

Editorial

Experiència dels professionals

Utilització de fàrmacs en salut mental en condicions diferents a les autoritzades en la fitxa tècnica

Opinió dels professionals

Una proposta per a la prescripció racional dels neuroleptics

Observatori de consum de medicaments

Actualització farmacoterapèutica

Editorial

Sobreús d'antipsicòtics i medicalització dels trastorns mentals

L'increment en el consum de psicofàrmacs, i en concret de neuroleptics, és un fet certament preocupant des de la vessant clínica, social i econòmica. L'augment de pacients tractats pot explicar-se per diferents circumstàncies. D'una banda, l'increment en el nombre d'indicacions autoritzades, però els criteris diagnòstics de les malalties mentals també s'han vist ampliat i modificats des del seu inici. Això es fa palès en la publicació recent del DSM-5 de la Societat Americana de Psiquiatria (APA)¹, que ha donat lloc a molts comentaris crítics^{2,3}. Però també l'increment en l'ús off-label o indicació fora de fitxa tècnica⁴. L'APA patrocina les edicions del DSM, però alhora ha promogut iniciatives orientades a l'ús innecessari d'antipsicòtics, com el Choosing Wisely^{5,6}.

D'altra banda, la medicalització de la vida és creixent a la societat moderna, com ja es va abordar anteriorment al Butlletí e-farma des d'una vessant més antropològica (vegeu e-farma 3 juny de 2008). El màrqueting crea una necessitat i ens fa veure que cal satisfer-la farmacològicament, però en altres casos podria ser abordada des d'una teràpia no farmacològica més segura⁷.

No s'ha d'oblidar, tampoc, la iatrogènia d'alguns tractaments, els quals poden provocar signes i símptomes psiquiàtrics que poden motivar la prescripció en cascada d'antipsicòtics. S'han descrit casos maníacs i psicòtics amb l'ús d'antidepressius, o amb el metilfenidat i l'atomoxetina per al tractament del dèficit d'atenció-hiperactivitat, però també amb la mefloquina, com a profilaxi de la malària^{8,9}.

En aquest número del butlletí es planteja una reflexió sobre aquests aspectes que poden incidir en el sobreús dels antipsicòtics, i es mostra una experiència pluridisciplinària en què es revisa l'evidència científica de l'ús d'antipsicòtics. Això es complementa amb una primera anàlisi de les indicacions d'ús dels antipsicòtics a l'RSB que pot ser útil per plantejar possibles accions futures i, finalment, un petit recull d'articles interessants relacionats amb aquest tema.

1. American Psychiatry Association (APA). DMS-5. Disponible en: <http://www.psychiatry.org/dsm5> [darrer accés febrer 2015].
2. Leon M, Mínguez J, Cerecedo MJ, et al. ¿Nos pasamos al DSM-5? Un debate con implicaciones clínicas, sociales y económicas. *Aten Primaria*. 2014;46(1):4-5.
3. Joanna Moncrieff. Books, papers and blogs. Disponible en: <http://joannamoncrieff.com/> [darrer accés febrer 2015]. @JoannaMoncrieff
4. Alexander GC, Gallagher SA, MAscola A, et al. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(2):177-84.
5. Kueh BM. APA targets unnecessary antipsychotic use. *JAMA*. 2013;310:1909-10.
6. American Psychiatry Association (APA). Choosing Wisely. Disponible en: <http://www.psychiatry.org/choosingwisely> [darrer accés febrer 2015].
7. Asociación Madrileña de Salud Mental. . Gener 2014. Disponible en: <http://bit.ly/1khEFKy> [darrer accés febrer 2015].
8. Breggin PR. Suicidality, violence and mania caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Int J Risk Saf Med*. 2003/2004:31-49. Disponible en: <http://www.breggin.com/31-49.pdf> [darrer accés febrer 2015].
9. Danish Pharmacovigilance Update #8 Year 4, 26 September 2013. Psychotic or maniac symptoms emerging during use of methylphenidate and atomoxetine. Danish Health and Medicines Authority. Disponible en: <http://bit.ly/1tYZ9yF> [darrer accés febrer 2015].

Comitè editorial

Àssun Àlvarez, Teresa Arranz, Manel Borrell, David Clusa, Joan Carles Contel, Joan Costa, Cristina Ibáñez, Marta Roig Izquierdo, Marta Roig Martínez, Domingo Ruiz i Corinne Zara

Comitè de redacció

Àngels Anton, Anna Coma, M. Antònia Gelabert, Cristina Ibáñez, Jordi Peláez, Rita Puig, M. Eugènia Rey, Mercè Rodríguez, Lourdes Tamarit i Corinne Zara

Coordinació editorial

Corinne Zara i Cristina Ibáñez

Secretaria tècnica
Hermi González

El butlletí
e-farma RSB
és membre de



Experiències dels professionals

Utilització de fàrmacs en salut mental en condicions diferents a les autoritzades en la fitxa tècnica



La terminologia *off-label* fa referència a la utilització de medicaments en condicions diferents a les establertes en la fitxa tècnica. En alguns casos, la utilització en aquestes condicions *off-label* no té suport científic respecte a l'eficàcia i/o la seguretat, la qual cosa podria implicar un possible ús de tractaments amb un balanç benefici/risc desfavorable. En altres ocasions, tot i que hi ha evidència, no es duen a terme,

per diferents motius, els estudis necessaris per a la sol·licitud d'una nova indicació i/o noves condicions d'ús.

El Reial decret (RD) 1015/2009, de 19 juny^{1,2}, regula la disponibilitat de medicaments en situacions especials: a l'article 13 del Capítol III, especifica que l'ús *off-label* tindrà caràcter excepcional i es limitarà a situacions en les quals no es disposi d'alternatives terapèutiques autoritzades per a un determinat pacient. En l'àmbit del CatSalut, l'ús *off-label* queda regulat per la Instrucció 05/2010³

S'estableixen tres possibles escenaris d'ús de fàrmacs *off-label*:

- Utilització de fàrmacs amb prou evidència de qualitat quan els tractaments autoritzats no han demostrat eficàcia, estan contraindicats o han produït efectes adversos no tolerats, o no hi ha alternatives de tractament autoritzades.
- Utilització excepcional justificada per la situació clínica del pacient.
- En un context de recerca clínica reglada.

En qualsevol dels casos, el metge responsable del tractament haurà de justificar convenientment a la història clínica la necessitat d'ús del medicament; informar el pacient en termes comprensibles del tipus de tractament, la seva importància, implicacions i riscos, i obtenir el consentiment informat, notificar les sospites de reaccions adverses i respectar les condicions d'ús que es puguin haver establert en els protocols de les comissions de farmàcia i terapèutica dels centres sanitaris corresponents.

El Reial decret 577/2013, de 26 de juliol⁴, especifica el procediment a seguir per a la notificació de sospites de reaccions adverses. Preferentment a través de la web (www.notificaRAM.es) o del sistema de la targeta groga del Centre de Farmacovigilància de Catalunya (www.icf.uab.es/ca/serveis/sospita/sospita_ra.html).

El laboratori titular de l'autorització està obligat a no realitzar cap promoció de l'ús *off-label* del medicament, ni distribuir cap tipus de material que, de manera directa o indirecta, en pugui estimular l'ús.

L'autoritat sanitària podrà elaborar recomanacions d'ús, quan es pugui preveure un risc per als pacients, que s'han de tenir en compte en l'elaboració de protocols terapèutics assistencials

dels centres sanitaris o bé quan l'ús del medicament en aquestes condicions suposi un impacte assistencial rellevant.

