

¿Son tan malos los psicofarmacos?: Reflexiones desde la práctica psiquiátrica

Luis Pacheco (1)*, Juan Medrano (1)**, M^a José Zardoya (2)***,
Teresa Conget (4)*, Ariane Arroita (3)*, Lucía Pérez-Cabeza (3)*,
Angel Segura (1)*, Laura Uriarte (1)*, Mainer Prieto (1)*, María Aragüés (1)****,
María Etxebeste (1)*, Pablo Malo (1)* y Enrique Aragüés (1)*.

* CSM de Bombero Echaniz, Red de Salud Mental de Bizkaia. Bilbao. Osakidetza.

** Servicios Extrahospitalarios de Salud Mental de Álava. Vitoria. Osakidetza.

*** S^o de Farmacia, Hospital Psiquiátrico de Zamudio. RSM de Bizkaia. Osakidetza.

**** S^o de Psiquiatría. Hospital 12 de Octubre. Madrid. Servicio Madrileño de Salud.

(1) Psiquiatra; (2) Farmacéutica; (3) MIR-Psiquiatría; (4) ATS Psiquiátrica.

Resumen: La reciente publicación de un artículo sobre la relación entre el uso de anti-depresivos y el desarrollo posterior de diabetes, junto a los innumerables trabajos sobre los supuestos efectos secundarios de diversos psicofármacos publicados en los últimos años, ha llevado a los autores a plantearse una serie de reflexiones sobre el uso de los mismos y su potencial implicación en el desarrollo de patologías iatrogénicas.

Palabras clave: *antidepresivos y diabetes, efectos secundarios de los psicotropos, daño orgánico y psicotropos.*

Summary: The recent publication of an article on the relationship between antidepressant use and the subsequent development of diabetes, along with countless works on the alleged side effects of various psychotropic drugs published in recent years, has led the authors to consider a series of reflections on their use, and their potential involvement in the development of iatrogenic diseases.

Key words: *antidepressant and diabetes, side effects of psychotropic drugs, organic damage and psychotropic drugs.*



Introducción

En los últimos años venimos asistiendo, quizás de una manera un tanto pasiva por parte de los psiquiatras, a una especie de “demonización” de los psicofármacos, respecto a los cuales se están publicando cada vez más artículos sobre los “posibles” -que no siempre “probables”- efectos secundarios los mismos. Esto provoca, lógicamente, una cierta alarma entre los profesionales sanitarios aunque la misma es mucho más acentuada en la población general y especialistas no psiquiatras, máxime si las noticias al respecto se publican en la prensa no especializada.

Pero la cuestión no es, obviamente, que los psicofármacos estén relacionados con efectos secundarios. Todos los fármacos -psicofármacos y no psicofármacos- lo están.

Sin entrar en los innumerables problemas metodológicos de muchos de estos artículos, que hacen en ocasiones cuestionarse sus resultados, resulta llamativa en los últimos años la proliferación de los denominados “metaanálisis”, que con el fin de reunir un número muy amplio de sujetos, intentan homogeneizar trabajos -y lo que es peor, poblaciones y resultados de los mismos-, muchos de los cuales ya tienen serios problemas de validez interna por sí mismos, con lo cual en innumerables ocasiones se mezclan “churras” y “merinas” a la hora de vender las ovejas. Y esto es especialmente curioso en una época en la que -afortunadamente- los clínicos “de a pie” ponen ya en tela de juicio, sin ningún complejo, la aplicación práctica de los ensayos clínicos realizados en poblaciones seleccionadas con rígidos criterios de inclusión/exclusión, cuyos resultados resultan luego irrelevantes, en muchas ocasiones, a la hora de evaluar la efectividad de esos fármacos en la población psiquiátrica tratada en las consultas diarias.

También resultaría mucho más interesante que el mayor riesgo de efectos secundarios de un fármaco concreto se explique, por ejemplo, en términos “absolutos” y no en términos “relati-

vos”, ya que una cosa es que el resultado de un riesgo o efecto secundario de un fármaco sea “estadísticamente significativo” y otra que esto tenga una “significativa” relevancia clínica. Por ejemplo, hoy en día se sabe que el uso de litio en el primer trimestre del embarazo aumenta la malformación de Ebstein entre 10-20 veces respecto a la no exposición al fármaco. Puesto que en términos absolutos en ausencia de litio el riesgo es del 0,005% (1 caso por cada 20.000 nacidos vivos), el fármaco afectará al 0,1-0,05% de los niños expuestos (es decir, entre 1 de cada 1000-2000 casos) (1). Así pues, según se exprese el riesgo -absoluto o relativo- se puede generar mayor o menor alarma en la población. Es decir, es muy diferente afirmar que los hijos de las embarazadas que toman litio en el primer trimestre tienen un riesgo de 10 a 20 veces superior de la malformación, que afirmar que se verá afectado 1 de cada 1000-2000 casos expuestos, lo cuál puede ser asumible, dado el riesgo de recaída del trastorno bipolar si se deja la medicación, cifrado en torno al 70%.

No es el único caso en Psiquiatría en que la presentación del riesgo en términos absolutos o relativos transmite una impresión diferente. Cuando se introdujo el visado para antipsicóticos atípicos en mayores de 75 años se informó que en un ensayo clínico, uno de los productos implicados triplicaba el riesgo (términos relativos) de accidente cerebrovascular en comparación con el placebo. Sin embargo, si se acudía a los datos crudos y absolutos, la proporción de pacientes afectados era el 1,3%, frente al 0,4% de placebo. Aunque, efectivamente, esto supone triplicar el riesgo del placebo, el aumento del riesgo en términos absolutos no llega al 1%.

Además, a la hora de valorar la relación causa/efecto de un fármaco, respecto a los secundarismos, hay que ser extremadamente prudentes, ya que no son pocos los ejemplos en Medicina en los que durante mucho tiempo se atribuyó un secundarismo a un fármaco o sustancia -o por el contrario, se negó la relación del fármaco con el mismo- y años después ha habido que rectificar (piénsese, por

ejemplo, en todas las relaciones causales atribuidas durante años a ciertos alimentos y el aumento del colesterol plasmático). Como dicen algunos autores (2) "...el hecho de cruzar una barrera invisible, que separa lo que uno cree y lo convierte en lo que uno sabe, puede tener implicaciones que, en su momento, se nos escapan...". Ya que existen muy pocas situaciones en las que se pueda demostrar, de un modo científicamente válido y de manera inequívoca, la relación causa-efecto entre un medicamento y un efecto secundario, lo más lógico es interpretar con prudencia los resultados, situándose en un intermedio entre los extremos de la negación de cualquier relación o la incondicional de la misma. Esto es especialmente importante si se tiene en cuenta que esas supuestas implicaciones podrían tener, además, repercusiones legales importantes para los prescriptores. No se trata de que los psiquiatras se asusten a la hora de prescribir psicofármacos porque entonces podríamos caer en la prescripción defensiva de dosis más bajas o durante menos tiempo del debido, o incluso de fármacos más inocuos aunque no fueran los más oportunos para el proceso que tratemos. Lo más lógico sería un seguimiento estrecho para vigilar si aparecen secundarismos y, sobre todo, tener en cuenta las muchas otras circunstancias y factores de riesgo que pueden estar presentes en el desarrollo de una enfermedad presuntamente desencadenada por los fármacos, como por ejemplo, la diabetes (3).

