

Editorial

Eficàcia de les intervencions

La interpretació de les metaanàlisis:
a propòsit de l'eficàcia dels
antidepressius

Estratègies no farmacològiques
de tractament de la depressió greu

Seguretat

Antipsicòtics en geriatría.
Perspectiva des de l'atenció
primària

Opinió dels professionals

Medicalització, medicaments
i cultura

Notícies

III Jornada de Farmàcia RSB

Alertes de seguretat

Nou recurs sobre informació de
medicaments: CEDIMCAT

Actualització farmacoterapèutica

Observatori de consum
de medicaments

III Jornada de debat sobre
eficàcia i seguretat en la
utilització de medicaments



Editorial

Les aportacions de la recerca en el desenvolupament de medicaments a l'entorn de la salut mental han fet augmentar de forma inesperada la seva utilització en les darreres dècades. El debat suscitat en alguns treballs que qüestionen l'eficàcia dels antidepressius en els trastorns depressius, fa necessari aportar elements per valorar la metodologia dels estudis fets, que permeti un posicionament sobre les conclusions d'aquests, basat en el coneixement. Encara que la conclusió sigui que són necessaris més estudis per poder confirmar la hipòtesi inicial, seria bo contemplar aquesta eventualitat com una oportunitat per continuar fent la recerca necessària i adient, per poder superar les incerteses actualment existents. També hem volgut introduir altres opcions terapèutiques no farmacològiques en el tractament de la depressió per conèixer alguns dels procediments que s'utilitzen i que han mostrat eficàcia.

Els problemes relacionats amb la seguretat en la utilització d'antipsicòtics en la gent gran amb demència continuen vigents, amb noves evidències també amb els antipsicòtics típics. Si bé varem poder observar un lleuger descens en la seva utilització de forma immediata a partir de l'alerta de l'any 2004 de l'Agència Espanyola del Medicament, sobre l'increment del risc d'episodis isquèmics cerebrals i de l'increment de la mortalitat en aquesta població tractada amb olanzapina i risperidona respecte a placebo, tornem a veure una tendència creixent amb un total de 35.981 persones majors de 75 anys que han rebut un antipsicòtic durant l'any 2007. Es presenta una breu revisió de l'eficàcia i la seguretat en la utilització d'antipsicòtics en les demències, i es fan recomanacions especials en les alternatives no farmacològiques que, malgrat el seu abordatge complex i els seus costos en termes de dedicació de personal, han de continuar sent una prioritat en el tractament.

L'anàlisi de la medicalització i del paper del medicament en la nostra societat resulta un element imprescindible per abordar l'explicació de certs comportaments que observem respecte a la seva utilització. En aquest context, hem volgut aportar la visió d'altres disciplines, com l'antropologia social, per descriure certs canvis que s'han produït en el temps sobre la concepció de salut i malaltia i que, sens dubte, han tingut fortes implicacions en la funció i en el desenvolupament dels medicaments.

És possible que l'escenari futur sobre la utilització de medicaments es compliqui força més, i hi pot contribuir la proposta normativa que el Parlament Europeu haurà de votar la propera tardor sobre la possibilitat que la indústria farmacèutica faci activitats d'informació directa dels medicaments a la població. Probablement, l'àmbit de la salut mental és un entorn especialment sensible a les intervencions que pugui realitzar la indústria farmacèutica en aquest sentit.

Comitè editorial

Àssun Àlvarez, Teresa Arranz, Manel Borrell, Ferran Cachadiña, David Clusa, Joan Costa, Cristina Ibáñez, Jordi Monedero, M. Eugènia Rey, Maite Pérez, Alba Prat, Margarita Ramoneda, Oriol Roura i Corinne Zara.

Comitè de redacció

Anna Coma, M^a Antònia Gelabert, Cristina Ibáñez, Jordi Peláez, M. Eugènia Rey, Mercè Rodríguez, Lourdes Tamarit i Corinne Zara.

Coordinació editorial

Corinne Zara i Cristina Ibáñez

Secretaria tècnica

Anna M. García

Eficàcia de les intervencions

La interpretació de les metaanàlisis: a propòsit de l'eficàcia dels antidepressius

El terme metaanàlisi va ser descrit en el camp de la recerca educativa¹ i s'utilitza en medicina des de mitjan dècada de 1980. Tot i que hi ha diversos sinònims de la mateixa metodologia (per exemple, overview, systematic review, pooled data, etc.) ha acabat imposant-se el terme meta-analysis des que així va ser inclòs com a Medical Subject Heading a la base de dades bibliogràfica Medline.

