

COM I QUAN CAL FER UNA REDUCCIÓ GRADUAL DE LA DOSI DELS MEDICAMENTS?

Villén Romero, Noemí¹;
Troncoso Mariño, Amelia²

¹Àmbit d'Atenció Primària de Barcelona Ciutat. Institut Català de la Salut.

²Unitat de Coordinació i Estratègia del Medicament. Institut Català de la Salut.

Resum

En ocasions la suspensió brusca d'un fàrmac pot ocasionar una síndrome de rebot, una síndrome d'abstinència o la recurrència de la malaltia que va originar la prescripció del medicament. Una de les estratègies per minimitzar l'aparició d'aquests fenòmens és reduir la dosi progressivament fins a arribar a la suspensió del fàrmac.

Hi ha determinats grups terapèutics que clàssicament s'han associat a aquests efectes, dels quals es disposa d'informació que permet fer recomanacions de com disminuir les dosis. Aquests són els següents: els inhibidors de la bomba de protons, els antihipertensius, els corticosteroides, els opioïdes, les benzodiazepines, els antidepressius, els antipsicòtics, els antiparkinsonians i els antiepilèptics. Tot i que per a aquests fàrmacs existeixen dades de com s'ha de realitzar aquesta retirada, existeix molt poc consens i/o els estudis que avalen les recomanacions tenen moltes limitacions metodològiques.

Existeixen altres grups terapèutics on també s'aconseja fer una disminució progressiva de la dosi fins a la retirada, però en tenim menys dades de com fer-ho en el cas dels nitrats, el metilfenidat, l'atomoxetina o els fàrmacs per al tractament de la malaltia d'Alzheimer.

En qualsevol cas, el ritme de retirada ha de venir marcat per la resposta del mateix pacient i s'ha de monitorar la possible aparició d'efectes adversos associats a la retirada del medicament.

Paraules claus: pauta descendent, síndrome de rebot i síndrome d'abstinència.

Introducció

Existeixen diverses raons que poden motivar la suspensió d'un tractament, les més freqüents són el desenvolupament de reaccions adverses intolerables, la manca d'efectivitat o la resolució del problema de salut. En general, se sap quan s'ha d'iniciar un tractament però, de vegades, no es té suficient informació que orienti sobre quan s'ha de suspendre^{1,2}.

En la majoria d'ocasions es pot suspendre el tractament bruscament sense que això provoqui cap dany al pacient; però hi ha fàrmacs en què la suspensió s'ha de fer de forma gradual per evitar recaigudes de la malaltia, síndrome de rebot i/o síndrome d'abstinència. Aquests efectes estan causats per la dependència farmacològica que respon a l'adaptació que fa l'organisme amb l'ús continuat d'un fàrmac³. Aquestes complicacions amb la retirada dels fàrmacs tenen matisos diferents i es defineixen de la manera següent³:

- Les **recurrències o recaigudes** corresponen a l'aparició de nou de la simptomatologia que va originar la prescripció, de forma persistent. Els símptomes acostumen a aparèixer entre 2 i 3 setmanes després de la retirada del fàrmac.
- La **síndrome de retirada o de rebot** correspon també a la reaparició de la simptomatologia que va originar la prescripció, però en aquest cas, els símptomes apareixen entre el 1r i el 3r dia de la desprescripció, són transitoris (duren de 7 a 14 dies) i de major intensitat que els inicials.
- La **síndrome d'abstinència** és el conjunt de símptomes contraris als efectes terapèutics que el pacient pot no haver experimentat anteriorment.

La intensitat d'aquests dependrà de la dosi i durada del tractament administrat.

Tot i que hi ha informació sobre quins grups farmacològics es poden associar a aquests efectes de retirada, no hi ha una evidència ferma sobre quina és la millor estratègia per suspendre aquests fàrmacs i és difícil establir pautes concretes de descens de les dosis. Per això, el que més marca el ritme de descens és la resposta del pacient a les dosis administrades. Els inhibidors de la bomba de protons (IBP), antihipertensius, corticosteroides, opioides, benzodiazepines, antidepressius, antipsicòtics, antiparkinsonians i anti-epilèptics, són els grups terapèutics on existeix major consens sobre com s'ha de fer la suspensió del tractament. Hi ha altres grups terapèutics; com són els nitrats, els fàrmacs per al tractament de la malaltia d'Alzheimer, el metilfenidat i l'atomoxetina, entre d'altres, en els quals la retirada brusca també s'ha associat amb una síndrome de rebot, però no hi ha cap recomanació específica sobre com fer-ho.

La retirada d'aquests fàrmacs acostuma a contextualitzar-se en un projecte global on s'inclouen mesures de suport que no detallarem en aquest *Butlletí*, ja que l'objectiu d'aquest número se centra només en la revisió de les estratègies per fer el descens gradual de les dosis d'aquests fàrmacs.