En relación a lo que estamos diciendo, Skrabanek y Mc Cormick señalan, en su ya revolucionario trabajo (4) que cuando existe una relación entre dos cosas o sucesos A y B, esta relación puede expresarse de cuatro formas distintas:

1. A es causa de B (Causa).
2. B es causa de A (Consecuencia).
3. A y B comparten una causa común (Colateral).
4. A y B están asociados por azar (Coincidencia).

Para estos autores, nuestra necesidad de comprender, explicar y tratar las enfermedades, nos hace caer en la tentación de atribuir causalidad a lo que puede no ser sino asociación, y esto motiva algunos de los más importantes errores cometidos en Medicina.

En paralelo, lo que habría que valorar también es el riesgo de no tratar la enfermedad mental, frente al riesgo de tratarla con determinados psicofármacos. Es decir, qué puede pasar si se deja una enfermedad mental grave a su libre evolución. A este respecto y para mostrar un ejemplo, señalamos las siguientes consecuencias descritas en algunas de las enfermedades mentales graves dejadas a su libre evolución (5):

- *De las Psicosis en general:* Deterioro progresivo del paciente, severa distorsión familiar, divorcio, repercusiones negativas en la educación de los hijos, consumo de sustancias tóxicas, problemas legales, problemas económicos, suicidio y homicidio.
- *De las Psicosis Puerperales:* Infanticidio y suicidio.
- *De la Depresión Mayor:* Empeoramiento del paciente, severa distorsión familiar, divorcio, repercusiones negativas en la educación de los hijos, consumo de sustancias tóxicas, problemas laborales, problemas económicos y suicidio.
- *Del Síndrome Maniforme:* Empeoramiento del paciente, severa distorsión familiar, divorcio, repercusiones negativas en la educación de los hijos, consumo de sustancias tóxicas, problemas laborales, problemas legales, problemas económicos y conductas impulsivas de gran riesgo vital.

Por tanto, habrá que considerar siempre cuál sería la relación "riesgo/beneficio" de tratar la enfermedad con psicofármacos, frente a no tratarla, y no pensar solo en los posibles efectos secundarios ligados a los psicofármacos, exactamente igual que cuando nos planteamos cómo abordar cualquier enfermedad grave de carácter no psiquiátrico.



Algunos efectos secundarios con los que se ha asociado a los psicofarmacos

Antidepresivos

• **Diabetes:**

La reciente publicación de un artículo en el American Journal of Psychiatry (6) sobre el riesgo aumentado de padecer diabetes al usar antidepresivos - y que mereció para la revista la consideración de su publicación online previa -, fue lo que motivó inicialmente la redacción de este trabajo. Contra sus resultados ya se ha argumentado que no todos los antidepresivos dan lugar a los mismos secundarismos y varias moléculas (fluoxetina, citalopram y sertralina) no se relacionan con el desarrollo de diabetes (7). De hecho, cabe recordar que se advirtió al principio del uso de la fluoxetina sobre sus posibles efectos hipoglucémico y de disminución del peso. En nuestro país el artículo también ha merecido una editorial especializada (3) y otro trabajo previo (8) cuestiona la asociación, al considerar que algunos antidepresivos podrían no ser más que un marcador “de riesgo” de diabetes, por su efecto favorable - por ejemplo - sobre la ganancia de peso, la cual a su vez es un factor de riesgo en el desarrollo de la diabetes. Los mismos autores también critican la metodología de trabajos previos sobre esta cuestión (9,10), dejando entrever que la relación causa-efecto entre antidepresivos y diabetes está aún lejos de demostrarse, a pesar de su mayor asociación estadística, en tanto no se controlen todos los factores intervinientes en el desarrollo de la enfermedad (herencia genética, sobrepeso, sedentarismo, tabaquismo, dieta inadecuada, etc.).

• **Riesgo de suicidio:**

Este es otro de temas polémicos que provoca cierta alerta a los profesionales de la Psiquiatría y que por sí solo justificaría el presente trabajo. Como consecuencia de las primeras investigaciones sobre el tema, la British Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency sugirió, en 2003, el cese del uso de

antidepresivos - salvo fluoxetina - en niños menores de 18 años, y en 2004 la FDA americana aconsejó restringir y vigilar el uso de antidepresivos en pacientes adultos, ante la posibilidad de una intensificación de los síntomas depresivos y la ideación suicida. Curiosamente, la mayor parte de los estudios en los que se basó la FDA tenían menos de 12 semanas, por lo que no parece muy razonable evaluar en tan corto plazo el impacto del tratamiento (11). En síntesis, parece que el uso de ciertos antidepresivos, puede provocar un aumento del riesgo de suicidio en los pacientes depresivos, especialmente al comienzo del tratamiento. Dicho así - y de esta manera se publicó en ocasiones en la prensa no especializada - lo lógico es pensar que resulta preferible no tratar la depresión con antidepresivos. Pero también es evidente que la tasa de suicidios en pacientes depresivos se redujo notablemente desde la introducción de los antidepresivos como norma de tratamiento, lo cual resultaría una incongruencia respecto al “maligno” papel de los antidepresivos en el suicidio (11). Además, los psiquiatras experimentados saben que en cualquier proceso depresivo grave, las primeras dos o tres semanas representan un período de mayor riesgo suicida, no por el papel directo de los antidepresivos, sino por el predominio de la mejoría psicomotriz del cuadro, en disonancia con la mejoría psíquica del proceso depresivo, lo cual puede favorecer el *acting* suicida.

Los antiepilépticos, que en su mayor parte son de frecuente uso psiquiátrico, aunque se empleen más en la epilepsia o en los síndromes dolorosos, también han sido relacionados con un riesgo de suicidio. A este respecto, la FDA (12,13) revisó 199 estudios publicados entre 2005 y 2008, que comparaban 11 de estos fármacos con placebos y encontró que los pacientes que tomaban los fármacos tenían alrededor del doble de riesgo de conducta suicida en comparación con los pacientes que tomaban los placebos. Señala la FDA que “...de hecho, de los casi 44.000 pacientes de los estudios, cuatro personas de las que tomaban fármacos antiepilépticos se suicidaron, mientras que ninguna de las que toma-

ban los placebos lo hicieron...” (13). Sorprenden las conclusiones de la FDA y nuevamente tenemos que referirnos -en el mejor de los casos- a los conceptos de riesgo “absoluto” y riesgo “relativo”. Y eso, dando por válido, a priori, el metaanálisis de la FDA, porque como ya hemos señalado anteriormente esta asociación puede ser mera coincidencia. Quizá la FDA debería plantarse -entre otras cosas- que esos cuatro pacientes fallecidos pudieran padecer un severo episodio depresivo u otros trastornos psiquiátricos, que son situaciones mucho más relacionadas con el suicidio que los propios antiepilépticos.