Una metaanàlisi és útil perquè dona una resposta quantitativa per interpretar l'enorme volum de recerca clínica que es fa actualment en ciències de la salut. Ha esdevingut una metodologia d'elecció per avaluar, classificar i combinar l'evidència científica disponible, la qual cosa s'ha posat de manifest en les revisions quantitatives realitzades per la Col·laboració Cochrane.

Val a dir que la metaanàlisi no és només l'aplicació de mètodes estadístics formals que permeten combinar dades de diferents estudis clínics amb qüestions de recerca similars, sinó que sobretot implica el disseny i l'aplicació d'un protocol rigorós amb un procés de cerca bibliogràfica, selecció i avaluació dels estudis que s'hi volen incloure². Aquesta avaluació necessita, com a mínim, i de manera independent per part de dos investigadors, l'extracció de les dades i la valoració de la qualitat metodològica de cada estudi, així com l'anàlisi de l'heterogeneïtat entre estudis.

Tot això és el que van portar a terme els autors de la metaanàlisi sobre antidepressius que es va publicar el mes de febrer d'enguany³ i que va tenir un cert ressò als mitjans de comunicació. La metaanàlisi va incloure tots els assaigs clínics que es van lliurar a la Food and Drug Administration (FDA) dels EUA per a l'aprovació de la comercialització de quatre antidepressius de nova generació: fluoxetina, venlafaxina, nefazodona i paroxetina. Els autors volien conèixer el grau de millora respecte el nivell de depressió inicial (mesurat segons l'escala Hamilton de depressió) dels pacients aleatoritzats a placebo o a antidepressiu. De tots els assaigs clínics identificats, finalment se'n van incloure 35 (5 de fluoxetina, 6 de venlafaxina, 8 de nefazodona i 16 de paroxetina) que implicaquen un total de 5.133 pacients, 3.292 aleatoritzats a un antidepressiu i 1.841 a placebo.

Els resultats globals van mostrar molt poca diferència entre els que prenién antidepressiu i els que prenién placebo: la mitjana de millora, abans i després del tractament, va ser de

9,60 punts en l'escala de Hamilton per al grup d'antidepressiu i de 7,80 punts en el grup placebo. Per tant, considerant tots els pacients inclosos en els 35 estudis, la diferència entre els que van prendre antidepressiu (qualsevol dels quatre) i placebo va ser d'1,80 punts. Aquesta diferència és estadísticament significativa; tanmateix, els autors de l'estudi puntualitzen que no és clínicament significativa. Per afirmar-ho es van basar en el criteri que el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del Regne Unit fa servir, és a dir, 3 punts.

Aquest criteri de significació clínica és el que consta a la guia de pràctica clínica sobre depressió comissionada pel NICE⁴. En aquest punt cal aclarir que el NICE no desenvolupa guies; el que fa és proveir el marc i finançar-les. En aquest cas va ser desenvolupada pel National Collaborating Centre for Mental Health del Regne Unit, que és en realitat una xarxa d'organitzacions professionals implicades en la salut mental, organitzacions d'atenció sanitària, institucions acadèmiques i el mateix NICE. El lideratge d'aquest centre corre a càrrec, de manera conjunta, del Royal College of Psychiatrists' research unit (College Research Unit - CRU) i el Centre for Outcomes Research and Effectiveness (CORE) de la British Psychological Society.

Probablement és per aquest pes professional en el desenvolupament de la guia de pràctica clínica que els autors de la metaanàlisi consideren important aquest criteri de significació clínica. Amb tot, val a dir que a la guia no s'explicita d'on prové aquesta diferència de 3 punts en l'escala Hamilton de depressió per considerar la significació clínica. Hom esperaria que es basés en un estudi on diversos clínics valoressin un canvi en un nombre suficient de pacients (mostra prèviament calculada) i ho comparessin amb els punts obtinguts per aquests pacients en l'escala de depressió. O potser és que aquest valor està molt consensuat entre els clínics i personalment se m'escapa tal consens.