És imprescindible fer el seguiment acurat del tractament per tal d'avaluar la seva efectivitat i seguretat, i cal documentar-ho a la història clínica per garantir que qualsevol professional que doni assistència al pacient en tingui coneixement.

En psiquiatria, la prescripció *off-label* s'ha incrementat en aquests darrers anys per diferents motius:

- Diagnòstics psiquiàtrics pels quals no hi ha fàrmacs amb indicació autoritzada.
- Manca de resposta i/o remissió als fàrmacs amb indicació, quan aquests s'han prescrit i utilitzat prèviament a les dosis i durades indicades i adequades.
- Grups d'edat i poblacions de risc que no s'inclouen en els assajos clínics (nens, majors de 65 anys, dones embarassades, etc).
- Utilització de dosis diferents a les que es preveuen a la fitxa tècnica.
- Utilització de combinacions de fàrmacs no autoritzades. No obstant això, quan dos fàrmacs tenen de forma individual la indicació per a la patologia a tractar, la seva associació no s'ha considerat un ús *off-label*, tot i que ha estat motiu de debat intens en el grup.
- Durades de tractaments diferents a les indicades en la fitxa tècnica.

Diferents estudis⁵⁻⁸ parlen d'una elevada utilització d'antipsicòtics (AP) *off-label* en patologia psiquiàtrica, sense prou evidència científica de qualitat que doni suport al seu ús. Es troben prevalences d'ús d'antipsicòtics *off-label* de fins al 57% i d'antiepilèptics de fins al 80%, tot i que són dades que oscil·len en funció del país, la població de referència i la metodologia seguida en la recollida de dades^{9,10}.

És necessari temps, esforç i coneixement previ per tal de conèixer i analitzar la informació, discriminar aquella que està millor contrastada i la que és independent. Aquesta dispersió de dades de qualitat dificulta que els professionals puguin prendre la millor decisió a partir de les millors evidències disponibles.

Sense prou mecanismes d'informació i control, la normativa actual pot provocar un ús creixent d'utilització de medicaments fora de la fitxa tècnica sense prou aval científic i això pot conduir a una disminució de la qualitat assistencial farmacoterapèutica.

Els serveis de farmàcia hospitalària, les comissions de farmàcia en el territori i el CatSalut, tenen un paper fonamental en assegurar l'adequació d'ús d'aquests fàrmacs en aquestes condicions i homogeneïtzar l'accés a la seva utilització.

Descripció de l'experiència

A l'àmbit territorial Barcelonès Nord, dins de la Regió Sanitària Barcelona, i després de detectar una notable variabilitat en la

pràctica clínica, els professionals de diferents entitats de salut mental es plantegen treballar aquest tema amb dos objectius prioritaris:

- Fer una revisió dels estudis més rellevants i oferir suport basat en l'evidència científica disponible per a la utilització de psicofàrmacs en condicions diferents a les previstes a la seva fitxa tècnica.

- Disminuir la variabilitat a la pràctica clínica en el territori per augmentar-ne la seguretat, l'efectivitat i l'eficiència.

Es crea un grup de treball amb professionals de les diferents entitats proveïdores del CatSalut (Consorci Parc Salut Mar Barcelona, Institut Municipal de Serveis Personals Badalona i Badalona Serveis Assistencials) i àmbits assistencials (salut mental i addiccions). El grup està format per psiquiatres d'hospital i dels centres de salut mental d'adults (CSMA), metges d'atenció a les drogodependències i farmacèutics dels serveis de farmàcia i de la Regió Sanitària.

Es proposa revisar la bibliografia disponible respecte a la utilització de fàrmacs sense indicació en la fitxa tècnica per a les patologies prevalents en salut mental i en població adulta, i la revisió de la legislació respecte a l'obligatorietat o no de demanar el consentiment informat en tots els casos.

Es prioritzen tots els treballs recollits en estudis publicats en els darrers 5 anys sempre que metodològicament tinguin més qualitat que d'altres més antics: metaanàlisi, revisions sistemàtiques, assajos clínics, estudis epidemiològics de casos i controls i de cohorts, etc. Han de tenir prou qualitat metodològica i un nombre adequat de pacients. En diferents patologies, molts dels estudis que aporten informació rellevant s'han publicat amb anterioritat als darrers cinc anys, per aquest motiu s'han inclòs en la revisió.

Les publicacions amb pocs casos, curta durada i/o criteris de seguiment insuficients (dubtosos, deficitaris...) es referencien especificant el seu nivell d'evidència baix quan no hi ha més estudis disponibles.

A les taules dels fàrmacs que s'utilitzen *off-label*, s'especifica el nivell d'evidència de la publicació revisada i es fa una breu descripció de les conclusions dels estudis. S'indiquen en primer lloc aquelles referències que tenen un nivell d'evidència més elevat i que, per tant, tindrien un major suport en la seva utilització.

Nivells d'evidència definits (adaptació de Katzman et al ¹¹)

1. Metanàlisi i assajos clínics controlats i aleatoritzats ben dissenyats.
2. Assajos clínics aleatoritzats amb placebo o amb comparador actiu.
3. Estudis descriptius, comparatius i de casos controls amb almenys 10 subjectes.
4. Consens de comitès d'experts, informes tècnics de les autoritats sanitàries i sèries de casos.

Respecte al requeriment de consentiment informat, la legislació no és clara. El Reial decret (RD) 1015/2009, de 19 juny², estableix que cal registrar al curs clínic que s'ha informat el pacient i que aquest hi està d'acord. En canvi, a nivell autonòmic, la Instrucció 05/2010 del CatSalut³ diu que el consentiment informat s'ha de recollir per escrit. En el document elaborat pel grup de treball s'elabora una proposta de model

de consentiment i s'acorda la recomanació general d'obtenir-lo per escrit sempre que sigui possible, i sobretot en aquells casos en els quals no hi hagi prou evidència científica de qualitat, que doni suport a la seva utilització en aquestes condicions.

El document final després de la revisió s'estructura de la següent manera:

1.- Consideracions:

- **Generals:** s'adjunta un decàleg orientatiu amb recomanacions a tenir en compte abans d'iniciar un tractament *off-label* i un algoritme de decisió per al tractament *off-label*.

- **Sobre les Fitxes tècniques:** es comenta la limitació que ha suposat per al treball el fet que el redactat i les condicions d'ús de les indicacions, dels fàrmacs comercialitzats fa més anys, siguin genèriques i inespecífiques i amb l'ús de terminologia clàssica ja desfasada, tenint en compte que no es correspon amb la utilitzada en les classificacions diagnòstiques actuals.

- **Sobre la bibliografia revisada:** destaquen els nombrosos estudis clínics amb baixa qualitat metodològica, escassa bibliografia que avaluï l'eficàcia d'un fàrmac per a algunes patologies, opinions d'experts sense prou suport bibliogràfic o conflictes d'interessos.

- **Sobre la metodologia de treball:** recerca, selecció i anàlisi de la informació disponible.

2.- Fitxes de les patologies més prevalents en salut mental

Cada fitxa té una primera part amb la definició del diagnòstic. S'utilitza la classificació segons DSM-IV TR, CIE-10 i DSM-5 només en els casos en els quals hi ha modificacions rellevants, i una taula dels fàrmacs amb indicació aprovada en la fitxa tècnica. En la segona part s'indiquen els tractaments *off-label* ordenats per nivell d'evidència científica disponible i els *off-label* no avalats per l'evidència científica disponible. En aquest darrer apartat s'inclouen els tractaments *off-label* dels quals s'ha trobat una evidència molt baixa, o bé aquells amb evidència alta de no recomanació, principalment per efectes adversos o risc d'abús.