Solo para reflexionar sobre lo ridículo -a veces- de las decisiones de las autoridades sanitarias, cabe señalar que en los EE.UU., la FDA ha ordenado poner el aviso de riesgo suicida en dos benzodiazepinas (BZD) -clorazepato dipotásico y clonazepam- aprobados allí como antiepilépticos (14). En nuestro país, este último solamente está también aprobado como antiepiléptico y no como ansiolítico, aunque numerosas guías clínicas avalan su uso ansiolítico/antipánico/antimaníaco. Sin embargo, el clorazepato no está autorizado en España como antiepiléptico (¿Por qué habrá tantas discrepancias entre la FDA y la EMEA, a la hora de aprobar las indicaciones psiquiátricas de un fármaco? ¿Serán muy distintas las opiniones de los expertos que asesoran a ambas? ¿Tienen alguna relevancia los intereses comerciales de la industria farmacéutica?). No creemos que ningún clínico medianamente formado piense que el clorazepato incrementa el riesgo de suicidio. Es más, la mayoría lo podríamos prescribir en una situación de riesgo, precisamente para minimizarlo, dado su efecto ansiolítico. ¿No será que la FDA ha puesto dicha etiqueta a todos los antiepilépticos solo por el hecho de estar autorizados como antiepilépticos, sin discernir entre ellos y estimando sin prueba alguna que el riesgo de suicidio es un efecto de grupo?

También la vareniclina, de reciente aparición en el mercado español y aprobada para la deshabitación tabáquica, ha sido relacionada con ideas de suicidio (15), si bien en este caso,

la propia Agencia Europea del Medicamento advierte que es difícil determinar si este fenómeno se debe al medicamento, a la abstinencia de tabaco, o a ambas cosas, dado que dejar de fumar -especialmente en pacientes con sintomatología psiquiátrica previa- se puede asociar con síntomas depresivos que pueden incluir ideación suicida. Un reciente estudio, en cualquier caso, cuestiona que el producto se asocie a ideación suicida (16).

• *Disfunción sexual:*

Aunque la disfunción sexual inducida por antidepressivos ha sido clásicamente infravalorada en la práctica psiquiátrica, hoy en día es mucho mejor conocida, así como las pautas de actuación cuando se presenta, que permiten actuar al respecto de una manera mucho más adecuada. También se sabe que dicha disfunción no provoca secuelas permanentes, y disminuye o desaparece al bajar la dosis del antidepressivo o lo retirarlo. Incluso, hoy en día están ya bastante identificadas las moléculas antidepressivas que no provocan disfunción (17). Y rizando el rizo, el último de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) introducido en el mercado se orienta al tratamiento de la eyaculación precoz, aprovechando y depurando la acción del grupo sobre la función sexual (18). A pesar de todo, es recomendable que para evitar equívocos se evalúe la función sexual antes de la instauración de un antidepressivo, para identificar si los pacientes, sobre todo mujeres, padecen previamente una disfunción.

• *Síndrome de Discontinuación:*

La discontinuación que se produce al disminuir la dosis de ciertos antidepressivos comenzó describirse hacia 1983, pero se hizo mucho más popular en literatura científica en la década de los noventa, a raíz del uso generalizado de ISRS. Más común con paroxetina y venlafaxina, inicialmente desató la polémica sobre si se trataba de un nuevo síndrome de abstinencia, sugestivo de una supuesta “dependencia”, que implicaría a su vez un nuevo proble-



ma atribuible a los antidepresivos. El concepto de “dependencia” ya está superado, y existen numerosos argumentos que avalan que los antidepresivos no la producen. Además es difícil que el síndrome de discontinuación, aparezca si en la retirada se usan, cuando sea posible, formulaciones que permitan una lenta disminución del producto, como puedan ser las gotas orales (19).

Antipsicóticos

• *Síndrome Metabólico*

El “síndrome metabólico” fue descrito en 1988 para englobar una serie de alteraciones metabólicas ligadas a la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial, el sobrepeso y la dislipemia. Progresivamente se han ido estableciendo unos criterios que han llevado a diferentes asociaciones médicas a establecer unas guías de uso en el seguimiento del mismo. En nuestro país, dada la mayor asociación estadística de este síndrome con los pacientes esquizofrénicos, diversas sociedades científicas han consensuado unos protocolos al respecto (20,21).

Sin embargo, y retomando lo expuesto anteriormente en cuanto a la asociación de dos factores y la prudencia para interpretarla como “causa-efecto”, hay que señalar que aunque la prevalencia de obesidad y diabetes en los pacientes esquizofrénicos o bipolares es hasta dos veces superior a la de la población general, aparece también aumentada en pacientes nunca tratados con antipsicóticos y - lo que es más importante -, se conocía ya mucho antes de la introducción de los antipsicóticos en la farmacopea (22,23).

En nuestro país, Montejo y cols. (23) señalan al respecto que la conclusión más prudente, a la luz de los conocimientos actuales sería la siguiente: Los pacientes esquizofrénicos tienen un riesgo mayor que la población general de padecer diabetes; el tratamiento con antipsicóticos aumenta ese riesgo; ese riesgo es mayor con el uso de antipsicóticos atípicos

que típicos y el aripiprazol y la ziprasidona no han mostrado, por ahora, que estén implicados en el aumento del riesgo.

Evidentemente, en la producción de los factores ligados a la aparición del síndrome metabólico en pacientes esquizofrénicos influyen numerosos factores, que deberían ser estrictamente controlados como variables en los análisis estadísticos que muestren la relación entre los mismos y la esquizofrenia, antes de concluir que la relación causa-efecto es inequívoca. Nos referimos, por ejemplo, al consumo de tabaco, el sedentarismo, los malos hábitos dietéticos, el estrés crónico, la menor frecuencia de cuidados médicos, los antecedentes familiares de dislipemias e hipertensión arterial, la obesidad, etc.

Finalmente, cabe considerar que si hasta ahora los clínicos defendemos que los antipsicóticos atípicos han demostrado ventajas para los pacientes respecto a los “clásicos”, habrá que ser consecuentes con ello y no obviar su prescripción, sino controlar los riesgos. Merece la pena recordar como ejemplo que la clozapina –que es precisamente el antipsicótico con mayor riesgo metabólico– es también el antipsicótico de referencia en las psicosis resistentes (22).