Davant d'això, el criteri de significació estadística sembla més fiable, però també és cert que amb mostres molt grans, com passa en el cas de les metaanàlisis, la significació estadística és relativament senzilla d'atènyer. Finalment, tot i que la metaanàlisi s'ha dut a terme de manera curiosa, la interpretació dels resultats, és a dir, si realment els antidepressius tenen o no efecte en la millora de la depressió, és dubtosa. Tanmateix, anem a pams i desgranem com s'han tractat els potencials biaixos d'una metaanàlisi (vegeu taula 1) per veure si els resultats són o no fiables.

Taula 1. Principals limitacions d'una metaanàlisi

Del conjunt de limitacions que aquest tipus d'anàlisi té, en destaquen:

1. El biaix de selecció, a causa tant d'una cerca bibliogràfica inapropiada o, dins d'aquest, el biaix de publicació, pel qual només es poden seleccionar els estudis que han estat publicats, i que solen ser els que demostren l'eficàcia de la intervenció a estudiar, també anomenats estudis positius.
2. El biaix en els criteris d'inclusió introduït pels investigadors, que pot conduir a l'exclusió d'estudis rellevants o, a la inversa, la inclusió d'estudis no adequats, per exemple, repetits (a vegades es publiquen 2 articles diferents amb anàlisis sobre la mateixa mostra de pacients).
3. Els biaixos existents en els estudis individuals seleccionats, que es poden agreujar quan estan combinats de forma quantitativa.
4. La generalització dels resultats de la metaanàlisi, que estan restringits al conjunt d'estudis combinats i poden no ser generalitzables al total d'estudis que tracten el tema de recerca seleccionat.
5. L'heterogeneïtat dels estudis seleccionats així com la variabilitat en llur qualitat metodològica.

Pel que fa al biaix de selecció o publicació, aquesta metaanàlisi sobre antidepressius es cura en salut tenint en compte que els estudis que inclou no són els publicats sinó tots els que han arribat a l'FDA, s'hagin o no publicat amb posterioritat. A més, els autors van dur a terme una cerca específica a les pàgines web de les companyies farmacèutiques desenvolupadores dels fàrmacs inclosos en la metaanàlisi. D'alguna manera, es podria dir que aquest possible biaix s'ha minimitzat al màxim.

En relació amb els criteris de selecció dels estudis, els investigadors poden haver introduït un biaix en no haver inclòs a la metaanàlisi els estudis de sertralina i citalopram. Tanmateix, aquesta no va ser una decisió deliberada sinó basada en criteris de rigor metodològic, ja que els estudis disponibles amb aquests fàrmacs van ser exclosos perquè no especificaven les puntuacions mitjanes de millora i en anar a cercar informació complementària als webs tampoc no la van trobar. A més, per comprovar si aquests estudis podien fer variar els resultats, els autors van portar a terme una anàlisi de sensibilitat observant què passava amb el resultat global si aquests estudis eren dins o fora de la metaanàlisi. Es comprovava que el resultat global no variava i, per tant, segons això, sembla que la possibilitat de biaix, en el sentit de deixar fora de l'anàlisi un estudi rellevant, és mínima.

Amb tot, el biaix en l'altre sentit, és a dir, com a resultat d'incloure estudis no adequats, pot haver-se donat. No tant perquè hi pugui haver dades repetides (cosa que hauria controlat l'FDA, se suposa) sinó perquè s'hagin inclòs estudis l'objectiu dels quals no fos valorar l'eficàcia sinó altres aspectes previs, com ara el càlcul de la dosi adequada o la toxicitat. En aquests tipus d'estudis són freqüents els resultats negatius atès que les dosis són temptatives i gairebé sempre s'han de fer dos o tres d'aquests assaigs⁵.

Curiosament una altra metaanàlisi d'antidepressius i també amb els estudis de l'FDA, publicada el mateix mes però en

una revista més clàssica⁶ va posar de relleu que els estudis de l'FDA eren de fase 2 i fase 3. Els estudis de fase 2 es porten a terme només per obtenir dades preliminars d'eficàcia i dades sobre efectes adversos⁷. Des del meu punt de vista, aquests estudis no s'haurien d'incloure en les metaanàlisis d'eficàcia, atès que els estudis que serveixen realment per valorar-la i que són vàlids per extrapolar els resultats a la clínica són els de fase 3 (vegeu-ne la definició de l'FDA⁸).