Antiulcerosos: inhibidors de la bomba de protons i antagonistes dels receptors H2

Per què cal considerar la suspensió del tractament?

El consum d'antiulcerosos al nostre medi és elevat, i sovint s'associa a indicacions no justificades⁴. Afegit a l'elevat consum, estan apareixent problemes de seguretat a llarg termini com són l'augment del risc de fractura, les infeccions per *Clostridium difficile*, la pneumònia o els dèficits de nutrients (hipomagnèsia, hipocalcèmia i dèficit de vitamina B₁₂), entre d'altres⁵.

Quines són les complicacions de la retirada del tractament?

La retirada brusca dels IBP i dels antagonistes dels receptors H2 s'ha associat a una hipersecreció àcida de rebot^{5,6} i amb símptomes de dispèpsia⁷, respectivament, encara que aquests últims de curta durada.

Com s'ha de suspendre el tractament?

En població general, es pot considerar disminuir el 50% de la dosi total cada 1-2 setmanes fins a la suspensió⁶. Les persones d'edat avançada poden necessitar ritmes molt més lents, amb disminucions

del 50% de la dosi cada 4-8 setmanes². En cas que apareguin símptomes de dispèpsia es pot valorar la possibilitat de donar provisionalment un antiàcid o alginats^{2,6}, actualment desfinançats pel Sistema Nacional de Salut.

Com que la majoria dels IBP estan comercialitzats en forma de càpsules, i no es poden fraccionar, en aquestes situacions es pot considerar administrar la dosi en dies alterns.

Una altra estratègia per a la retirada d'un IBP és el canvi a un antagonista dels receptors H2 amb posterior disminució de la dosi², sempre que estigui indicat. Aquestes pautes descendents tenen interès especialment en pacients amb tractament amb un IBP durant més de 4-8 setmanes o en cas que les dosis de l'IBP siguin altes o moderades⁸.

Antihipertensius: blocadors d'adrenoreceptors β i agonistes alfa-2 d'acció central

Per què cal considerar la suspensió del tractament?

El principal motiu per considerar la retirada o el canvi del tractament antihipertensiu és l'aparició de reaccions adverses intolerables com poden ser bradicàrdia, bloqueig auriculoventricular, hipotensió o manifestacions a nivell del sistema nerviós central (depressió, trastorns del son, etc.), entre d'altres².

D'altra banda, també hi ha estudis^{9,10} que plantegen la retirada dels fàrmacs antihipertensius en pacients seleccionats, com aquells d'edat avançada, sense patologia cardiovascular establerta, amb hipertensió moderada (140-149/90-95 mmHg) ben controlada durant almenys 1 any i sense factors de risc.

Quines són les complicacions de la retirada del tractament?

La suspensió brusca d'antihipertensius típicament s'ha associat a una síndrome de retirada caracteritzada per un augment de l'activitat simpàtica, hipertensió de rebot i precipitació de l'angina o de l'infart de miocardi. Aquest efecte s'ha associat, principalment, amb la retirada dels blocadors d'adrenoreceptors β (BB) i els agonistes alfa-2 d'acció central i, en concret, amb aquells fàrmacs d'acció curta com són el propranolol o la clonidina, respectivament, i és menys comú en fàrmacs d'acció llarga com el nadolol⁹. Els efectes de retirada de la clonidina es caracteritzen per una hipertensió de rebot, en canvi els BB també poden precipitar l'angina, l'infart de miocardi o la mort sobtada, sobretot en pacients amb cardiopatia isquèmica, hipertensió greu o amb altes dosis de fàrmacs antihipertensius^{9,11}.

Com s'ha de suspendre el tractament?

Es recomana una disminució de la dosi gradual durant 7 o 10 dies, amb una disminució de la dosi a la meitat cada 2-3 dies¹¹. En gent gran es recomanen ritmes molt més progressius².

Corticoides sistèmics

Per què cal considerar la suspensió del tractament?

La retirada dels corticoides s'acostuma a plantejar quan s'arriba a l'efecte terapèutic desitjat, quan no s'obté benefici o quan apareixen efectes adversos importants (com osteoporosi, cataractes, hipertensió, diabetis, glaucoma o síndrome de Cushing). Aquests efectes adversos són més freqüents en els tractaments amb corticoides a llarg termini i en població d'edat avançada^{12,13}.

Hi ha situacions on es recomana la discontinuació brusca com en la psicosi per esteroides i l'úlcer corneal induïda per un virus de la família *Herpesviridae*¹².

Quines són les complicacions de la retirada del tractament?

La retirada brusca dels corticoides pot causar recurrència de la malaltia que va originar la prescripció d'aquests fàrmacs, síndrome d'abstinència o insuficiència suprarenal (causada per la supressió de l'eix hipotalàmic-hipofisiari) que cursa amb letargia, anorèxia, nàusees, vòmits, dolor abdominal, debilitat, pèrdua de pes, mareig, miàlgia o artràlgia¹²⁻¹⁴.