• *Cardiotoxicidad*

Aunque las primeras observaciones sobre la posible cardiotoxicidad de la tioridazina (autorizada en España desde 1959), se remontan a 1963, en 1995 se publicó un trabajo (24) que mostraba que era el neuroléptico con más efectos cardiotóxicos (arritmias, taquicardias, prolongación del QTc, etc.) en sobredosis. Sin embargo, hubo que esperar hasta el año 2000 para que la FDA americana impusiera una serie de restricciones y recomendaciones en su uso, tomando como base la evidencia de que el fármaco podía aumentar la duración del intervalo QTc, con las implicaciones clínicas que ello suponía. Finalmente, el fármaco fue retirado en 2005 en la mayor parte del mundo. Sorprende el retraso de la FDA en descubrir la severa capa-

cidad arritmogénica del fármaco. Tal vez durante muchos años los psiquiatras hayan estado usando un fármaco peligroso con mucha ligereza (entre 1976 y 1985 fue el neuroléptico más prescrito en determinados ámbitos clínicos de los EE.UU.), a pesar de las publicaciones ya existentes, pero puesto que se ha tardado casi cuarenta años en constatar lo supuestamente peligroso que era, también podemos preguntarnos si es realmente casual que la divulgación del riesgo cardiotoxico de la tioridazina coincidiera con la progresiva aparición de los nuevos antipsicóticos, a cuya implantación favoreció (24). Posteriormente, se ha apuntado que otros antipsicóticos son cardiotoxicos. Por ejemplo, el sertindol autorizado en España en 1997 para el tratamiento de la esquizofrenia, fue retirado del mercado a finales de 1998, por provocar una prolongación dosis-dependiente del intervalo QTc superior a 500 ms. en aproximadamente un 3-4% de los pacientes expuestos. Este fenómeno ya se había detectado en los estudios precomercialización, con lo que cabe preguntarse entonces que parámetros siguen las autoridades sanitarias a la hora de aprobar un fármaco. Años después, la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos - EMEA- reevaluó positivamente este fármaco, y a finales de 2005 aprobó su reintroducción en la Unión Europea, con unas condiciones especiales de aplicación, tanto previas, como posteriores al uso del fármaco, exhaustivamente detalladas en la ficha técnica del producto (25).

¿Es por tanto muy malo el sertindol, o simplemente debe usarse con unas condiciones concretas, como sucede con gran parte de los fármacos? Creemos que nadie aceptaría la retirada del mercado, por ejemplo del litio, por el hecho de que sea potencialmente mortal en sobredosis -que lo es-, sino que todo el mundo está de acuerdo en hacer litemias periódicas para evaluar las dosis del fármaco.

• **Accidente cerebrovascular en demencias:**

Tras las primeras noticias sobre este tema, muchos médicos comenzaron a tomar conciencia del daño que se podía hacer a la prác-

tica médica cotidiana con la divulgación de noticias no suficientemente contrastadas, las cuales primero surgían en un contexto especializado, pero al poco tiempo se hacía eco de las mismas la prensa no especializada, provocando la lógica alarma en la población general. La polémica cuestión de la asociación del uso de antipsicóticos atípicos con la aparición de accidentes cerebrovasculares en pacientes con demencias con provocó en España que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (25) impusiese, en 2004, el conocido ya como “Visado para antipsicóticos”, que -en la práctica y con su desarrollo posterior- supone una fiscalización administrativa del uso clínico de los mismos en personas sin demencia, mayores de 75 años. El Ministerio correspondiente hizo caso omiso a las recomendaciones que entonces le fueron sugeridas por diversas sociedades de profesionales y pacientes, entre las que se incluían, por ejemplo, la Asociación Española de Neuropsiquiatría, la Confederación Española de Agrupaciones de Familiares y Personas con Enfermedad Mental, la Sociedad Española de Psiquiatría y la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica (26). Sin embargo, un ejemplo curioso del “visado”, fue que -en aras de un supuesto beneficio clínico para los pacientes- no se obligó al mismo para la prescripción de tioridazina en pacientes psicóticos, un antipsicótico cuya cardiotoxicidad estaba contrastada desde 1998.

Con el paso del tiempo han ido apareciendo diversos trabajos que cuestionan la mayor asociación de los atípicos, - respecto a los típicos -, en los accidentes cerebrovasculares de pacientes con demencia, pero ello no ha servido para que las autoridades sanitarias rectifiquen su postura. Puesto que, además, el visado no deja de ser un problema añadido en la práctica psiquiátrica tanto para los médicos como para los pacientes, dio la impresión de que el visado estaba motivado, mucho más, por una cuestión económica que clínica, y de que en la imposición del Ministerio subyacía subliminalmente la intención de volver a generalizar el uso de los antipsicóticos típicos



u otros psicofármacos en la demencia y –por extensión– en el resto de enfermedades psicóticas, a pesar de la notable mayor presencia de efectos secundarios de los típicos, respecto a los atípicos (27,28). Estas sospechas, que tal vez parezcan exageradas, se habrían disipado si el Ministerio hubiera aprovechado en la nota de la AEMPS el aumento de la mortalidad observado en pacientes con demencia tratados con antipsicóticos clásicos, para instaurar un visado similar para este grupo. Un visado que hubiera sido especialmente lógico teniendo en cuenta que el documento concluía que *“los datos disponibles hasta la fecha no muestran diferencias entre los antipsicóticos clásicos y los atípicos en relación a los trastornos del ritmo o los trastornos isquémicos cerebrales”* (29).

• *Discrasias sanguíneas*

La clozapina, registrado en 1975, es el primer antipsicótico atípico de que se dispuso en España. Se había comercializado por primera vez en 1962 en Suiza y posteriormente en 34 países más. En 1972 se encontraban en tratamiento 2900 pacientes, y únicamente se habían recogido 4 casos de agranulocitosis, con una sola muerte, lo que supone una incidencia similar a otros neurolépticos. En 1975 se comunicaron en Finlandia 16 casos de agranulocitosis, con 8 muertes (30), en lo que se denominó la “epidemia finlandesa”. Con notorio retraso, esto condujo en 1988 a la retirada del fármaco, que se reintrodujo en 1993 en España como medicamento de especial control médico (31). Así, solo puede ser prescrito por especialistas en Psiquiatría y los pacientes deben ser sometidos a controles hematólogicos semanales -con una pauta de actuación perfectamente estandarizada- durante las 18 primeras semanas (período de mayor riesgo) y posteriormente mensuales de manera indefinida, al margen de que el paciente debe haberse mostrado refractario previamente al uso de dos antipsicóticos.

Con estas medidas se han conseguido, básicamente, dos cosas:

- Que la clozapina se haya convertido en el fármaco de referencia, actualmente, para el tratamiento de la esquizofrenia resistente y los trastornos psicóticos severos (31), (al margen del muy inferior número de discinesias que produce, comparada con los antipsicóticos clásicos), a pesar de últimamente se relaciona al producto con un posible riesgo de miocarditis (32).
- Que la incidencia de agranulocitosis en diferentes países, observada en los primeros ensayos clínicos entre el 1%-2%, haya disminuido al 0,38%-0,74% (31).

Esto corrobora, como ya hemos señalado, que ante la presencia de un secundarismo, por grave que sea, no hay que retirar necesariamente al fármaco del mercado y menos aún si resulta ser el medicamento más eficaz del que se dispone para una enfermedad concreta, sino establecer los mecanismos de vigilancia y control de dichos efectos secundarios.

Queda por responder una interesante cuestión que se planteaba Hippius, ya en 1989 y que hoy cobra mucha más actualidad: “...si el número de accidentes con el uso de clozapina puede ser reducido a un mínimo, es muy importante preguntarse: ¿podemos justificar entonces una incidencia del 10%-20% de casos de discinesia tardía en pacientes tratados con neurolépticos clásicos?...”. Al decir de Álamo y cols. (30), el propio Hippius responde rotundamente “no”.