3.- Fitxes dels trastorns d'addiccions per consums de diferents substàncies

L'estructura de la fitxa és igual a l'anterior apartat.

4.- Annexos:

- Algoritme de decisió sobre la idoneïtat d'utilització d'un tractament en *off-label*.
- Taula de dosificacions màximes
- Model de consentiment informat

A continuació es mostren alguns exemples i resultats de la revisió d'ús *off-label* d'antipsicòtics (vegeu taula 1).

Taula 1. Evidència científica de l'ús *off-label* dels antipsicòtics (NE=nivell d'evidència).

TRASTORN D'ANSIETAT GENERALITZADA (TAG)		
Olanzapina Risperidona Quetiapina	Associats a ISRS, redueixen l'ansietat en pacients afectats de TAG, amb resposta parcial o resistents al tractament previ amb ISRS ¹²⁻¹⁴ . S'ha identificat un sol estudi que també mostra efectivitat de quetiapina en monoteràpia ¹⁵ .	NE 2 NE 2
INSOMNI *		
Olanzapina	No s'identifica bibliografia amb evidència de qualitat que reforci l'eficàcia d'olanzapina per als trastorns primaris del son. Els efectes secundaris a llarg termini no justifiquen la seva utilització en l'insomni primari; s'aconsella reservar aquest tractament per a l'insomni secundari a d'altres malalties mentals que necessitin tractament amb antipsicòtics ¹⁶ .	NE 2
Quetiapina	Només dos estudis clínics controlats aleatoritzats avaluen els efectes de la quetiapina en malalts sense patologia psiquiàtrica, amb mostres molt petites i resultats poc concloents ¹⁹ , per la qual cosa, no se'n recomana l'ús.	NE 2
TRASTORN OBSESSIU COMPULSIU (TOC)		
Risperidona	En casos de TOC resistent, quan s'afegeix risperidona a dosis baixes a un ISRS o a clomipramina, es produeix una millora clínicament significativa dels símptomes ²⁰ .	NE1
Aripiprazol	En un assaig clínic en què s'afegeix 10-15mg d'aripiprazol a l'ISRS, s'aconsegueix millorar la simptomatologia obsessiva de manera clínicament significativa ²¹ .	NE2
Olanzapina	Revisats dos assaigs clínics, un és favorable a la seva eficàcia i l'altre conclou que no es diferencia del placebo, per tant, no està avalat el seu ús en el TOC ²² .	NE2
Aripiprazol	En un assaig clínic en què s'afegeix 10-15mg d'aripiprazol a l'ISRS, s'aconsegueix millorar la simptomatologia obsessiva de manera clínicament significativa ²¹ .	NE2
Olanzapina	Revisats dos assaigs clínics, un és favorable a la seva eficàcia i l'altre conclou que no es diferencia del placebo, per tant, no està avalat el seu ús en el TOC ²² .	NE2

*El tractament de l'insomni primari amb AP no està justificat segons l'evidència científica revisada¹⁶. L'ús d'AP en insomni associat a patologies concretes com la demència s'esmenta en alguna guia, també en pacients amb altres comorbiditats o en aquells refractaris als tractaments de l'insomni de primera elecció que puguin beneficiar-se de l'efecte sedant dels AP¹⁷.

Consideracions finals

Aquesta experiència ha posat de manifest la dificultat que comporta realitzar un treball d'aquestes característiques i potser justifica el fet que no hi hagi gaires publicacions/ treballs que abordin aquests aspectes. La manca d'actualització de fitxes tècniques de fàrmacs comercialitzats fa molts anys, la manca d'informació ben contrastada, independent i amb una bona qualitat metodològica, ha fet que s'hagi hagut de recórrer a publicacions antigues de més qualitat que algunes posteriors.

El document final recull una revisió objectiva i molt exhaustiva de la bibliografia disponible sobre l'abordatge farmacològic de les patologies mentals i les addiccions més prevalents en el nostre territori.

Com a propostes o iniciatives de futur, es proposa la difusió del document entre els professionals i l'avaluació de la seva implementació.

Membres del grup:

Milagrosa Blanca
Metgessa psiquiatra, Badalona Serveis Assistencials
Teresa Burguete
Metgessa, Institut Municipal de Serveis Personals de Badalona

M.Teresa Campillo
Metgessa psiquiatra, Consorci Mar Parc de Salut Barcelona
Gemma Hurtado
Metgessa psiquiatra, Consorci Mar Parc de Salut Barcelona
Victòria Ollés
Metgessa psiquiatra, Institut Municipal de Serveis Personals de Badalona
Begoña Pascual
Farmacèutica, Badalona Serveis Assistencials
Ramon Ribera
Farmacèutic, Consorci Mar Parc de Salut Barcelona
Inma Rivas
Metgessa, Institut Municipal de Serveis Personal de Badalona
Mercè Rodríguez
Farmacèutica, Regió Sanitària Barcelona, CatSalut

Bibliografia

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Acceso a medicamentos en situaciones especiales; Recomendaciones de uso de medicamentos en condiciones distintas a las autorizadas. Disponible en: <http://bit.ly/1EzEesB> [darrer accés desembre 2014].
2. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Disponible en: <http://bit.ly/Yj3h0Z> [darrer accés desembre 2014].
3. Instrucció 05/2010 del CatSalut, de 7 d'octubre. Utilització de medicaments autoritzats en condicions diferents de les establertes en la fitxa tècnica. Disponible en: <http://bit.ly/1D4xH7y> [darrer accés desembre 2014].
4. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Disponible en: <http://bit.ly/1vov3VO> [darrer accés desembre 2014].
5. Monasterio E, McKean A. Off-label use of atypical antipsychotic medications in Canterbury, New Zealand. *N Z Med J.* 2011;124(1336):24-9.
6. Maglione M, Maher AR, Hu J, et al. Off-Label use of atypical antipsychotics: an update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Sep. Report No.: 11-EHC087-EF.
7. Kuehn BM. Off-label Atypical Antipsychotics. *JAMA.* 2012;308(12):1198.
8. Emmerich J, Dumarcet N, Lorence A. France's new framework for regulating off-label drug use. *N Engl J Med.* 2012;367(14):1279-81.
9. Borges AP, Campos MS, Pereira LR. Evaluation of unlicensed and off-label antiepileptic drugs prescribed to children: Brazilian Regulatory Agency versus FDA. *Int J Clin Pharm.* 2013;35(3):425-31.
10. Franco V, Canevini MP, Capovilla G, et al. Off-label prescribing of antiepileptic drugs in pharmacoresistant epilepsy: a cross-sectional drug utilization study of tertiary care centers in Italy. *CNS Drugs.* 2014;28(10):939-49.
11. Katzman MA, Bleau P, Blier P, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry.* 2014;14 Suppl 1:S1.
12. Pollack MH, Simon NM, Zalka AK, et al. Olanzapine augmentation of fluoxetine for refractory generalized anxiety disorder: a placebo controlled study. *Biol Psychiatry.* 2006;59(3):211-5.
13. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Nietert PJ. Adjunctive risperidone in generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(10):1321-5.
14. Altamura AC, Serati M, Buoli M, Dell'Osso B. Augmentative quetiapine in partial/nonresponders with generalized anxiety disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011;26(4):201-5.
15. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2010;13(3):305-20.
16. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol.* 2010;24(11):1577-601.
17. Echávarri C, Erro ME. Trastornos del sueño en el anciano y en las demencias. *An. Sist. Sanit. Navar.* 2007;30(Supl 1):155-61. Disponible en: <http://bit.ly/169Hxrr> [darrer accés febrer 2015].
18. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in Adults. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(5):487-504.
19. Therapeutics Initiative. Is use of quetiapine for sleep evidence-based? *Therapeutics Letter* 79, september-december 2010. Disponible en: http://www.ti.ubc.ca/sites/ti.ubc.ca/files/79_0.pdf [darrer accés febrer 2015].
20. Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;306(12):1359-69.
21. Sayyah M, Sayyah M, Boostani H, et al. Effects of aripiprazole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder (a double-blind clinical trial). *Depress Anxiety.* 2012;29(10):850-4.
22. Albert U, Aguglia A, Bramante S, et al. Treatment-resistant obsessive-compulsive disorder (OCD): current knowledge and open questions. *Clinical Neuropsychiatry* 2013;10(1):19-30.