Pel que fa a la validesa dels estudis individuals seleccionats, cal dir que les metaanàlisis són habitualment síntesis de dades quantitatives procedents de la combinació d'assaigs clínics, tot i que també es poden combinar dades d'estudis observacionals longitudinals o transversals (per exemple, en el cas de metaanàlisis d'estudis de proves diagnòstiques). Per tant, la validesa d'una metaanàlisi sempre depèn dels estudis que combina. En tractar-se d'assaigs clínics, s'estan combinant els dissenys de major validesa interna possible, però no només cal tenir present el rigor metodològic sinó també altres característiques inherents als objectius dels estudis originals. Per exemple, en aquest cas el seguiment de tots els estudis és de 6 setmanes i, tot i que pot ser acceptable per l'FDA per aprovar la comercialització d'un antidepressiu, el cert és que clínicament seria desitjable que els seguiments fossin més llargs atès que aquests fàrmacs tarden setmanes a produir l'efecte. És cert que se sol parlar d'una a tres setmanes, però també s'ha observat clínicament que poden passar cinc setmanes.

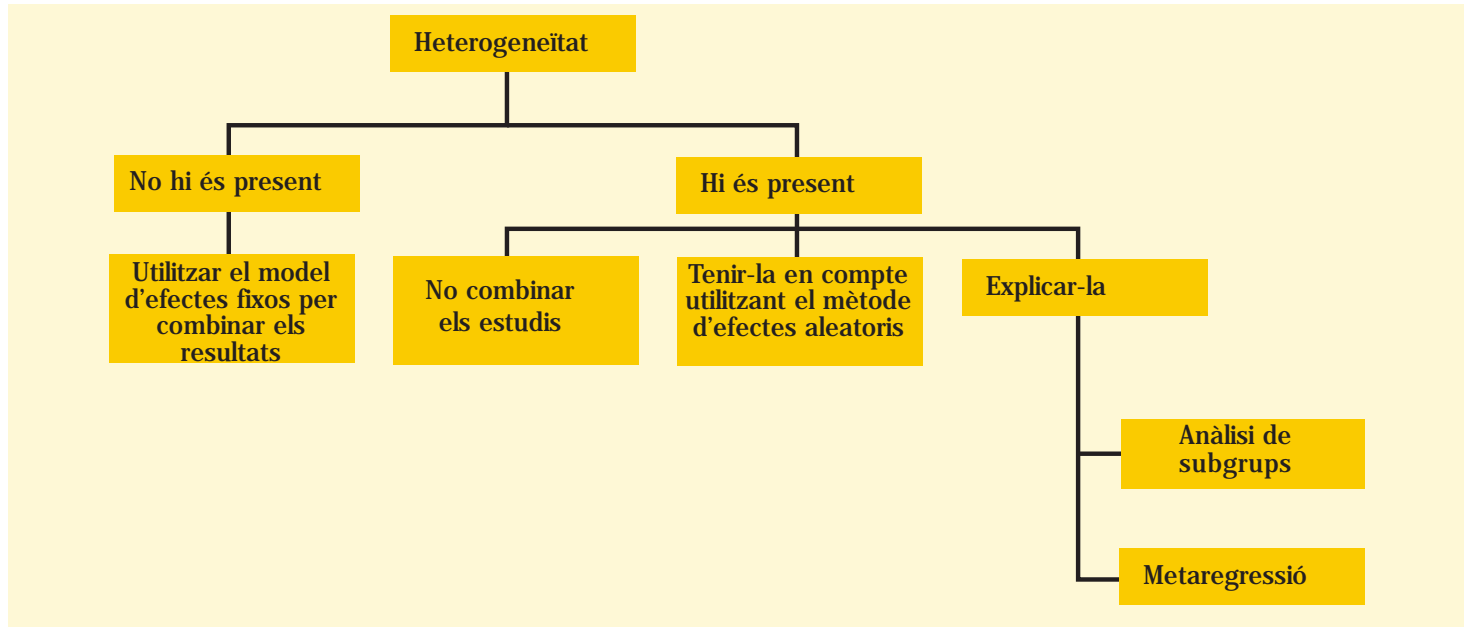
També cal considerar la dificultat de generalització que tenen els assaigs clínics i, per extensió, les metaanàlisis d'assaigs clínics.