Com s'ha de suspendre el tractament?

Cal fer una reducció gradual de la dosi quan els corticoides s'han administrat diàriament durant més de 3 setmanes, o en durades més curtes, però a altes dosis (≥ 40 mg al dia de prednisona o equivalent)^{2,12,13}. Una possible estratègia de retirada dels corticoides és la reducció del 10% al 20% de la dosi, però el que més marca aquesta pauta és la dosi inicial, la durada del tractament, la malaltia que causa la prescripció i la resposta del pacient. En cas que apareguin símptomes relacionats amb la retirada o que hi hagi alguna situació d'estrès serà necessari augmentar-ne la dosi².

A la taula 1 es presenten diferents propostes de règims de discontinuació en funció de la dosi inicial de corticoide^{2, 12, 13}.

Una altra estratègia és la reducció de la dosi en dies alterns. Un cop que s'ha arribat a 20-30 mg/dia de prednisona o equivalent, es redueix la dosi dels dies

senars 5 mg cada 1-2 setmanes fins a arribar a 10 mg al dia. Es continuarà la reducció de la dosi dels dies senars a ritme de 2,5 mg cada 1-2 setmanes fins a suspendre aquesta dosi. Per últim, es reduirà la dosi dels dies parells (20-30 mg) al mateix ritme que el detallat a la taula 1^{12,13}.

Opioides

Per què cal considerar la suspensió del tractament?

Hi ha diversos supòsits en què cal valorar la suspensió del tractament d'opioides^{15,16}:

- Inefectivitat del tractament opioide, tot i el seu ús adequat.
- Toxicitat inacceptable o quan no es toleren els efectes adversos.
- Risc de sobredosi per ús inadequat.
- Resolució de la causa del dolor.

Quines són les complicacions de la retirada del tractament?

La principal complicació associada a la retirada brusca del tractament d'opioides és l'aparició d'una síndrome d'abstinència que es presenta amb nàusees, diarrea, dolor muscular, mioclònies, ansietat o insomni, entre d'altres. Aquests símptomes es poden manifestar a les hores o fins i tot als mesos de la disminució o suspensió del tractament i poden tenir una duració variable¹⁷.

Com s'ha de suspendre el tractament?

En general, es recomanen disminucions d'un 5-10% de la dosi diària cada 1 o 4 setmanes¹⁸. Aquest ritme pot ser més ràpid en determinats pacients que ho toleren, fins a arribar a suspendre el tractament a les 6-8 setmanes, però també es podrien plantejar ritmes molt més lents en aquells pacients que no ho toleren, per exemple, aquells pacients que mostrin ansietat respecte a la suspensió del tractament, en cas de dependència als opioides o en aquells que presentin comorbiditats cardiorespiratòries, entre d'altres¹⁹.

Un cop s'arriba a un terç de la dosi original, podria ser adequat alentir el ritme de retirada a la meitat¹⁸.

En certes circumstàncies, com en pacients amb addicció a l'oxicodona o hidromorfona, es podria recomanar un canvi inicial a morfina, que comenci a la meitat de la dosi equivalent, titular en funció de la resposta del pacient i posteriorment iniciar la retirada gradual de morfina¹⁸.

Ansiofítics i hipnòtics: benzodiazepines i fàrmacs Z

Per què cal considerar la suspensió del tractament?

Les benzodiazepines i els fàrmacs Z (BZDZ) s'haurien de fer servir en la menor dosi eficaç, en monoteràpia i no sobrepassar les 2-4 setmanes per al tractament de l'insomni i les 8-12 setmanes per a l'ansietat, i s'hauria de considerar en ambdós casos el període de descens gradual de la dosi²⁰. L'ús de BZDZ es relaciona amb efectes adversos com sedació, accidents, caigudes, fractures de maluc, deteriorament psicomotor, confusió mental; inclús darrerament s'ha observat un augment de demència i mortalitat^{21,22}.

El risc de patir efectes adversos és més freqüent amb dosis més elevades, durades de tractament més llargues, amb fàrmacs amb semivides superiors a 24 hores, en els pacients d'edat avançada i quan s'administra concomitantment amb altres fàrmacs psicoactius o alcohol²⁰.

Quines són les complicacions de la retirada del tractament?

La suspensió de forma abrupta pot associar-se a símptomes d'abstinència o de retirada. Aquest risc augmenta amb l'exposició al fàrmac (durades de tractament llargues i a dosis més altes) i amb fàrmacs amb una semivida més curta³.

Com s'ha de suspendre el tractament?

El ritme de descens de dosi s'ha d'individualitzar en base a la resposta i poden ser necessàries de 4 a 6 setmanes fins a més d'1 any per a la retirada completa³.