Opinió dels professionals

Una proposta per a la prescripció racional dels neuroleptics

Introducció i estat de situació



A l'estudi publicat per la Regió Sanitària Barcelona (RSB) sobre benchmarking¹ dels centres de salut mental d'adults (CSMA) de l'any 2012, en la dimensió eficiència s'utilitza l'indicador cost total i DDD d'antipsicòtics prescrits. Més enllà de les diferències entre cadascun dels centres que es comparen, en alguns casos molt importants, crida l'atenció el resultat global d'aproximadament 87 milions d'euros gastats i 27 milions de DDD prescrites i dispensades de neuroleptics en un any a l'RSB.

Aquestes dades fan referència a una població assignada als CSMA de l'RSB l'any 2012 de 3,8 milions d'adults, amb 34.266 pacients atesos amb diagnòstic principal de trastorn mental sever (TMS), dels quals 13.707 (40%) presenten esquizofrènia com a diagnòstic principal.

En aquest estudi del 2012 no es van incloure quatre CSMA (Sant Martí Nord, La Mina, l'Hospitalet 2 i Badia) i les seves àrees d'influència, pel fet que no havien declarat al Conjunt mínim bàsic de dades de Salut Mental (CMBD-SM).

Segons aquestes dades, el cost mitjà dels neuroleptics prescrits per pacients amb diagnòstic d'esquizofrènia seria de 6.700€/any. Per obtenir el cost total en psicofàrmacs, caldria afegir els costos d'altres medicaments que sovint s'associen al tractament d'aquests pacients: benzodiazepines, antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS) i eutimitzants.

La despesa i la prescripció de neuroleptics s'han incrementat exponencialment respecte als dos anys precedents 2010 i 2011, en què es van realitzar els informes de benchmarking en SM. No obstant això, cal considerar que a la metodologia emprada en el darrer informe de 2012, es detalla l'anàlisi a nivell territorial incloent-hi, per primer cop, la prescripció d'aquest tipus de medicaments per part dels CSMA i del professionals d'atenció primària. Un 75% aproximadament de la prescripció de neuroleptics s'atribueix a metges d'atenció primària i només una quarta part es realitza des de l'atenció especialitzada de salut mental.

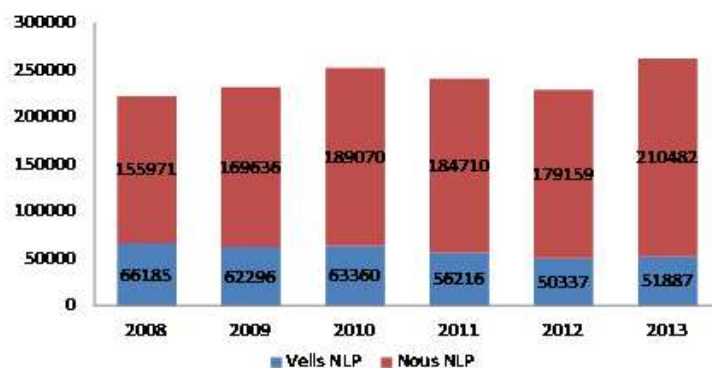
Cal considerar que els medicaments que anomenem antipsicòtics o neuroleptics (per la seva capacitat de provocar efectes secundaris de tipus extrapiramidal) tenen una indicació terapèutica per fitxa tècnica, restringida pràcticament al tractament del trastorn esquizofrènic i dels episodis maníacs del trastorn bipolar II.

Van començar a ser utilitzats en clínica al començament dels 50 amb la clorpromazina i poc temps després amb l'haloperidol, i un seguit de molècules que es van anar sintetitzant en els anys immediatament posteriors.

A inicis dels anys 90, coincidint amb la comercialització dels ISRS, com la fluoxetina, apareixen els que coneixerem com a antipsicòtics atípics, i d'aquests, els primers que van tenir èxit comercial van ser la risperidona i l'olanzapina. El desplaçament respecte als seus antecessors ha estat més lent que en el cas dels antidepressius tricíclics pels ISRS però, a

dia d'avui, igualment inexorable. Tant és així, que les noves generacions de professionals pràcticament desconeixen l'ús dels medicaments històrics, gairebé no inicien tractaments amb aquests i qualsevol canvi, per manca de resposta, efectes secundaris o incompliment, tendeix a fer-se amb un dels medicaments més "nous".

Figura 1. Nombre d'usuaris consumidors de neuroleptics (NLP) a l'RSB*

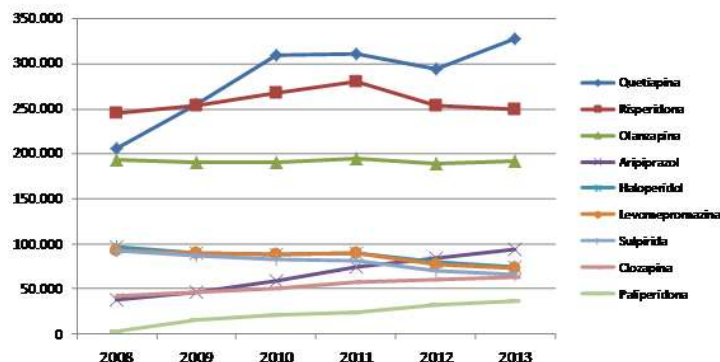


*Fem servir com a definició d'NLP vell aquells fàrmacs existents abans de la comercialització de la risperidona.

La proporció d'usuaris a qui es prescriu un neuroleptic a l'RSB ha augmentat aproximadament en 40.000 persones entre el 2008 i el 2013 (figura 1). A més, també s'ha vist augmentada la prescripció de nous neuroleptics; el 2008 representaven el 70% de tota la prescripció de neuroleptics, mentre que el 2013 ja suposaven el 80%.

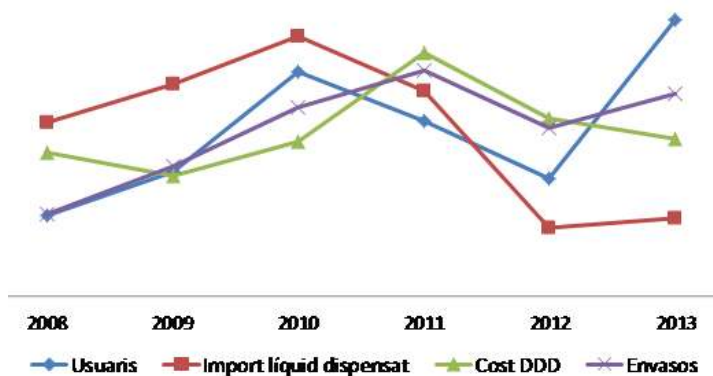
La gran estrella ascendent a l'RSB en aquest firmament dels neuroleptics és la quetiapina, que el 2013 ja era el neuroleptic més prescrit, tant en nombre d'usuaris (70.000) com en envasos dispensats (328.000, figura 2). També destaca l'ascens de la prescripció de les noves molècules com l'aripirazol (el fàrmac que ha donat més beneficis econòmics als Estats Units d'Amèrica el 2013)² amb 16.488 pacients i la paliperidona amb gairebé 6.700 usuaris superant els 4.200 pacients tractats amb clozapina el mateix any.