Precisament perquè es tracta del disseny de major validesa interna, els criteris d'inclusió tenen tendència a ser al màxim restrictius possible i, per exemple, no s'hi inclouen pacients amb comorbiditat ni tampoc pacients molt greus quan, de fet, la realitat és força la contrària (els pacients amb depressió solen també tenir ansietat i una bona part d'ells, sobre un 15%, se suïciden). Per tant, és difícil extrapolar els resultats obtinguts en aquesta població de pacients relativament lleus i sense comorbiditats (que, d'altra banda, són resultats molt vàlids per a aquesta població) a la població de pacients habituals de depressió.

Si bé és cert que una metaanàlisi pot augmentar la capacitat de generalització perquè inclou diferents estudis amb mostres de pacients amb característiques clíniques que poden diferir, aquestes mateixes diferències poden comportar heterogeneïtat respecte als efectes del tractament (cinquena limitació esmentada més amunt), aspecte que podria limitar la possibilitat de fer la síntesi quantitativa dels estudis. Existeixen proves estadístiques per comprovar si l'heterogeneïtat hi és o no present; en aquesta metaanàlisi, els investigadors utilitzen tant el test Q com l'índex I² i es comprova que realment n'hi ha. Amb tot, hi ha diferents maneres de treballar-la (vegeu figura 1). En aquest aspecte, l'article és pràcticament impecable perquè porta a terme totes les possibilitats, fins i tot combina els resultats mitjançant el model d'efectes fixos comparant-lo amb el model d'efectes aleatoris per veure com es comporta.

En relació amb la variabilitat de la qualitat metodològica, els autors ho van tenir en compte i després d'avaluar-la van concloure que la qualitat estava ben controlada i que les característiques metodològiques no afectaven els resultats finals.

Figura 1. Algorisme per a tractar l'heterogeneïtat dels estudis a incloure en una metanàlisi



Corol·lari

L'article de Kirsch i col·laboradors presenta una metaanàlisi portada a terme de manera rigorosa, però el possible biaix de la inclusió d'estudis no adequats (estudis de dosi-resposta i no d'eficàcia) no es pot descartar i, per tant, pot fer qüestionar els resultats. A més, la significació clínica considerada (3 punts en l'escala Hamilton de depressió) necessita més explicacions. I, finalment, com en qualsevol metaanàlisi d'assaigs clínics, però especialment en el cas de la depressió, cal tenir en compte la dificultat de generalització dels resultats obtinguts. Es tracta de mostres poc semblants a les de la pràctica clínica habitual (amb comorbiditat i amb una proporció relativament alta de casos greus). Així doncs, una recomanació final seria que cal dedicar més neurones i recursos a incloure en els assaigs clínics pacients amb comorbiditat, diferents graus de gravetat o edats extremes, per exemple, i a pensar en aspectes metodològics que ens permetin una millor translació de la recerca a la pràctica clínica. Els recursos probablement estan a l'abast de pocs lectors d'aquest butlletí, però no és pas gens ni mica el cas de les neurones.

Marta Aymerich

Metgessa. Directora de l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (fins al maig del 2008). Actualment és directora executiva del projecte de Facultat de Medicina a la Universitat de Girona.

Bibliografia

1. Glass CV. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educ Res.* 1976;5:3-8.
2. Jovell AJ, Aymerich M, Serra-Prat M, Navarro-Rubio MD. Meta-anàlisi de ensayos controlados y aleatorizados. En: Jovell AJ, Aymerich M. Evidencia científica y toma de decisiones en sanidad. Monografies Mèdiques de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears. Barcelona, 1999.
3. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, et al. Initial severity and antidepressant benefits: A metaanalysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med.* 2008;5(2):e45.
4. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Depression: management of depression in primary and secondary care. Clinical practice guideline No 23. London: National Institute for Clinical Excellence, 2004.
5. Comunicació personal amb Enric Àlvarez, Cap de Servei de Psiquiatria de l'Hospital de Sant Pau i Professor titular de Psiquiatria de la Universitat Autònoma de Barcelona.
6. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Eng J Med.* 2008;358:252-60
7. Food and Drug Administration (FDA). The CDER Handbook. [Consultat el 2 de juny de 2008]. Disponible a: <http://www.fda.gov/CDER/HANDBOOK/phase2.htm>
8. Food and Drug Administration (FDA). The CDER Handbook. [Consultat el 2 de juny de 2008]. Disponible a: <http://www.fda.gov/CDER/HANDBOOK/phase3.htm>

Estratègies no farmacològiques de tractament de la depressió greu

Poques patologies han rebut tant interès des del punt de vista de la recerca de l'eficàcia i procés psicoterapèutic (no exclusivament farmacològic) com la depressió. Aquest interès es plasma, entre d'altres, en el sofisticat i rigorós estudi Treatment of Depression Collaborative Research Program (TDCRP) liderat per Irene Elkin i els seus col·legues del National Institute of Mental Health dels Estats Units als anys 80¹.