En general, es recomana^{2,3,22,23}:

- Disminuir la dosi total diària de BZDZ entre un 10% i un 25% en intervals d'aproximadament 2-3 setmanes.
- Valorar el canvi a una BZD de semivida llarga, com pot ser diazepam, a les dosis equipotents, en el cas que el pacient estigui prenent una BZDZ de semivida curta (vegeu taula 2). Un cop que el pacient estigui estabilitzat, cal fer la pauta descendent com s'explica en el punt anterior.
- En cas que apareguin símptomes d'abstinència en el descens de la dosi, cal mantenir la mateixa dosi unes setmanes més abans de baixar al següent esglaó.

Antidepressius

Per què cal considerar la suspensió del tractament?

Els principals motius per a la suspensió o canvi a un altre antidepressiu són^{24,25}:

- Resposta inadequada amb les dosis òptimes i la durada del tractament correcte (unes 4 setmanes en població general i 6 en ancians).
- Aparició d'efectes adversos greus, com la hiponatremia, hipersensibilitat, ideació suïcida, síndrome neurolèptica maligna; o inacceptables pel pacient, com la disfunció sexual.
- La remissió de la malaltia.
- Decisió del pacient de suspendre el tractament.

Quines són les complicacions de la retirada del tractament?

La retirada brusca d'antidepressius, especialment quan s'han administrat durant un període superior a 6 setmanes o en fàrmacs de semivida curta, es relacionen amb símptomes de recurrència i de retirada, tant físics com psíquics^{2,24,26}.

Els símptomes de retirada més freqüents són els símptomes gripals, insomni, nàusees, mareig, ansietat, agitació, alteracions sensorials i tremolor^{13,25,26}.

Com s'ha de suspendre el tractament?

La majoria dels antidepressius s'haurien de suspendre reduint la dosi de forma progressiva en un mínim de 4 setmanes. Aquest interval pot variar en base al fàrmac, la dosi, la durada del tractament i, especialment, a la resposta dels pacients a aquesta disminució de dosi^{24,27}. Fàrmacs amb semivida llarga, com la fluoxetina quan s'administra a dosis baixes (inferiors a 20 mg al dia) són una excepció i es poden suspendre de forma brusca^{24,25}.

En determinades situacions es recomana altres ritmes de disminució de dosis:

- Quan l'antidepressiu s'ha administrat durant períodes superiors a 8 setmanes es recomana una retirada progressiva durant 4 setmanes. En el cas de fàrmacs amb una semivida curta, com són la paroxetina o la venlafaxina, poden ser necessàries més de quatre setmanes^{25,27}.
- Quan s'ha fet servir en períodes de temps inferiors, la retirada gradual pot trigar d'1 a 2 setmanes. El mateix esquema de retirada és aplicable per a la fluoxetina a dosis superiors a 20 mg/dia²⁵.

- En els pacients que han estat en tractament amb antidepressius durant llargs períodes, com pot ser la teràpia de manteniment, el ritme de retirada ha de ser molt més lent i pot arribar als 6 mesos²⁵.

Altres fonts bibliogràfiques recomanen una reducció d'un 25% de la dosi cada 4-6 setmanes i en cas de deprescripció complexa, cal valorar substituir per fluoxetina i un cop estabilitzat el pacient, retirar el tractament²⁸.

Antipsicòtics

Per què cal considerar la suspensió del tractament?

Els principals motius que poden causar la discontinuació dels antipsicòtics són la resposta inadequada valorada entre les 4 i les 6 setmanes d'haver establert la dosi òptima, l'absència de símptomes psicòtics durant més de 3 mesos, i la presència d'efectes adversos greus, com són els efectes extrapiramidals i anticolinèrgics, tromboembolisme venós, prolongació de l'interval QT, hipotensió, convulsions, increment del risc de diabetis, augment del pes, sedació, hiperprolactinèmia, síndrome neurolèptica maligna, miocitosi, neutropènia o agranulocitosi o cardiomiopatia (especialment amb la clozapina).

Els pacients d'edat avançada són més sensibles a aquests efectes, a més a més, quan coexisteix un diagnòstic de demència hi ha un augment del risc d'ictus i de la mortalitat. Aquests motius fan que, en aquests pacients, es recomani discontinuar el tractament en cas de psicosi de lleu a moderada i valorar periòdicament la necessitat de tractament en qualsevol altra indicació²⁹.

Quines són les complicacions de la retirada del tractament?

La retirada brusca dels antipsicòtics acostuma a associar-se amb recaigudes i amb síndrome de retirada que es poden presentar amb símptomes serotoninèrgics i colinèrgics. Entre d'altres símptomes, destaquen la nàusea, la inquietud, l'ansietat, l'insomni, i alteracions del moviment com les distonies o les discinèsies^{2,28-30}.

Com s'ha de suspendre el tractament?