Figura 2. Nombre d'envasos dispensats dels principals principis actius neuroleptics a l'RSB



A la figura 3 s'observa l'evolució en el consum de neurolèptics a nivell d'usuaris, despesa, cost/DDD i nombre d'envasos. El nombre de pacients tractats havia anat augmentant fins al 2010, va fer una important disminució el 2011 i 2012, però el 2013 va tornar a augmentar. Aquest fenomen és similar al que s'observa amb els envasos dispensats, tot i que la disminució és només el 2012. Per altra banda, les polítiques actives sobre el preu dels medicaments durant aquests anys van permetre disminuir la despesa el 2011-2012, però el seu efecte s'ha estancat i ha repuntat lleugerament, malgrat el cost/DDD mitjà ha continuat disminuint.

Figura 3. Evolució en el consum dels neurolèptics en diferents paràmetres a l'RSB



Què explica aquest augment progressiu de persones tractades i dosis prescrites de neurolèptics els darrers anys?

Si bé és cert que la implementació de més dispositius i programes d'atenció a la salut mental, abans de la crisi econòmica, va ser important i va facilitar el tractament de persones que potser anteriorment quedaven fora del sistema públic, no sembla plausible que aquest fet expliqui l'increment de la prescripció de neurolèptics que hem indicat anteriorment.

Algunes possibles explicacions són la generalització de l'ús dels neurolèptics en àmbits aliens a la seva indicació oficial. Probablement no ha estat aliè a aquest procés, l'eficàcia del màrqueting comercial.

Això ha facilitat que s'utilitzin per a altres indicacions fora de l'esquizofrènia i del trastorn bipolar³: en l'ansietat per qualsevol causa, com a alternativa a les benzodiazepines (especialment la quetiapina, tot i no que no està inclosa aquesta indicació a la fitxa tècnica⁴), agitació en demència⁵, trastorns de conducta lligats a trastorns de personalitat límit, tractament adjuvant del trastorn depressiu major resistent⁶, o trastorn de la conducta alimentària, entre d'altres. En la població infantil, l'increment ha estat molt important, per exemple en els pacients amb diagnòstic de trastorn de l'espectre autista.

En els darrers anys hem assistit impotents al desabastiment intermitent de diversos fàrmacs com tioridazina, trifluoperazina, pipotiazina i perfenazina, el que pot ser interpretat com una estratègia comercial de retirada del mercat de medicaments que donen poc marge econòmic als seus fabricants.

Així mateix resulta preocupant la generalització de la utilització de combinacions de 2 o més neurolèptics, amb el risc d'incrementar els efectes secundaris, les interaccions i la

dificultat per tal de seguir la pauta de tractament.

Les intervencions per individualitzar les pautes de tractament són molt escasses. Es banalitzen els efectes negatius dels tractaments de nova generació, malgrat les alteracions metabòliques que comporten, ja que en força ocasions constitueixen factors de risc molt importants per a la salut física.

Els metges de família són els responsables de la prescripció de la majoria de psicòtrops, inclosos els antipsicòtics, ja que habitualment continuen, de forma indefinida, les prescripcions d'aquests medicaments, d'acord amb el criteri del professional que fa la indicació inicial. Possiblement, els metges de família necessitarien que s'establissin algunes pautes més ben definides pel que fa a l'ús dels neurolèptics en el seu àmbit.

Les alternatives de tractament no farmacològic són poc accessibles als metges d'atenció primària, al pacient i a les seves famílies, tot i que guies com la NICE de 2014 recomanen ser prudents en la indicació d'antipsicòtics, revalorar continuament la dosificació d'aquest tipus de fàrmacs i acompanyar el tractament amb intervencions psicològiques, cognitives i sobre les famílies.

Per tots aquests motius, proposem un compromís des de les instàncies públiques per promoure un ús més racional dels neurolèptics, en la línia del que proposa l'Associació Americana de Psiquiatria, i que tot seguit resumim (taula 1).

Cal que el nostre sistema de salut es plantegi aquest repte i faciliti la coordinació entre l'assistència primària i l'especialitzada, per promoure una millor prescripció farmacològica també en aquest camp. Pensem que milloraria la salut dels nostres pacients i alhora disminuiria el cost (no eficient) del tractament que podria permetre realitzar intervencions complementàries a la farmacològica, tan útils i necessàries per a l'abordatge dels trastorns psiquiàtrics i per als patiments psicològics tan prevalents a les nostres consultes.

Taula 1. Recomanacions Choosing Wisely de l'Associació Americana de Psiquiatria⁷

1. No prescriure medicació antipsicòtica a pacients en cap indicació, sense una avaluació inicial apropiada i un seguiment continu adequat

Per justificar la seva prescripció és essencial l'avaluació inicial, a causa dels efectes adversos metabòlics, cardiovasculars i neuromusculars. La valoració inclou: 1) avaluació de possibles causes subjacents dels símptomes incloent-hi problemes mèdics, psiquiàtrics, psicològics o de l'entorn; 2) considerar la situació mèdica general i comorbiditats; 3) avaluar antecedents de malalties familiars mèdiques, trastorns metabòlics i cardiovasculars. El seguiment continu inclou reavaluar i documentar la dosi, l'eficàcia i els efectes adversos. També una avaluació específica i periòdica que inclogui trastorns del moviment i neurològics, pes, perímetre abdominal, IMC, tensió arterial, freqüència cardíaca, nivells de glucosa i perfil lipídic.

2. No prescriure rutinàriament dos o més antipsicòtics simultàniament

Aquesta situació pot ocórrer fins al 30% dels pacients ambulatoris i el 50% dels pacients ingressats. L'evidència de l'eficàcia i seguretat d'associar múltiples antipsicòtics és limitada, augmenta el risc d'interaccions medicamentoses i disminueix l'adherència al tractament. En general, l'addició d'un segon fàrmac s'hauria d'evitar excepte en casos de tres intents fallits amb monoteràpia, un dels quals inclogui clozapina, o quan el segon antipsicòtic s'afegeix amb la intenció de fer un canvi de monoteràpia.

3. No utilitzar els antipsicòtics com a primera línia de tractament per tractar símptomes de comportament o psicològics de la demència

Inclou símptomes no cognitius com: agitació o agressió, ansietat, irritabilitat, depressió, apatia i psicosi. En aquests casos, el risc d'efectes indesitjats sobrepasa els beneficis potencials dels medicaments en aquesta població. Els medicaments antipsicòtics s'haurien de reservar per quan han fracassat les mesures no farmacològiques i els símptomes suposen una amenaça per al pacient o els altres.

4. No prescriure rutinàriament antipsicòtics com a primera línia de tractament de l'insomni

No hi ha prou evidència i els estudis que hi ha mostren resultats contradictoris.