Aquest estudi comparava dues formes de psicoteràpia i una de medicació antidepressiva en el tractament de la depressió greu i en condicions de màxim rigor empíric. Les dues psicoteràpies comparades eren la teràpia cognitiva² i la teràpia interpersonal, una variant de teràpia psicodinàmica adaptada³.

L'estudi va demostrar, entre moltes altres coses, l'eficàcia dels tractaments psicològics en un nivell comparable al de la medicació. També va demostrar que les diferències d'eficàcia entre les dues modalitats de psicoteràpia no eren tan evidents com es podia suposar pels seus diferents orígens teòrics, donant força als arguments a favor de la integració de models.

Tal com sintetitzen Blatt i Zuroff⁴, els beneficis terapèutics dels tractaments comparats es varen avaluar mitjançant cinc escales simptomàtiques que es varen analitzar combinades, ja que mostraven una intercorrelació molt elevada. L'avaluació de la millora simptomàtica es va fer a l'inici de la teràpia, cada quatre sessions fins al final del tractament i en tres sessions de seguiment postteràpia.

En resum, una ANOVA de mesures repetides de les dades de la millora simptomàtica en les quatre condicions de l'estudi (teràpia cognitiva, teràpia interpersonal, medicació i placebo) demostra que, si bé hi havia algunes diferències en el curs de la millora segons el tractament, ni al final d'aquest ni en els seguiments es produïen diferències significatives pel que fa a la reducció simptomàtica, en cap dels tres grups de tractament actiu.

Algunes de les diferències del procés de canvi entre els tres tractaments eren, per exemple, que la medicació reduïa els símptomes més ràpidament que els dos tractaments psicoterapèutics en la fase mitjana del tractament. Tanmateix, aquesta tendència es reduïa en la segona meitat del tractament ja que el ritme de millora de la teràpia interpersonal s'incrementava per sobre del de la medicació. Aquests resultats combinats feien que, com dèiem abans, no es trobessin diferències significatives entre els tres tractaments actius ni al final de la teràpia ni en les sessions de seguiment.

Estratègies psicològiques de tractament de la depressió

La teràpia interpersonal i la teràpia cognitiva són algunes estratègies de tractament que es deriven d'estudis rigorosos i controlats sobre eficàcia en la psicoteràpia de la depressió.

La teràpia interpersonal és un procediment breu, estructurat i manualitzat, que entén la depressió com a composta per tres components: símptomes, funcionament social i personalitat. Dels tres, la teràpia interpersonal es centra en el de funcionament social com a estratègia per a millorar els símptomes; la personalitat es considera un focus d'intervenció massa ambiciós per a una teràpia breu. Concretament, la teràpia interpersonal fa èmfasi a ajudar el pacient a identificar i millorar els problemes vinculats als conflictes interpersonals, les transicions de rol (adaptacions a canvis en les seves circumstàncies vitals), processos de dol, i dèficits interpersonals. Les tècniques emprades varien, però bàsicament consisteixen a fer servir la pròpia relació terapèutica com a font de seguretat i empatia per a poder explorar els aspectes problemàtics de tots aquests processos i, consegüentment, aprendre a modificar-los.

Pel que fa a la teràpia cognitiva en el format dissenyat per Beck², es tracta també d'un procediment breu, estructurat i manualitzat basat en la noció que els nostres estats d'ànim depenen de com interpretem els esdeveniments. En la teràpia cognitiva de la depressió s'ensenya el pacient a identificar els seus biaixos negatius en la interpretació de la seva experiència, a enfrontar-se a aquests biaixos mitjançant formes de pensament més racionals i adaptatives, i a modificar els esquemes que fa servir en la seva vida quotidiana.

A més d'aquestes dues modalitats de tractament psicològic, també altres formes de psicoteràpia estan demostrant la seva eficàcia en el tractament de la depressió: per exemple, la teràpia familiar sistèmica (basada en la modificació dels patrons de comunicació i/o organització de la família amb un membre simptomàtic) o les teràpies constructivistes (basades en la intervenció sobre la forma en què el pacient construeix la seva identitat i les seves relacions).