Es recomana retirar els antipsicòtics de forma gradual, especialment quan es prenen a dosis altes, i anar controlant els possibles efectes, com la recaiguda, fins a 2 anys després de la suspensió del fàrmac²⁹. Una estratègia de reducció gradual és disminuir un 25-50% la dosi cada dues setmanes i finalitzar el tractament 2 setmanes després d'administrar la dosi mínima^{28,31}. En cas de problemes amb la retirada, es recomana tornar a la dosi prèvia, i al mes reduir-la a intervals del 10%²⁸.

També s'han observat aquests símptomes en els casos de canvi a un altre antipsicòtic, ja que no tots actuen sobre les mateixes vies³⁰. Per aquest motiu, cal disminuir la dosi progressivament de l'antipsicòtic a retirar, mentre el segon fàrmac es va introduint^{2,29}.

Antiparkinsonians

Per què cal considerar la suspensió del tractament?

Hi ha dues raons principals que poden motivar la retirada o canvi d'antiparkinsonià: l'aparició d'efectes adversos intolerables i la pèrdua de l'efecte.

Entre els efectes adversos greus més freqüents destaquen la hipotensió ortostàtica, les al·lucinacions, l'edema perifèric i els trastorns del control dels impulsos, associats, sobretot, amb l'ús dels agonistes dopaminèrgics³².

D'altra banda, també són ben conegudes les fluctuacions motores i les discinèsies associades al tractament crònic de levodopa², ambdues conseqüència de la pèrdua d'efecte del fàrmac i l'aparició de complicacions tardanes.

Quines són les complicacions de la retirada del tractament?

La retirada brusca o disminució de dosi d'antiparkinsonians, sobretot de levodopa i dels agonistes dopaminèrgics, pot provocar una síndrome de retirada greu amb presència de símptomes propis d'una síndrome neurolèptica maligna. Aquesta síndrome neurolèptica maligna es caracteritza per símptomes motors (rigidesa, mioclonia i tremolor), alteracions de l'estat mental (agitació, confusió, estupor i coma), temperatura elevada, disfunció autonòmica (alteracions de la tensió arterial i taquicàrdia) i una elevació de la creatina fosfoquinasa sèrica. Aquests símptomes tendeixen a millorar amb la reintroducció de l'antiparkinsonià a la dosi inicial^{2,33}.

La retirada dels agonistes dopaminèrgics també s'han associat a una síndrome d'abstinència similar a la produïda per altres psicoestimulants com les amfetamines o la cocaïna³², que es presenta amb ansietat, atacs de pànic, depressió, sudoració, nàusees, dolor, fatiga i marejos. En aquest cas, els símptomes només responen a la incorporació de l'agonista dopaminèrgic³³. El moment d'aparició d'aquesta síndrome és variable i pot aparèixer en el període de disminució de la dosi o un cop retirat el medicament. L'aparició d'aquesta síndrome no està relacionada amb el ritme de descens de la dosi, sembla ser dosiddependent i és més freqüent en aquells pacients que desenvolupen trastorns del control dels impulsos³².

Com s'ha de suspendre el tractament?

El ritme de descens de la dosi no està clar. En gent gran es recomana una disminució progressiva de la dosi durant 4 setmanes fins a la suspensió². Únicament a la fitxa tècnica de pramipexole es defineix clarament la pauta de retirada, i es recomanen disminucions de la dosi de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal) per dia fins a arribar a una dosi de 0,54 mg de base (0,75 mg de sal), i continuar amb disminucions de 0,264 mg de base (0,375 mg de sal) per dia³⁴.

Antiepilèptics

Per què cal considerar la suspensió del tractament?

L'ús perllongat d'antiepilèptics pot tenir efectes adversos a llarg termini. En general, es recomana valorar la suspensió del tractament en aquells pacients lliures de crisis durant almenys 2 anys³⁵. En tots els casos, aquesta retirada es farà després de valorar el risc de recurrència respecte dels possibles beneficis de la retirada del tractament.

En el cas particular de l'ús d'antiepilèptics per al tractament del dolor neuropàtic, les principals causes que ens poden motivar la suspensió del tractament són la manca d'eficàcia del tractament valorada a les 2-4 setmanes de l'inici del tractament, l'aparició d'efectes adversos o la resolució del dolor³⁶.

Quines són les complicacions de la retirada del tractament?

En pacients amb epilèpsia, el principal risc associat a la retirada és la possible recurrència de la malaltia. D'altra banda, en pacients amb dolor neuropàtic, la interrupció del tractament amb gabapentina o pregabalina s'ha associat a símptomes de retirada suggestius de dependència física, amb insomni, mal de cap, nàusees, ansietat, diarrea, síndrome gripal, depressió, dolor, convulsions, hiperhidrosi i marejos^{37,38}.

Com s'ha de suspendre el tractament?

