: 1978-86.
 46. Fleischhacker WW, Sanchez R, Perry PP, et al. *Br J Psychiatry* 2014; 205: 135-44.
 47. Anónimo. *Rev Prescrire* 2015; 35: 252.
 48. Cevime. 223, 2015: 1-2. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medicamento/es_nme/adjuntos/ARIPIPRAZOL_INTRAMUSCULAR_DEPOT_FITXA.pdf [último acceso, febrero de 2017].

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció M Bosch, I Danés, R Llop.

Comitè editorial A Agustí, C Asensio, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, D Rodríguez, X Vidal.

Maquetació C Figuerola

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 489 41 05. www.icf.uab.es. La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1922 - Depósito legal: B-20.962-88

Las peticiones de suscripción deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia.



Centro Colaborador de la OMS
para la Investigación y la Formación
en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqueu-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.