5. No prescriure rutinàriament antipsicòtics com a primera línia de tractament en nens i adolescents en qualsevol situació diferent de trastorns psicòtics

L'ús d'antipsicòtics en nens s'ha triplicat en els darrers 10-15 anys i no correspon a l'augment dels casos de psicosi. Aquest augment sembla desproporcionat en nens de famílies amb ingressos econòmics baixos, que pertanyen a minories i en nens amb alteracions del comportament diferents de l'esquizofrènia, altres trastorns psicòtics i tics severes. L'eficàcia i tolerabilitat dels medicaments antipsicòtics són inadequades i els efectes adversos metabòlics i de l'augment de pes són més freqüents que en els adults.

Manuel Borrell
Metge de família. EAP Sarrià, Vallvidrera, les Planes

David Clusa
Metge psiquiatre. Sant Pere Claver Fundació Sanitària.

Bibliografia

1. Regió Sanitària Barcelona- CatSalut. Benchmarking dels Centres de Salut Mental d'adults de la Regió Sanitària Barcelona. 2012. Disponible en: <http://goo.gl/XCG2Bz> [darrer accés febrer 2015].

2. Ioannidis JP. Mega-trials for blockbusters. JAMA. 2013;309(3):239-40.

3. Kuehn BM. Off-label atypical antipsychotics. JAMA 2012;308(12):1198.

4. Agemed. Quetiapina. Fitxa tècnica. Disponible en: <http://goo.gl/YQJlkm> [darrer accés febrer 2015].

5. Power GA. Discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. N Engl J Med 2013;368:186-7.

6. Spielmans GI, Berman MI, Linardatos E, et al. Adjunctive atypical antipsychotic treatment for major depressive disorder: a meta-analysis of depression, quality of life, and safety outcomes. PLoS Med. 2013;10(3):e1001403.

7. American Psychiatry Association (APA). Choosing Wisely. Disponible en: <http://www.psychiatry.org/choosingwisely> [darrer accés febrer 2015].

Observatori de consum de medicaments

Prescripció off-label d'antipsicòtics a l'RSB

A les següents taules i figures es presenta una primera anàlisi de la prescripció d'una sèrie d'antipsicòtics i les seves indicacions terapèutiques, amb l'objectiu d'analitzar l'ús fora d'indicació (off-label) a la Regió Sanitària Barcelona (RSB).

Metodologia

S'analitza la prescripció dels pacients adults (18 anys o més) assignats a centres ICS d'atenció primària de l'RSB dels anys 2011-2013, a partir de la base de dades que consta al SIDIAP de prescripció-facturació (*).

Es seleccionen els cinc antipsicòtics (AP) amb major increment en pacients i/o despesa d'acord amb les dades de facturació al CatSalut 2009-2013, per tal de fer l'anàlisi posterior: aripiprazol, asenapina, olanzapina, quetiapina i risperidona.

Posteriorment s'identifiquen els pacients adults que han rebut un mínim de 6 envasos d'aquests 5 principis actius en cadascun dels anys d'estudi, i es relacionen amb els problemes de salut declarats; s'estableixen tres grups:

- Indicacions autoritzades: pacients en els quals es compleixin els criteris d'indicació del fàrmac, recollits a la fitxa tècnica (taula 1), tots els mesos de l'any pels quals s'ha facturat aquell fàrmac.
- Indicacions no autoritzades (=off-label a efectes d'aquest estudi): pacients en els quals no es compleixin els criteris d'indicació del fàrmac, durant tots els mesos de l'any pels quals s'ha facturat aquell fàrmac.
- Indicacions mixtes: pacients que tinguin mesos amb facturació d'indicacions autoritzades i d'altres mesos amb indicacions no autoritzades.

Si un pacient pren més d'un dels fàrmacs d'estudi, la indicació serà específica per cada medicament i any.

Taulela 1. Principis actius considerats i indicacions recollides en la fitxa tècnica que s'han considerat en l'anàlisi (per a més informació consulteu Agemed <http://goo.gl/X9Eci>).

codi ATC	ATC	Indicació recollida a la fitxa tècnica
		Tractament de l'esquizofrènia en adults i adolescents de ≥ 15 anys
N05AX12	Aripiprazol	Tractament dels episodis maníacs moderats o greus en pacients amb trastorn bipolar I i en la prevenció de nous episodis maníacs en adults i en adolescents de > 13 anys
N05AH05	Asenapina	Tractament dels episodis maníacs moderats a greus, associats amb el trastorn bipolar I en adults
		Tractament de l'esquizofrènia
N05AH03	Olanzapina (#)	Tractament dels episodis maníacs de moderats a greus associats als trastorns bipolars Prevenció de les recaigudes en pacients que presenten trastorn bipolar que hagin respost al tractament amb olanzapina durant l'episodi maníac
		Tractament de l'esquizofrènia
N05AH04	Quetiapina	Tractament d' episodis maníacs de moderats a greus associats als trastorns bipolars Tractament del trastorn bipolar Tractament addicional dels episodis depressius majors quan no hi ha resposta òptima als antidepressius en monoteràpia
		Tractament de l'esquizofrènia
N05AX08	Risperidona (#)	Tractament d' episodis maníacs de moderats a greus associats als trastorns bipolars

(#) Risperidona té, a més, les indicacions de tractament a curt termini (fins a 6 setmanes) de l'agressió persistent que pot aparèixer en demència tipus Alzheimer de moderada a greu que no responguin a altres mesures no farmacològiques, i en els trastorns de conducta en nens de ≥ 5 anys amb retard mental. En aquesta anàlisi no s'han considerat com a autoritzades aquestes dues indicacions, ja que no es podien analitzar les durades de tractament, si bé un dels criteris d'anàlisi inicial va ser un consum major a 6 envasos/any de cada fàrmac.

Resultats

Taulela 2. Evolució de l'ús dels antipsicòtics seleccionats, en relació amb les indicacions recollides en la fitxa tècnica

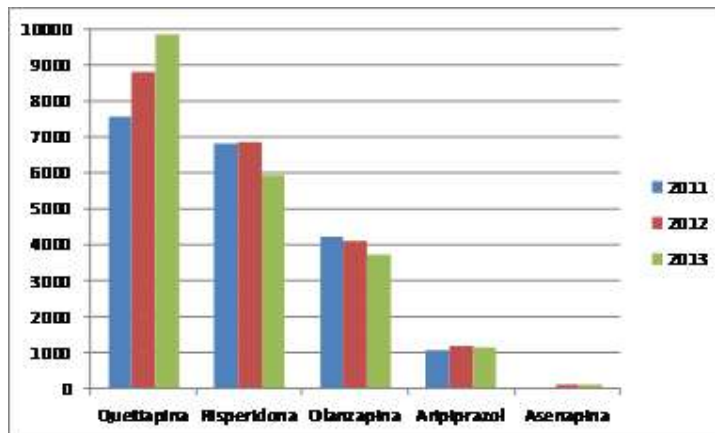
Any		Total pacients	% pacients indicacions autoritzades	% pacients indicacions no autoritzades (= off-label)	% pacients indicacions mixtes
Any 2011	QUETIAPINA	13.477	39,8%	56,1%	4,1%
	RISPERIDONA	11.752	41,4%	57,9%	0,6%
	OLANZAPINA	8.256	47,1%	51,5%	1,5%
	ARIPIPRAZOL	2.523	56,2%	42,3%	1,4%
	ASENAPINA	25	28,0%	72,0%	0,0%
	Totals	33.035	41,2%	55,4%	3,4%
Any 2012	QUETIAPINA	15.572	39,0%	56,6%	4,5%
	RISPERIDONA	11.544	39,6%	59,4%	1,0%
	OLANZAPINA	8.169	48,2%	50,5%	1,3%
	ARIPIPRAZOL	2.816	56,9%	41,7%	1,4%
	ASENAPINA	136	32,4%	66,9%	0,7%
	Totals	35.146	40,4%	57,9%	3,8%
Any 2013	QUETIAPINA	15.305	21,4%	64,3%	14,3%
	RISPERIDONA	10.251	41,6%	57,8%	0,6%
	OLANZAPINA	7.554	49,8%	49,4%	0,8%
	ARIPIPRAZOL	2.683	56,7%	42,7%	0,6%
	ASENAPINA	134	33,6%	66,4%	0,0%
	Totals	33.379	34,1%	58,6%	7,3%

Taulela 3. Principals problemes de salut declarats en les indicacions off-label.