En general es recomana disminuir la dosi progressivament fins a la suspensió del tractament als 2-3 mesos, excepte per als barbitúrics i les benzodiazepines, on es recomanen disminucions molt més progressives. En cas de pacients que reben tractament combinat amb diferents antiepilèptics, es recomana una suspensió seqüencial, començant pel menys eficaç, el més tòxic o el pitjor tolerat³⁹. No està clar el ritme de reducció de dosi i, malgrat que en un estudi s'utilitzen ritmes de disminució del 25% de dosi cada 2 setmanes o cada 3 mesos⁴⁰, el ritme ve marcat, principalment, per la resposta del pacient.

Per als casos concrets de la gabapentina i la pregabalina es recomana disminuir la dosi progressivament durant un període mínim d'una setmana^{37,41}.

Altres fàrmacs que necessiten disminució de la dosi per a la retirada

La retirada brusca dels antianginosos tipus nitrats pot produir precipitació de l'angina o infart de miocardi²⁸. Per la seva part, la retirada brusca de metilfenidat o atomoxetina pot produir depressió o altres problemes mentals¹⁴. En el cas dels fàrmacs per al tractament de la malaltia d'Alzheimer s'han descrit alteracions cognitives, conductuals i funcionals associades a la seva retirada brusca⁴².

Per aquestes raons, pot ser necessari disminuir progressivament la dosi d'aquests medicaments i/o allargar els intervals d'administració. No obstant això, no hi ha instruccions clares de com s'ha de dur a terme aquesta retirada⁴²⁻⁴⁴.

Conclusions

La millor estratègia per evitar l'excés de problemes relacionats amb l'ús dels medicaments és iniciar-los només quan estiguin indicats i utilitzar-los durant el menor temps possible.

La retirada dels fàrmacs es pot portar a terme en diferents situacions com poden ser la presència d'efectes adversos als medicaments, quan el medicament no és efectiu, o quan varien els objectius terapèutics, especialment en pacients ancians fràgils.

Hi ha molt poques dades sobre com s'ha de fer la retirada d'aquests fàrmacs i la majoria provenen d'estudis antics i amb limitacions metodològiques importants. Això fa que les recomanacions no siguin clares i que hi hagi molta disparitat.

Finalment, cal remarcar que el ritme de retirada del medicament l'ha de marcar la resposta del pacient i s'ha de controlar l'aparició de possibles efectes adversos associats a la reducció de dosi o a la suspensió del tractament, per això es recomana visitar el pacient amb una freqüència que permeti abordar els possibles símptomes que es puguin presentar. En cas que aquests efectes apareguin, és necessari augmentar de nou la dosi i tornar a intentar la retirada del medicament a un ritme més lent.