• *Eutimizantes*

Afortunadamente, no se han descrito -al menos últimamente- problemas relevantes respecto al uso de eutimizantes, más allá de los descritos hace muchos años sobre el litio; si bien es cierto que los problemas ligados a este fármaco -y las cuestiones legales inherentes al mismo- sean probablemente la causa de que en los EE.UU. su uso haya decrecido en beneficio del ácido valproico o la olanzapina (33), a pesar de que el litio sigue siendo el patrón de uso en el trastorno bipolar. De hecho, fue permitido por la FDA solo a partir de 1970 para el

tratamiento de la manía aguda y de 1974 como profiláctico del trastorno bipolar (12).

Ansiolíticos e hipnóticos

• Síndrome de dependencia

Las BZD constituyen uno de los grupos de medicamentos más prescritos en la práctica psiquiátrica desde los inicios de la misma y desde hace muchos años se polemiza sobre el desarrollo de un síndrome de dependencia respecto a las mismas. Sin embargo, este fenómeno no se da en la mayor parte de los pacientes que las consumen y menos aún si siguen las pautas terapéuticas prescritas. La mayoría de los individuos a los que se las prescriben no encuentran que los efectos de las BZD les resulten placenteros y por consiguiente no suelen tener problemas relevantes, siempre que su retirada se haga de manera muy lenta y paulatina. Como señalan Saiz e Ibáñez (34): "...se ha desatado un amplio debate sobre el riesgo de dependencia y tolerancia a las BZD. En realidad, no se ha podido demostrar de forma clara un efecto de tolerancia respecto a su efecto ansiolítico, aunque sí se desarrolla para los efectos adversos y para su acción hipnótica. La dependencia física es un riesgo real cuando se emplean durante períodos prolongados y a dosis altas, lo que condicionará la retirada del tratamiento que debe realizarse de forma gradual para evitar la aparición de síntomas de abstinencia. El abuso y la escalada de dosis se produce casi exclusivamente en sujetos con historia previa de otras drogodependencias, en los que se deberían plantear otras opciones terapéuticas..." (Pág. 576).

De hecho, algunos autores consideran que el riesgo adictivo de las BZD y, antes de ellas, del meprobamato, fue una construcción de la FDA que carecía de cualquier base científica y que fue décadas después aprovechada para desplazar a estos fármacos en la promoción de los ISRS (35).

Parece, pues, que las dos variables más estrechamente ligadas clásicamente a la posibilidad

de una dependencia serían la prescripción de dosis altas de estos fármacos y el mayor tiempo de consumo (34,36), si bien no se ha determinado aún fiablemente cuál es la "barrera" de tiempo de consumo, ni la dosis pormenorizada de cada fármaco en particular a partir de la cuál se desarrollaría dependencia.

Se han descrito, por tanto, poblaciones especialmente proclives al desarrollo de una dependencia y estas serían principalmente las siguientes (37):

- Politoxicómanos que también consumen BZD por su cuenta o a dosis más altas de las prescritas.
- Alcohólicos que abusan de las BZD que se les ha prescrito para el tratamiento de la ansiedad crónica o el insomnio.
- Pacientes comúnmente con depresión, insomnio o trastornos de pánico, a los que se les han prescrito dosis altas de BZD o durante períodos de tiempo prolongados, si bien no es infrecuente que aumenten ellos las dosis por su cuenta ante la presencia de sintomatología que no toleran.

• El curioso caso del triazolam

En 1977 irrumpió en el mercado mundial un hipnótico denominado triazolam, que pronto se convirtió en el fármaco más prescrito mundialmente para combatir el insomnio. Se comercializó en España en 1979 y se recomendaban dosis diarias de hasta 1 mg. Pocos meses después, tras recibirse numerosas notificaciones adversas, algunos países (Holanda) retiraban el producto, mientras otros lo hacían solo con las presentaciones de dosis más altas del mismo. A pesar de todo, en 1983 se comercializó en los EE.UU. tras la aprobación de la FDA. y en 1990 se reintrodujo en Holanda a dosis menores (0,25 y 0,125 mg.). En 1991, en EE.UU., una paciente que mató a su madre a tiros fue absuelta porque los psiquiatras certificaron que había actuado bajo los efectos de dicho fármaco. Esa misma mujer contrademandó después al fabricante del producto y durante el proceso se mostró que el laboratorio había



ocultado pruebas en los protocolos de algún ensayo clínico precomercialización. Posteriormente, el triazolam se retiró en varios países, mientras que en otros - entre ellos, España -, se mantuvo en el mercado a dosis muy bajas del fármaco (0,125 mg.), que han llegado hasta nuestros días (38).

Tras toda esta rocambolesca historia hay que preguntarse varias cuestiones. Entre ellas:

- ¿Por qué la FDA aprueba su comercialización en 1983, si ya desde 1979 existían numerosas comunicaciones de efectos adversos que llevaron a la retirada del producto en Holanda y a la disminución de dosis en otros países?
- ¿Por qué se mantiene el producto en el mercado en varios países, entre ellos España, aunque sea a dosis menores?
- ¿Las reacciones adversas severas fueron solo producto de dosis altas o de mecanismos de tipo hipersensibilidad? (En este caso, lo mismo pudiera suceder con dosis bajas).
- ¿Se controlaron todas las variables intervinientes en las reacciones adversas severas?. Por ejemplo, ¿Se valoró si los pacientes habían consumido alcohol, mezclaban el producto con otros fármacos sedantes o autorregulaban las dosis a su criterio, mientras se medicaban con triazolam?. Todos estos factores han sido, clásicamente, descritos como factores de riesgo en los secundarismos de los hipnóticos.

Reflexiones finales

Con lo expuesto hasta ahora hemos pretendido, quizá de una manera un tanto “apasionada” y probablemente influida por el uso diario que hacemos de los psicofármacos, una defensa del uso general de estos productos, frente a los posibles inconvenientes asociados a los mismos y especialmente frente al dislate de dejar una enfermedad grave a su libre evolución, sin tratamiento psicofarmacológico.

Pero, sobre todo, hemos querido llamar la atención sobre el riesgo de atribuir de manera inequívoca un secundarismo a un fármaco concreto, sin haberse controlado en los estudios un sinnúmero de variables intervinientes en el proceso que muestre la asociación uso del fármaco/efectos secundarios. A punto de acabar este trabajo y en relación a lo que estamos comentando, leemos la publicación de un estudio en el que se concluye que “dejar de fumar aumenta el riesgo de padecer diabetes” (39). El trabajo analiza a 10.892 adultos de edad media que no tenían diabetes entre 1987 y 1989. Los pacientes fueron sometidos a seguimiento durante más de 17 años y se estudiaron en intervalos regulares los datos sobre el estado de diabetes, niveles de glucosa y el peso. Los investigadores sospechan que el riesgo elevado de diabetes en estos sujetos se debe al peso que ganan tras renunciar al tabaco, lo cual parece -en principio- una hipótesis razonable, pero insuficiente aún para establecer una relación de causa/efecto inequívoca y harán falta más estudios sobre el tema. Baste recordar que otros trabajos asocian el hecho de fumar, con el riesgo de desarrollar diabetes y no encuentran problemas de aumento de riesgo -sino todo lo contrario- si se deja de fumar (40).

Finalmente, entendemos que las enfermedades psiquiátricas y los psicofármacos padecen un estigma que redundará en un flaco favor a los enfermos y sus familiares.