	Any 2011	Any 2012	Any 2013
Trastorns d'ansietat generalitzada	6.992 (38,2%)	7.923 (40,5%)	8.722 (44,6%)
Episodis depressius	3.989 (21,8%)	4.638 (23,7%)	7.473 (38,2%)
Demències (#)	5.076 (27,7%)	6.069 (31,0%)	6.261 (32,0%)
Dependència per consum de substàncies (opioides, al·lucinògens, sedants, etc.)	5.031 (27,5%)	5.210 (26,6%)	5.519 (28,2%)
Trastorns no orgànics del son	1.475 (8,1%)	2.137 (10,9%)	2.632 (13,5%)

(#) Agrupa diferents tipus de demències (tipus Alzheimer, vascular, etc.). En aquesta anàlisi no s'ha considerat com a autoritzada la indicació de demència i l'ús de risperidona, ja que no es podien analitzar les durades de tractament, si bé un dels criteris d'anàlisi inicial va ser un consum major a 6 envasos/any de cada fàrmac. (Un pacient pot tenir més d'un problema durant el mateix període, per tant, el percentatge final no suma necessàriament 100%)

Figura 1. Evolució del nombre de pacients identificats en indicacions no autoritzades (off-label) dels antipsicòtics seleccionats.



Discussió

Les dades recollides a la taula 2 d'ús *off-label*, al voltant del 55-58%, serien de l'ordre similar a les publicades a la bibliografia¹. A l'RSB, la utilització *off-label* dels cinc fàrmacs seleccionats ha suposat una despesa de 6,4 milions d'euros el 2013.

A l'RSB, la quetiapina és l'AP que s'ha identificat amb el major nombre de pacients que haurien rebut aquests AP amb indicacions *off-label*, amb un increment significatiu des del 2011 (56% -7.560- al 2011 i 64% -9.846- el 2013) (taula 2 i figura 1). L'increment en l'ús de la quetiapina s'ha descrit també en altres països, i s'ha relacionat principalment amb l'increment de l'ús en indicacions *off-label*².

Tot i que amb molts menys pacients, l'ús d'asenapina també s'ha relacionat en aquesta anàlisi amb indicacions no recollides en la fitxa tècnica.

Quan s'analitzen les indicacions no autoritzades facturades a l'RSB (taula 3), s'observa que els trastorns d'ansietat generalitzada, els episodis depressius, les demències, la dependència a diferents substàncies i els trastorn orgànics del son, són els problemes de salut més declarats en les indicacions *off-label*. Altres estudis realitzats al Canadà i al Regne Unit mostren dades similars^{2,3}.

Conclusions

Aquesta primera anàlisi ha permès centrar el tema de l'ús *off-label* d'AP i juntament amb la revisió de l'evidència disponible, ha de permetre fer un abordatge específic d'aquesta qüestió amb els professionals clínics implicats, tot considerant la revisió de l'evidència disponible i les recomanacions que també es recullen en aquest número del butlletí.

Cristina Ibáñez. Corinne Zara
Farmacèutiques. Regió Sanitària Barcelona

(*) Volem agrair als professionals del SIDIAP i de l'IDIAP Jordi Gol que han col·laborat en l'extracció d'aquestes dades.

Bibliografia:

1. Monasterio E, McKean A. Off-label use of atypical antipsychotic medications in Canterbury, New Zealand. *N Z Med J.* 2011;124(1336):24-9.
2. Pringsheim T, Gardner DM. Dispensed prescriptions for quetiapine and other second-generation antipsychotics in Canada from 2005 to 2012: a descriptive study. *CMAJ Open.* 2014;2(4):E225-32.
3. Marston L, Nazareth I, Petersen I, et al. Prescribing of antipsychotics in UK primary care: a cohort study. *BMJ open.* 2014;4:e006135.

Actualització farmacoterapèutica

Mania induïda per antidepressius o infradiagnòstic de l'espectre bipolar en els pacients amb depressió?

Is antidepressant-associated mania always an evidence of a bipolar spectrum disorder? A case report and review of the literature. Kimmel RJ, Seibert J. *Gen Hosp psychiatry*. 2013;35(5):577.e1-2

La mania induïda per antidepressius utilitzats en episodis de depressió major s'ha descrit a la bibliografia, tot i que hi ha autors que consideren que els pacients que experimenten aquest efecte advers podrien presentar realment un desordre bipolar endogen, i recomanen iniciar tractament amb antipsicòtics.

El cas clínic presenta un pacient de 45 anys sense antecedents psiquiàtrics, que va consultar el seu metge de primària per un estat anímic decaïgut d'un mes d'evolució, dificultats per dormir, anhedonia i ideacions suïcides passives. Va iniciar citalopram 20mg, i després d'uns mesos sense resposta se li va canviar a sertralina 100 mg. El pacient va començar amb símptomes d'energia augmentada, parlar molt i dormir poc, i la família el va portar a urgències. Un cop ingressat a la unitat de psiquiatria, es va suspendre la sertralina, es va iniciar clonazepam i els símptomes maníacs van resoldre's, però va reaparèixer l'anhedonia inicial. S'inicià mirtazapina 30mg/dia, es va mantenir un any i després d'aconseguir la remissió es va retirar. Dos anys després de l'alta i un any després de suspendre la mirtazapina, el pacient es mantenia eutímic.

Amb aquest cas pràctic, els autors il·lustren la seva hipòtesi inicial que la mania era causada per un efecte advers a la sertralina: es va canviar a un altre antidepressiu amb mecanisme d'acció diferent per tal que la reacció adversa es reduís, i poder continuar tractant la depressió unipolar diagnosticada inicialment. En el cas que s'hagués classificat el pacient en un espectre bipolar, els autors alerten que s'hagués iniciat tractament amb un estabilitzador de l'ànim o antipsicòtic, amb un major risc d'efectes secundaris i falta de remissió de la depressió major.

Una metanàlisi d'estudis farmacogenètics apunten a la presència d'un polimorfisme a la regió promotora del transportador de la serotonina (5-HTTLPR) com a possible causant de la mania induïda per antidepressius, tot i que són resultats no conclouents (Daray FM, et al. *Bipolar Disord*. 2010;12(7):702-6).

Per altra banda, l'estudi BRIDGE és un projecte multicèntric (18 països i 5.635 pacients) que es va dissenyar per determinar la incidència de bipolaritat en pacients amb depressió major. En l'article de Bschor *T et al. J Affect Disord*. 2012;142(1-3):45-52, es descriu els resultats de la cohort alemanya de 2008-2009 amb 251 pacients adults diagnosticats de depressió major, segons els criteris del DSM-IV. El 89% dels pacients rebia antidepressius, el 23,5% antipsicòtics, 25,9% estabilitzadors de l'ànim i 16,3% amb benzodiazepines. La proporció de pacients diagnosticats de trastorn bipolar en relació amb l'unipolar, es va modificar significativament (entre un 11,6% i un 58,7%) en funció de 5 criteris diagnòstics diferents aplicats: segons el DSM-IV un 11,6% dels pacients eren classificats de bipolars; s'incrementava a un 18,4%

quan s'aplicava el criteri clínic i el coneixement de l'història del pacient; un 24,8% amb el DSM-IV modificat (s'acceptava com a diagnòstic de bipolar els efectes adversos per antidepressius i altres substàncies); un 40,6% aplicant un algoritme específic de bipolaritat (s'accepta episodis molt curts d'hipomania i síndromes maníacs com a signes de trastorn bipolar), i fins a un 58,7% d'acord amb el qüestionari autoadministrat Hypomania Checklist (HCL-32R).