El que es desprèn de totes elles, des del punt de vista dels objectius terapèutics que han de ser després rigorosament implementats en els tractaments aplicats per psicoterapeutes professionals, però que poden orientar les accions aconsellables envers el pacient -fins i tot des de la consulta prèvia a contactar amb un especialista-, és el següent:

- La depressió és abordable no només com a desequilibri bioquímic, sinó com a reacció a una sèrie d'esdeveniments vitals i formes d'afrontar-los.
- Des d'aquest punt de vista, és important que el pacient prengui consciència del fet que hi ha una sèrie de factors que afecten el seu estat d'ànim fins arribar a desembocar en una depressió.
- Si bé aquests són en darrer terme força personals, en general alguns dels més comuns són els conflictes interpersonals, les transicions de rol, els processos de dol, els dèficits interpersonals, i/o les formes improductives de pensar (per exemple: excessiva autocrítica, fatalisme, exigència...).
- Un cop el pacient s'adona de com la seva depressió està relacionada amb l'anterior, és important que aprengui a identificar i modificar aquests patrons que són, alhora, conductuals, cognitius, emocionals i relacionals.

En resum, les intervencions psicològiques no exclusivament farmacològiques constitueixen una alternativa de tractament amb suport empíric i amb beneficis distintius a llarg termini.

Lluís Botella García del Cid
Psicòleg. FPCEE Blanquerna. Universitat Ramon Llull

Bibliografia

1. Elkin I, Shea MT, Watkins JT, Imber SD, Sotsky SM, et al. National Institute of Mental Health Treatment of Depression Collaborative Research Program. General effectiveness of treatments. Arch Gen Psychiatry. 1989;46(11):971-83.
2. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. Cognitive Therapy of Depression. New York: The Guilford Press;1979.
3. Klerman G, Weissman M, Rounsaville B, Chevron E. Interpersonal psychotherapy of depression. New York: Basic Books;1984.
4. Blatt S J, Zuroff DC. Empirical evaluation of the assumptions in identifying evidence based treatments in mental health. Clin Psychol Rev. 2005;25(4):459-86.

Seguretat

Antipsicòtics en geriatría. Perspectiva des de l'atenció primària

En l'envelliment normal a nivell del sistema nerviós es produeixen una sèrie de canvis morfològics, bioquímics i de la neurotransmissió que comportaran unes modificacions en la capacitat funcional cognitiva dels individus quan envelleixen: alentiment en els processaments cognitius amb una pèrdua en la capacitat d'aprenentatge, atenció selectiva i de temps de reacció, dificultat d'accés al lèxic i pèrdua progressiva de la memòria, especialment la recent. Tot i això existeixen grans diferències entre individus que vénen determinades per condicions personals (coeficient intel·lectual, malalties cròniques de base), socials i culturals (estudis i oportunitats) que influeixen en els potencials canvis intel·lectuals associats a l'envelliment^{1,2}. Amb l'edat també es produeixen alteracions farmacocinètiques i farmacodinàmiques; aquests fets, juntament amb la polifarmàcia, augmenten el risc d'interaccions medicamentoses i de reaccions adverses a fàrmacs.

A més, els canvis en els models familiars han fet que l'atenció a les persones grans s'estableixi cada cop més fora de la llar, en residències geriàtriques socials^{2,3}.

Prevalença de la síndrome confusional aguda i demència en pacients ancians

La síndrome confusional aguda (SCA) és una de les principals síndromes geriàtriques, freqüentment de causa orgànica, que es caracteritza per un canvi agut i fluctuant en l'estat mental, amb desatenció i nivell de consciència alterat. Es tracta d'una situació clínica prevenible i potencialment tractable. S'han descrit prevalències al voltant d'un 1% en la comunitat en els majors de 55 anys, d'un 10-20% en pacients majors de 70 anys hospitalitzats en el moment de l'admissió i un 10-20% més durant l'hospitalització, i de fins a un 55% en residències^{1,2}.

La demència és un dels trastorns més greus que afecten l'ancià. El declivi cognitiu es presenta en un estat normal de consciència i sense altres trastorns aguts o subaguts que poden causar una alteració cognitiva reversible. La demència només afecta l'1% de les persones de 60-64 anys, però la presenten el 30-50% dels majors de 85 anys. La prevalença entre els usuaris de residències geriàtriques s'ha xifrat en un 60-80 %, sent aquesta una de les principals causes de la institucionalització^{1,2}.