En la Tabla 1 hemos pretendido mostrar que numerosos efectos secundarios relacionados con los medicamentos lo están, no solo con los psicofármacos, sino con otros muchos fármacos, como es lógico que así sea. Pero no creemos que se les dispense el mismo trato a unos y otros -aunque produzcan efectos similares- tanto por la sociedad en general, como por muchos estamentos sanitarios.

Tabla 1. Algunos efectos adversos relacionados tanto con los psicofármacos, como con fármacos de uso no psiquiátrico (I)

Efecto adverso	Psicofármacos más relacionados	Otros fármacos más relacionados
Accidente cerebrovascular en Demencias	<ul style="list-style-type: none"> - Antipsicóticos atípicos 	<p>Acenocumarol, Ácido acetilsalicílico, Anticolinérgicos, Antihipertensivos, Antiinflamatorios no esteroideos, Betabloqueantes, Corticoides, Clopidogrel, Heparina, Hormonas tiroideas, Pergolida, Simpaticomiméticos, Warfarina</p>
Afectación cardiaca	<ul style="list-style-type: none"> - Antihipertensivos tricíclicos - Ciertos Antipsicóticos (Clozapina, Levomepromazina, Sertindol, Ziprasidona) - Litio 	<p>Anticolinérgicos, Astemizol, Atropina, -Cabergolina, Cisaprida, Digitálicos, Doxorubicina, Ergotamina, Fluoroquinolonas, Guaditidina, Halofantrina, Hormonas tiroideas, Levacetimetadol, Levodopa, Macrólidos, Pentamidina, Pergolida, Probucof, Procaína, Propranolol, Rosiglitazona, Simpaticomiméticos, Teofilina, Terfenadina, Vasopresina</p>
Afectación renal	<ul style="list-style-type: none"> - Litio - Carbamazepina - Clozapina - Topiramato 	<p>Aciclovir, Ácido acetilsalicílico, Alopurinol, Amoxicilina-clavulánico, Analgésicos opiáceos, Anticonceptivos orales, Antiinflamatorios no esteroideos, Ciprofloxacino, Corticoides, Bromocriptina, Digoxina, -Ergotamina, Inhibidores de la bomba de protones, Inhibidores de la ECA, Metamizol, Metotrexate, Paracetamol, Penicilamina, Sales de magnesio, Sales de oro, Tiazidas, Topiramato</p>
Afectación respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> - Ansiolíticos e hipnóticos benzodiazepínicos - Clometiazol 	<p>Ácido acetilsalicílico, Amiodarona, Analgésicos opiáceos, Anestésicos, Antagonistas del calcio, Antiinflamatorios no esteroideos, Betabloqueantes, Bleomicina, Ciclosporina A, Corticoides, Daunorubicina, Doxorubicina, D-penicilamina, Estreptomina, Estrógenos, Gentamicina, Levodopa, Metisergida, Metotrexate, Neomicina, Nitrofurantoina, Procainamida, Quinidina, Sales de oro</p>
Alteraciones dermatológicas importantes	<ul style="list-style-type: none"> - Acido valproico - Antipsicóticos fenotiazínicos - Lamotrigina - Carbamazepina 	<p>Ácido acetilsalicílico, Alopurinol, Amoxicilina-clavulánico, Ampicilina, Antiinflamatorios no esteroideos, Cimetidina, Corticoides, Cotrimoxazol, Dapsona, Dextrometorfano, Difenhidantoina, Diltiacem, Fenitoína, Fenobarbital, Furosemida, Hidralacina, Isoniazida, Metotrexate, Nifedipino, Penicilinas, Quinidina, Sales de oro, Sulfamidas, Tetraciclinas, Trimetoprim-sulfametoxazol, Vancomicina, Vigabatrina, Zidovudina</p>



Tabla 1. Algunos efectos adversos relacionados tanto con los psicofármacos, como con fármacos de uso no psiquiátrico (11)

Efecto adverso		Psicofármacos más relacionados	Otros fármacos más relacionados
Discrasias sanguíneas	- Carbamazepina - Clozapina - Mirtazapina	Acenocumarol, Antiparkinsonianos, Antiepilepticos, Ácido acetilsalicílico, Cloranfenicol, Fluorouracilo, Metotrexate, Penicilinas, Sales de oro, Sulfonamidas, Tiafenicol	
Disfunción sexual	- Antidepressivos: (SRS, heterocíclicos, IRSN) - Antipsicóticos típicos y atípicos - Alprazolam - Buspirona - Clonazepam - Diacepam - Ketazolam	Acido aminocaproico, Analgésicos opiáceos, Antagonistas del calcio, Atropina, Baclofeno, Betabloqueantes, Carbegolina, Cimetidina, Clonidina, Corticoides, Dicumarol, Digoxina, Diuréticos, Esteroides anabolizantes, Estrógenos, Ganciclovir, Hidralazina, Inhibidores de la ECA, Levodopa, Metidopa, Pravastatina, Prazosina, Ritonavir, Simvastatina, Tamoxifeno	
Hepatotoxicidad	- Acido valproico - Antipsicóticos - Antidepressivos - BZD - Carbamazepina	Acenocumarol, Acido acetilsalicílico, Amiodarona, Amoxicilina-clavulánico, Analgésicos opiáceos, Anticonceptivos orales, Antiepilepticos, Antiinflamatorios no esteroideos, Anticolinérgicos, Benzbromarona, Cloxacilina, Corticoides, Dicloxacilina, Eritromicina, Felbamato, Flucloxacilina, IECA, Inhibidores de la bomba de protones, Ketoconazol, Metidopa, Metformina, Metotrexate, Nitrofurantoina, Penicilinas, Paracetamol, Rifampicina, Sulfonamidas, Tacrina, Tetraciclina, Tolcapona, Troleandomicina, Varios productos de fitoterapia.(Consuelda, Cimicífuga racemosa, Muérdago, Poleo, Sasafrés, Senecio, etc), Warfarina	
Hipertensión arterial	- Venlafaxina - Duloxetina	Analgésicos con cafeína, Anticonceptivos orales, Antiinflamatorios no esteroideos, Ciclosporina, Corticoides, Descongestivos nasales con simpaticomiméticos, Eritropoyetina recombinante, Fitoterapia (Ginseng, Regaliz), Ketamina, Metoclopramida, Mineralcorticoides, Sibutramina, Triptanes	
Obesidad	- Ácido valproico - Antidepressivos heterocíclicos - Antidepressivos IRSN - Antipsicóticos atípicos (salvo ziprasidona y aripiprazol) - Antipsicóticos típicos (en menor grado que los típicos) - Litio	Antiandrogénos,Anticonceptivos, Antidiabéticos orales, Corticoides	
Pancreatitis	Ácido valproico	Azatioprina, Asparaginasa, Cimetidina, Didanosina, Diuréticos tiazídicos, Estrógenos, Furosemida, Mercaptopurina, Mesalazina, Metildopa, Olasalazina, Oxifenbutazona, Pentamidina, Sulfamidas, Sulfazalazina, Sulfindaco, Tetraciclina	

Tabla 1. Algunos efectos adversos relacionados tanto con los psicofármacos, como con fármacos de uso no psiquiátrico (III)