La definició de bipolaritat és, doncs, molt sensible als criteris diagnòstics utilitzats i divergències entre psiquiatres, subjectes a una avaluació clínica en el dia a dia menys estandarditzades.

Recomanacions terapèutiques d'acord amb el perfil farmacogenètic dels pacients

Pharmacogenetics: from bench to byte- An Update of Guidelines. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(5):662-73

El coneixement sobre farmacogenètica i el nombre de test disponibles han augmentat en els darrers anys, i tot i que algunes fitxes tècniques de medicaments inclouen algun tipus d'informació farmacogenètica, les guies que relacionen el resultat del test amb una recomanació específica no són freqüents.

La Societat Holandesa de Farmàcia Avançada i el seu grup de treball sobre farmacogenètica han publicat una guia actualitzada on plantegen una sèrie de recomanacions terapèutiques de dosis, basades en la revisió de 163 combinacions de genotip/fenotip-fàrmac, corresponents a 53 fàrmacs (antipsicòtics, antidepressius, anticoagulants, antidiabètics, antiinfecciosos i altres) i 11 gens (CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, més freqüentment).

Cada interacció gen-fàrmac es classifica d'acord amb la qualitat de l'evidència disponible i el grau de rellevància clínica: en el 86,5% dels casos la qualitat és bona o molt bona, i en el 36,2% dels casos la rellevància és mitja-alta. Els autors fan recomanacions per un 73,6% (39) dels fàrmacs avaluats. En un 20,8% (11) dels fàrmacs es va identificar la interacció gen-fàrmac però no es considera necessari emetre recomanació de dosi. En general, els metabolitzadors ultraràpids requeriran ajustos de dosis d'entre 30-150%, el metabolitzadors intermedis reduccions d'un 20-50% i els metabolitzadors pobres reduccions més importants del 50% o canviar a altres fàrmacs alternatius.

Centrant-nos en antipsicòtics, la informació disponible és força escassa. En el cas de prescriure aripirazol, haloperidol o zuclopentixol a pacients metabolitzadors pobres del CYP2D6, els autors recomanen reduir la dosi màxima a 10mg/dia d'aripirazol (67% de la dosi màxima diària recomanada) i reduir un 50% la dosi d'haloperidol i de zuclopentixol (o seleccionar fàrmac alternatiu). Amb la clozapina, olanzapina i flupentixol no s'han identificat reaccions gen-fàrmac, i en el

Actualització farmacoterapèutica

cas de la risperidona si que s'han identificat polimorfismes en el CYP2D6 però la informació és insuficient per fer recomanacions d'ajust de dosi, per això els autors recomanen vigilància dels possibles efectes adversos o seleccionar alternatives.

Els autors també remarquen que hi ha molt poca evidència que justifiqui fer el cribratge farmacogenètic general de la població. Les recomanacions emeses estan orientades als pacients que estan prèviament genotipats, un nombre de pacients limitat a la pràctica clínica, sovint després d'un efecte advers inexplicable o falta de resposta a una dosi terapèutica "habitual". Aquest és un camp de recerca que podria ajudar a explicar i evitar algunes de les situacions de fracàs terapèutic que s'observen a la pràctica clínica.

La visita mèdica de la indústria farmacèutica influeix en el grau d'utilització off-label d'antidepressius i antipsicòtics en pediatria

Restrictions on pharmaceutical detailing reduced off-label prescribing of antidepressants and antipsychotics in children.
Larkin I, Ang D, Avorn J, et al. *Health Aff (Millwood)*. 2014;33(6):1014-23.

La promoció d'indicacions off-label està prohibida per llei i diferents laboratoris han estat jutjats i condemnats per pràctiques d'aquest tipus. Alguns estudis han demostrat que limitar el contacte a la consulta mèdica entre prescriptors i visitadors mèdics de la indústria farmacèutica (IF) té un impacte en la qualitat de la seva prescripció, tot i que alguns professionals dubten que la visita mèdica realment afecti les seves prescripcions.

Aquest estudi americà realitzat entre 2006-2009, pretén avaluar els canvis en la prescripció d'antidepressius i antipsicòtics en indicacions autoritzades i off-label, entre 352 pediatres i psiquiatres infantojuvenils de 15 centres mèdics amb una política de restricció de visita mèdica de la IF (prohibició o limitació de l'accés al centres, regals, mostres gratuïtes, etc.), en relació amb altres 8 centres sense restriccions (1.541 pediatres i psiquiatres infantojuvenils). A més d'analitzar les actuacions de cada centre en relació amb la visita mèdica, es va obtenir de la base de dades SDI Health la informació relativa al nombre estimat de visites mèdiques per fàrmac i mes del període d'estudi, i si el fàrmac disposava d'un comercial dedicat al seu màrqueting en el període. Els fàrmacs es van classificar en quatre grups segons si disposava d'autorització en pediatria i si disposava de xarxa de vendes: fàrmac promocionat i autoritzat (PA), fàrmac no promocionat i autoritzat (nPA), fàrmac promocionat i no autoritzat (PnA), i fàrmac no promocionat i no autoritzat (nPnA). Alguns fàrmacs van canviar de categoria al llarg de l'estudi (pex aripiprazol va aconseguir la indicació de depressió infantil als Estats Units d'Amèrica l'octubre de 2007). A partir d'IMS Health es va identificar el nombre de prescripcions

dels metges de cada centre escollit, dispensades a nivell de farmàcia comunitària.

Es van identificar 38 fàrmacs (antidepressius ISRS i antipsicòtics atípics). El 99% dels fàrmacs promocionats eren de marca i soia protecció de patent, sense genèric (EFG) equivalent en el moment de la prescripció, mentre que el 99% dels fàrmacs no promocionats eren EFG. La prescripció de marques no promocionades i EFG promocionats van ser anecdòtiques. El 56 i el 58% del total de prescripcions en el grup control i d'intervenció, respectivament, corresponien a fàrmacs no autoritzats en pediatria.

De forma global, els metges dels centres amb intervenció sobre la visita mèdica de la IF van reduir un 43% la prescripció d'antipsicòtics i un 33% la d'antidepressius, majoritàriament medicaments de marca. Considerant els fàrmacs promocionats, després d'implementar les estratègies la prescripció de fàrmacs PA es va reduir un 34%, que va ser significativament major que el descens de l'11% en els fàrmacs PnA. Els autors assenyalen que, si la promoció de la IF no contribuís a l'ús off-label, les accions dutes a terme per limitar la visita mèdica no haguessin afectat aquest tipus de prescripció. No obstant això, en els fàrmacs no promocionats, va augmentar un 14% la prescripció d'nPA i un 35% els nPnA, principalment d'EFG, en els quals serà difícil realitzar assajos clínics amb aquestes indicacions off-label, però en els quals són necessaris estudis qualitius d'aquest tipus d'utilització.

Amb l'estudi es mostra l'impacte de la visita mèdica de la IF en la prescripció off-label de pediatria, fet que també podria fer-se extensiu a la prescripció general en adults.