Bibliografía

1. Stopping medicines. WeMerec. Gener 2010. [Disponible a: <https://www.wemerec.org/Documents/Bulletins/StoppingMedicinesBulletinOnline.pdf>. Accés: 2 de maig de 2015].
2. Anònim. Stopping medicines in older people. *BPJ* 2010;29:10-23.
3. Vicens C, Fiol F. Abordaje de la deshabitación de benzodiazepinas en atención primaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2008;32:52-57.
4. Martín-Echevarría E, Pereira Juliá A, Torralba M, Arriola Pereda G, Martín Dávila P, Mateos J et al. Evaluación del uso de los inhibidores de la bomba de protones en un servicio de medicina interna. *Rev Esp Enferm Dig*. 2008; 100 (2): 76-81.
5. Stopping medicines – proton pump inhibitors. WeMerec. Octubre 2010. [Disponible a: <https://www.wemerec.org/Documents/enotes/StoppingPPIsnotes.pdf>. Accés: 2 de maig de 2015].
6. Haastrup P, Paulsen MS, Begtrup LM, Hansen JM, Jarbøl DE. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. *Fam Pract*. 2014 Dec;31(6):625-30. doi: 10.1093/fampra/cmu050. Epub 2014 setembre 5.
7. Smith AD, Gillen D, Cochran KM, El-Omar E, McColl KE. Dyspepsia on withdrawal of ranitidine in previously asymptomatic volunteers. *Am J Gastroenterol*. 1999 maig; 94(5):1209-13.
8. Wolfe M M. Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders. In UpToDate, Mark Feldman (Ed), UpToDate, Shilpa Grover. [Disponible a: www.uptodate.com. Accés: 10 de maig de 2015].
9. Kaplan NM. Withdrawal syndromes with antihypertensive therapy. In UpToDate, George L Bakris (Ed), UpToDate, John P Forman. [Disponible a: www.uptodate.com. Accés: 10 de maig de 2015].
10. Martin SA, Boucher M, Wright JM, Saini V. Mild hypertension in people at low risk. *BMJ*. 2014 setembre 14;349:g5432.
11. Houston MC. Abrupt cessation of treatment in hypertension: consideration of clinical features, mechanisms, prevention and management of the discontinuation syndrome. *Am Heart J* 1981; 102:415.
12. Furst DE, Saag KG. Glucocorticoid withdrawal. In UpToDate, Matteson EL (Ed), UpToDate, Ramirez M. [Disponible a: www.uptodate.com. Accés: 10 de maig de 2015].
13. Iliopoulou A, Abbas A, Murray R. How to manage withdrawal of glucocorticoid therapy. *Prescriber* 2013;19:23-29.
14. Garjón J. ¿Y si fuera el medicamento? Síntomas comunes que pueden deberse a reacciones adversas. *Boletín de Información Terapéutica de Navarra*. Volumen 19, març-abril 2011.
15. Opioides en el manejo del dolor: el difícil equilibrio entre la opiofobia y la opiofilia. *Infac*. 2014; 22 (5): 23-29.
16. Celaya MC, Malón MM. Opioides en el dolor crónico no oncológico. *Boletín de Información Terapéutica Navarra*. 2014; 22 (5): 1-15.
17. Opioid tapering: when reducing or discontinuing an opioid in chronic non cancer pain. *Rx Files Academic Detailing*. Saskatoon City Hospital. Canadá. [Disponible a: <http://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/Opioid-Taper-Template.pdf>. Accés: 30 de maig de 2015].
18. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava A; National Opioid Use Guideline Group. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 1: general population. *Can Fam Physician*. 2011 Nov;57(11):1257-66, e407-18.
19. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Balog CC, Benyamin RM, Boswell MV et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part 2-guidance. *Pain Physician*. 2012;15(3 Suppl):S67-116.
20. Azparrén A, García I. Estrategias para la deprescripción de benzodiazepinas. *Boletín de Información Terapéutica Navarra*. 2014; 22 (2): 1-13.
21. Weich S, Pearce HL, Croft P, Singh S, Crome I, Bashford J et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ*. 2014;348:g1996.
22. Benzodiazepinas: riesgos y estrategias para su retirada. *Boletín Terapéutico Andaluz* 2014;29(2):10-16.
23. Roca M, Delgado L. Retirada del tractament amb benzodiazepines. *Butlletí d'Informació Terapéutica*. 2011;22:8-12. [Disponible a: http://medicaments.gencat.cat/web/contenut/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_informacio_terapeutica/documents/laxius/bit_v22x_n02.pdf. Accés: 2 de juny de 2015].
24. Sustituciones entre fármacos antidepressivos. Precauciones a tener en cuenta. *Boletín de Terapéutica*. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Servicio Cántabro de Salud. 2009;6(4):1-5. [Disponible a: http://www.humv.es/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=1243. Accés: 10 de maig de 2015].
25. Stopping medicines-antidepressants. WeMeReC Bulletin. Nov 2009. [Disponible a: <https://www.wemerec.org/Documents/enotes/Stoppingantidepressantsse-notes.pdf>. Accés: 10 de juny de 2015].
26. Baeza S, Quijada J, Santander J. Síndrome de discontinuación de antidepressivos. *Rev Chil Ceuro-Psiquiatr* 2002; 40(1):56-66.
27. Schweitzer I, Maguire K. Stopping antidepressants. *Australian Prescriber* 2001;24(1):13-14.
28. No hay medicamentos "para toda la vida". *Infac*. 2013; 21 (2): 10-17.
29. Stopping medicines – Antipsychotics. WeMeRec. Gener 2010. [Disponible a: <https://www.wemerec.org/Documents/enotes/StoppingAntipsychoticse-notesWeb.pdf>. Accés: 15 de maig de 2015].
30. Rodríguez H, González H, Meneses J. Síntomas de discontinuación luego de suspensión abrupta de olanzapina. *Rev Chil Neuro-Psiquiat* 2012;50:100-105.
31. Utilización de antipsicóticos en pacientes ancianos con demencia. *Boletín Terapéutico Andaluz*. 2009;25. [Disponible a: http://www.cadime.es/docs/bta/CADIME_BTA2009_25_4.pdf. Accés: 21 de juny de 2015].
32. Nirenberg MJ. Dopamine Agonist Withdrawal Syndrome: Implications for Patient Care. *Drugs Aging*. 2013; 30:587-592.
33. Tarsy D. Pharmacologic treatment of Parkinson disease. In UpToDate, Howard I Hurlig (Ed), UpToDate, John F Dashe. [Disponible a: www.uptodate.com. Accés: 10 de maig de 2015].
34. Fitxa tècnica Mirapexin(R). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea]. [Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. Accés: 21 de juny de 2015].
35. Ranganathan LN, Ramaratnam S. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD005003. DOI: 10.1002/14651858.CD005003.pub2.
36. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of chronic pain. Edinburgh: SIGN; 2013. (SIGN publication no. 136). [Desembre 2013]. [Disponible a: <http://www.sign.ac.uk/>].
37. Fitxa tècnica Lyrica®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea]. [Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. Accés: 22 d'agost de 2015].
38. Norton JW. Gabapentin withdrawal syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 2001 Jul-Aug;24(4):245-6.
39. Robert L. Smith. Withdrawing antiepileptic drugs from seizure-free children. *Australian Prescriber*. 2006; 29 (1): 18-21.
40. Tennison M, Greenwood R, Lewis D, Thorn M. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med*. 1994 Maig 19;330(20):1407-10.
41. Fitxa tècnica Gabapentina Sandoz®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea]. [Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> .
42. Aé:]
43. Parsons C, Hughes CM, Passmore AP, Lapane KL. Withholding, discontinuing and withdrawing medications in dementia patients at the end of life: a neglected problem in the disadvantaged dying? *Drugs Aging*. 2010;27:435-49.
44. Fitxa tècnica Uniket®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea]. [Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. Accés: 22 d'agost de 2015].
45. Fitxa tècnica Concerta®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [en línea]. [Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. Accés: 30 de juny de 2015].