Efecto adverso	Psicofármacos más relacionados	Otros fármacos más relacionados
Riesgo de suicidio	<ul style="list-style-type: none"> - Antidepresivos ISRS - Carbamazepina -Lamotrigina - Pregabalina -Valproato 	<p>Felbamat, Gabapentina, Interferon alfa, Levetiracetam, Oxcarbazepina, Pregabalina, Tiagabina, Zonisamida, Vareniclina, Rimonabant</p>
Riesgo de Sd. de Dependencia	<ul style="list-style-type: none"> - BZD -Clometiazol -Metilfenidato - Metadona - Zolpidem 	<p>Analgésicos con cafeína, Analgésicos opiáceos, Esteroides anabolizantes/androgenizantes</p>
Sd. Confusional	<ul style="list-style-type: none"> - Antipsicóticos - Antidepresivos - BZD - Eutimizantes 	<p>Aciclovir, Acido acetilsalicílico, Analgésicos opiáceos, Anfotericina-B, Anticolinérgicos, Antidiabéticos, Antiepilepticos, Antihistamínicos, Antiparkinsonianos, Ceftixima, Ciclopentolato, Ciclosporina, Cimetidina, Cisplatino, Clindamicina, Clonidina, Cloroquina, Corticoides, Digoxina, Famotidina, Ganciclovir, Gentamicina, Hormonas tiroideas, Indometacina, Inhibidores de la ECA, Interferón alfa, Isoniazida, Levofloxacino, Metotrexate, Pergolida, Ranitidina, Tobramicina, Sales de oro, Sulfonamidas, Tiabendazol, Vincristina, Zidovudina</p>
Sd. de Discontinuasión	<ul style="list-style-type: none"> -Antidepresivos ISRS y ISRSN - BZD - Zolpidem - Zopiclona 	<p>Corticoides orales, nasales y tópicos, Inhibidores de la bomba de protones, Betabloqueantes, Antihipertensivos</p>
Sd. Extrapiramidal	<ul style="list-style-type: none"> - Antipsicóticos - Antidepresivos - Litio 	<p>Antiparkinsonianos, Cleboprida, Cinarizina, Diltiazem, Flunarizina, Metoclopramida, Reserpina, Tetrabenazina</p>
Sd. Hemorrágico	<ul style="list-style-type: none"> - Antidepresivos ISRS 	<p>Acenocumarol, AcidoAcetilsalicílico, Antiinflamatorios no esteroideos, -Clopidogrel, Corticoides, D-penicilamina, Gingseng, Heparina, Nitrofurantoina, Warfarina</p>
Sd. Metabólico	<ul style="list-style-type: none"> - Antipsicóticos atípicos (salvo ziprasidona y aripiprazol) - Antipsicóticos típicos (en menor grado que los atípicos) - Carbamazepina 	<p>Antipsorásicos retinoides, Antivirales inhibidores de la proteasa, Asparaginasa, Betabloqueantes, Ciclosporina, Clonidina, Corticoides, Diazóxido, Didanosina, Diuréticos tiazídicos, Encainida, Hormona del crecimiento, Isotretinoína, Nandrolona, Progestágenos, Salbutamol, Tamoxifeno, Teoflina</p>
Sedación excesiva	<ul style="list-style-type: none"> - Antipsicóticos - Antidepresivos - BZD - Clometiazol - Eutimizantes - Hipnóticos no benzodiazepínicos 	<p>Alfa metildopa, Aciclovir, Analgésicos opiáceos, Anestésicos, Anticolinérgicos, Antihipertensivos, Antihistamínicos, Antiparkinsonianos, Betabloqueantes, Cicloserina, Cleboprida, Clofazimina, Clonidina, Didanosina, Flurazolidina, Ganciclovir, Interferon alfa1, Isoniazida, Mefloquina, Metoclopramida, Yodo</p>



Correspondencia:

Luis Pacheco Yáñez. Psiquiatra
Red de Salud Mental de Bizkaia. Bilbao
Osakidetza-Servicio Vasco de Salud.

Correo electrónico: LUIS.PACHECOYANEZ@osakidetza.net

Referencias bibliográficas

1. Aragües M^a. Uso de eutimizantes en el embarazo. En: Uso de psicofármacos en el embarazo y la lactancia (Medrano J, Zardoya M^a J y Pacheco L, editores). Badalona. Euromédice SL. 2009: 77-88.
2. Centro de Farmacovigilancia del País Vasco. Editorial: La relación de causalidad en farmacovigilancia. Aspectos prácticos a tener en cuenta. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco. Hospital de Galdakao. Vizcaya. Boletín nº 17. Septiembre. 1999.
3. Baca E, Bernardo M, Giberte J, Roca M (Comité de Redacción). Psiquiatría News. ¿Todos producen diabetes? 2009; Nº 51. Septiembre: 7.
4. Skrabanek P, Mc Cormick J. Sofismas y desatinos en Medicina. Barcelona. Doyma SA. 1992.
5. VV.AA. Tratado de Psiquiatría. (Kaplan HI y Sadock BJ. Editores). Traducción de la 6^a ed. en inglés. Buenos Aires. Editorial Inter-Médica SAICI. 1997.
6. Andersohn F, Schade R, Suissa S, Garbe E. Long-term use of antidepressants for depressive disorders and the risk of diabetes mellitus. *Am J Psychiatry* 2009; 166:591-598. Publicado por AJP in advance el 1 de Abril. 2009.
7. Jindal RD. Long-term antidepressant use and risk for diabetes: Cause for concern and optimism. Letter. *Am J Psychiatry*. 2009; 166(9): 1065-6.
8. Rubin RR, Ma Y, Marrero DG, Peyrot M, Barrett-Connor EL, Kahn SE y cols. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2008; 31:420-6.
9. Knol MJ, Geerlings MI, Egberts ACG, Gorter KJ, Grobbee DE, Heerdink ER: No increased incidence of diabetes in antidepressant users. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22:382-6.
10. Brown LC, Majumdar SR, Johnson JA: Type of antidepressant therapy and risk of type 2 diabetes in people with depression. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008; 79, 1:61-7.
11. Múgica Eizmendi MA. Riesgo de suicidio inducido por antidepresivos. En Tratado de Psicofarmacología. 2^a ed. (Salazar M, Peralta C y Pastor J, editores). Madrid. Panamericana. 2009:828-30.
12. FDA. En: <http://www.fda.gov> Accedido el 4-12-2009.
13. Escuela Andaluza de Salud Pública. Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME) Consejería de Salud. 9-9-2008. En: www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/aetsa/pdf/AE%20PAC-r.pdf Accedido el 18-11-2009.
14. Pacheco L, Medrano J. (Editores). Uso autorizado de psicofármacos en España. Barcelona. Glosa. 2005.
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Agamed). Ministerio de Sanidad y Consumo. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Nota informativa:

- Vareniclina (Champix®): Revisión de la información de seguridad en Europa. Ref: 2008/01. 9 de Enero de 2008.
16. Gunnell D, Irvine D, Wise L, Davies C, Martin RM. Varenicline and suicidal behaviour: a cohort study based on data from the General Practice Research Database. *BMJ* 2009;339:b3805, doi: 10.1136/bmj.b3805.
 17. Montejo AL y Majadas S. Disfunción sexual inducida por antidepresivos. En: En Tratado de Psicofarmacología. 2ª ed. (Salazar M, Peralta C y Pastor J, editores). Madrid. Panamericana.2009: 821-7.
 18. Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Rosen RC, Hellstrom WJG, Shabsigh R, y cols. Efficacy and tolerability of dapoxetine in treatment of premature ejaculation: an integrated analysis of two double-blind, randomised controlled trials. *Lancet* 2006; 368: 929 – 937.
 19. Pacheco Yáñez L. Síndrome de discontinuación a antidepresivos. En Tratado de Psicofarmacología. 2ª ed. (Salazar M, Peralta C y Pastor J, editores). Madrid. Panamericana. 2009:831-35.
 20. Sanmartí A , Moreno B, Baca E, Esmatjes E, Rodríguez-Artalejo F, Salvador J y cols. Valoración y control del riesgo metabólico y cardiovascular en los pacientes con esquizofrenia. *Med Clin (Barc)*. 2006;127: 542-8.
 21. Bobes J, Saiz-Ruiz J, Bernardo M, Gutiérrez M, Bousño M, Sanjuan J, y cols. and on behalf of the Consensus Group of Experts in Physical Health in Patients with Schizophrenia. Consensus guideline for the evaluation of physical health in patients with schizophrenia. 15 th European Congress of Psychiatry. Madrid. Marzo 2007.
 22. Medrano Albéniz, J. El consenso norteamericano sobre efectos metabólicos de los antipsicóticos atípicos. Documentos O.M.E.-Asociados. Asociación de Salud Mental y Psiquiatría Comunitaria. 2004. Disponible en: www.ome-aen.org/document.htm Accedido el 30-11-2009.
 23. Montejo AL, Majadas S, Martin N, Vega FN. Efectos secundarios endocrinos de los antipsicóticos: glucemia, peso y prolactina. En Guía GEOPTe 2005. (Bosño M, Gonzalez MA, Montejo AL, Mayoral F, Olivares JM; Ros S, Sanjuan J. (Grupo GEOPTe). Ed. Lilly. 2005: 325-67.
 24. Medrano J, Malo P, Uriarte JJ. Cardiotoxicidad por tioridazina. *NORTE de Salud Mental*. 2001; 4,11: 45-8.
 25. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Agemed). Ministerio de Sanidad y Consumo. Web en: www.aemps.es/ Accedido el 19-11-2009 y el 20-11-2009.
 26. Medrano Albéniz J. Visado para “Antipsicóticos atípicos. *NORTE de Salud Mental*. 2005; 22: 60-5.
 27. Pacheco L, Medrano J, Malo P, Etxebeste Mª, Aragües E. Uso de antipsicóticos en las psicosis y trastornos comportamentales asociados a Demencia. Revista electrónica Newsletter Psiquiatría Legal. Junio. 2004. Disponible en: www.psiquiatrialegal.org/newsletter9.pdf Accedido el 26-11-2009.
 28. Medrano J, Pacheco L. Uso no autorizado de psicofármacos. Revista electrónica Newsletter Psiquiatría Legal. Julio.2007. Disponible en: www.psiquiatrialegal.org/usonoautorizadopsicofarmacos.pdf Accedido el 30-11-2009.
 29. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia. Ref 2008/19, 28 de noviembre de 2008. Accedido el 7-12-2009. Disponible en: www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NI_2008-19_antipsicoticos.pdf
 30. Álamo C, López-Muñoz F, Cuenca E. El desarrollo de la clozapina y su papel en la conceptualización de la atipicidad psicótica. Primer Congreso Virtual de Psiquiatría. Psiquiatría.com. 1 de Febrero al 15 de



- Marzo de 2000. En: www.psiquiatria.com/congreso_old/mesas/mesa34/conferencias/34_ci_d.htm
Accedido el 7-12-2009.
31. Elizondo Armendáriz JJ. Clozapina: Una visión histórica y papel actual en la esquizofrenia resistente al tratamiento. *Ars Pharm.* 2008; 49, 2:135-144.
 32. TxoriHerri Medical News. (Uriarte JJ, Malo P, Medrano J, Editores). Editorial: Clozapina y miocarditis. 4 de marzo de 2002. En: www.txoriherri.com/THMNews102.htm
Accedido el 7-12-2009.
 33. Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM y cols. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: A 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1281-90.
 34. Saiz J, Ibañez A. Trastornos de ansiedad. En: Manual de Terapéutica Médica. Rodés J, Carné X, Trilla A. (Directores). Barcelona. Masson SA. 2002:569-580.
 35. Shorter E. Before Prozac. The troubled history of mood disorders in Psychiatry. New York. Oxford University Press.2009.
 36. Ernguer JC, Padilla J, De la Fuente JA, De las Cuevas C, Sanz EJ. Dependencia a benzodiazepinas entre los consumidores habituales. *Psiquis.* 1999; 20, 4: 129-135.
 37. Torrens M. Dependencia de benzodiazepinas: Clínica y tratamiento. En: www.dipucadiz.es/opencms/export/sites/default/dipucadiz/galeriaFicheros/drogodependencia/ponencias5/Dependencia_de_benzodiazepinasx_clnca_y_tratamiento.pdf
Accedido el 7-12-2009.
 38. Institut Catalá de Farmacologia. Universitat Autònoma de Barcelona. Butlletí Groc. La dudosa seguridad del triazolam. Octubre-Diciembre. 4,4: 13-18. 1991.
 39. Yeh H-C, Duncan BB, Schmidt M^{al}, Wang N-Y, Brancati FL. Smoking, smoking cessation, and risk for Type 2 diabetes mellitus. A cohort study. *Ann Intern Med* 2010;5, 152:10-17.
 40. Ko GTC y Cockram CS. Causa y efecto: Tabaquismo y diabetes. *Diabetes Voice.* Ed. Española. Número especial. 2005; 50:19-22.
 41. Centro de Farmacovigilancia del País Vasco. Efectos adversos causados por productos de origen natural. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco. Hospital de Galdakao. Vizcaya. Boletín nº 11. Junio. 1995.
 42. VV.AA. Farmacología Humana. (Florez J. Director). 4^a ed. Barcelona. Masson SA. 2008.
 43. Cañigueral S, Vanaclocha B, Vila R. Principios fitoterapéuticos. En: En Tratado de Psicofarmacología. 2^a ed. (Salazar M, Peralta C y Pastor J, editores). Madrid. Panamericana.2009: 542-62.
 44. Malo P, Uriarte JJ y Medrano J. Trastornos psiquiátricos inducidos por no psicofármacos. En Tratado de Psicofarmacología. 2^a ed. (Salazar M, Peralta C y Pastor J, editores). Madrid. Panamericana.2009: 77-87.
 45. VV.AA. Medimecum. Guía de terapia farmacológica. L. F. Villa Alcázar (Director). Madrid. AdisWolters Kluwer Health Pharma Solutions España. 2009.

- Recibido: 8-2-10.
- Aceptado: 3-5-10.