Taula 1. Règims de discontinuació en funció de la dosi inicial de corticoide expressats en dosis de prednisona^{2,12,13}.

<i>Dosi diària inicial de corticoide</i>	<i>Ritme de retirada</i>
≥ 40 mg de prednisona o equivalent	Reducció de 5-10 mg al dia cada 1-2 setmanes
20-40 mg de prednisona o equivalent	Reducció de 5 mg al dia cada 1-2 setmanes
10-20 mg de prednisona o equivalent	Reducció de 2,5 mg al dia cada 1-3 setmanes
5-10 mg de prednisona o equivalent	Reducció d'1 mg al dia cada 2-4 setmanes
≤ 5 mg de prednisona o equivalents	Reducció de 0,5 mg al dia cada 2-4 setmanes

Taula 2. Característiques i equivalència terapèutica entre les diferents BZDZ i el diazepam (adaptada de Roca M, Delgado J. BIT 2011;22:8-12)²²

<i>Fàrmac</i>	<i>Potència (mg)</i>	<i>Semivida (h)</i>	<i>Semivida metabòlit actiu (h)</i>
<i>Acció curta (menys de 8 hores)</i>			
Midazolam	7,5	2-5	-
Zolpidem	10	2-5	-
Zopiclona	7,5	5	4,5-7,5
<i>Acció intermèdia (8-24 hores)</i>			
Lormetazepam	0,5-1	12-13	-
Alprazolam	0,5	12-15	-
Bromazepam	6	8-20	120
Clobazam	10	20	50
Ketazolam	7,5-15	6-25	52
Lorazepam	1	10-20	-
<i>Acció llarga (més de 24 hores)</i>			
Flurazepam	15	23	47-100
Clordiazepòxid	10	5-30	24-96
Clorazepat dipotàssic	7,5	-	50-100
Diazepam	5	20-80	50-100
Halazepam	10	35	55
Clonazepam	0,25-0,50	18-50	-

A un clic...

Harmonització farmacoterapèutica

Informes i dictàmens del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut.

- a) **Albiglutida.** Tractament de la diabetis mellitus tipus 2: en monoteràpia en aquells pacients en els quals l'ús de metformina no es considera apropiat a causa de contraindicacions o intolerància; en combinació amb altres hipoglucemiants, inclosa la insulina.
- b) **Bromur de glicopirroni / indacaterol.** Tractament broncodilatador de manteniment per a l'alleujament dels símptomes de pacients adults amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC).

Recomanacions, avaluacions i guies

- a) **Glibenclàmida en diabetis mellitus gestacional.** No es recomana la prescripció de glibenclàmida per al tractament de les dones amb diabetis mellitus gestacional que necessiten tractament farmacològic si es disposa d'insulina o metformina. Recomanacions Essencial.
- b) **Antagonistes de canals de calci després d'un infart de miocardi.** En pacients després d'un infart de miocardi no es recomana la prescripció rutinària d'antagonistes del canal de calci per reduir el risc cardiovascular. Recomanacions Essencial.
- c) **Tetraciclins i tinció dental en adults. / Quin antidepressiu que no sigui el citalopram o la venlafaxina estaria recomanat en una pacient amb depressió major i en tractament amb tamoxifè? / Maneig de l'hèrnia de hiat simptomàtica durant l'embaràs. / Ús de carbamacepina durant l'embaràs. / Biosimilars: què són i què no són?** Biblioteca de consultes. CIM Virtual del CedimCat.

Seguretat en l'ús de medicaments

- a) **Fitxes de seguretat de medicaments.** Anticoagulants orals i risc d'hemorràgia intracranial. / Estatines i risc de diabetis. / Nous anticoagulants orals (NACO) i risc d'hemorràgia gastrointestinal. / Pregabalina: risc d'insuficiència cardíaca i d'arítmies.

Data de redacció: **Setembre 2015**

En el proper número: **Teràpia hormonal substitutòria en la menopausa: Un complex perfil de beneficis i riscos.**

Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Direcció: Francesc Brosa Llinares

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrudejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica:

Support tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