Les anteriors entitats, juntament amb els trastorns psicòtics, l'esquizofrènia, els trastorns d'ansietat, la depressió i altres trastorns psiquiàtrics poden arribar a suposar el diagnòstic primari o secundari en el 70-80% de pacients ingressats en una residència respecte del 15-25% de persones que viuen en la comunitat².

Les dades obtingudes d'un estudi realitzat per la Unitat Geriàtrica del Centre d'Atenció Primària Larrard⁴ són concordants amb les citades a la literatura, i s'evidencia un increment de la prevalença d'aquests trastorns, que fa palesa la necessitat de destinar més recursos assistencials i sanitaris en l'entorn residencial.

Eficàcia i seguretat

El consum dels antipsicòtics atípics s'ha incrementat molt en els últims anys, tal com indiquen diferents estudis realitzats a Catalunya^{5,6}. La creença d'una menor toxicitat dels antipsicòtics atípics respecte dels clàssics pot haver afavorit l'augment del consum d'aquests principis actius⁵ però també l'envelliment de la població, l'augment de la prevalença de demència i altres trastorns mentals, i la major detecció d'aquestes patologies.

La classificació més acceptada dels antipsicòtics és la que diferencia entre típics i atípics: els típics fonamentalment tenen acció antidopaminèrgica i el seus efectes secundaris més freqüents són els extrapiramidals i la hiperprolactinèmia; mentre que els atípics bloquegen de forma simultània els receptors dopaminèrgics i serotoninèrgics i s'associen amb menys freqüència a símptomes extrapiramidals, tot i que no estan exempts d'altres problemes.

L'eficàcia dels diferents grups d'antipsicòtics és similar. En dues revisions Cochrane es va observar una millora en l'agressivitat en pacients amb demència tractats amb haloperidol i antipsicòtics atípics (risperidona i olanzapina); la risperidona presentava una milloria en els quadres psicòtics en la demència^{7,8}. Una nova revisió l'any 2007 no mostra diferències en l'eficàcia entre l'haloperidol i els antipsicòtics atípics en quadres delirants⁹.

A mesura que s'ha anat extenent el seu ús i arran de diversos estudis i revisions, han sorgit dubtes en relació amb els menors efectes secundaris dels antipsicòtics atípics respecte als típics.

Els menors efectes extrapiramidals observats es podrien atribuir al fet que s'hagin comparat amb dosis elevades d'haloperidol, l'antipsicòtic que més taxa d'extrapiramidisme provoca. En una metanàlisi es va observar que amb dosis menors de 12 mg/dia d'haloperidol no hi havia diferències respecte als atípics en termes de tolerabilitat global en el tractament de l'esquizofrènia¹⁰. També en una altra metanàlisi es va observar que dosis menors de 600 mg/dia de clorpromazina no provocaven major incidència d'extrapiramidisme en relació amb els atípics¹¹. En les diferents revisions Cochrane es va observar una major incidència de símptomes secundaris extrapiramidals, tant en els cas de la risperidona i l'olanzapina com de l'haloperidol a dosis baixes en relació amb el placebo, i no es van trobar diferències entre els dos grups^{7,9}.

En d'altres estudis s'ha detectat un augment del risc de desenvolupar diabetis en l'ús dels antipsicòtics atípics¹². L'any 2004 l'Agència Espanyola del Medicament (AEM), va alertar del risc d'episodis isquèmics cerebrals i increment de la mortalitat en pacients ancians amb demència tractats amb olanzapina i risperidona respecte al placebo^{13,14}. Aquesta nota recordava la no autorització en la indicació de psicosi o trastorn de conducta associats a demència de l'olanzapina i en el cas de la risperidona unes noves recomanacions en el seu ús.

Altres països com els EUA, Anglaterra o Canadà han emès alertes similars en relació amb l'ús d'aquests fàrmacs^{15,17}. El març del 2005, el Grup de Demències de la Societat Espanyola de Geriatria i Gerontologia va emetre un informe, amb referències a estudis recents, que indicava que el risc de patir accidents cerebrovasculars era similar entre els antipsicòtics típics i atípics, tot i que els típics semblaven estar associats a una major mortalitat global en els pacients ancians¹⁸.

La revisió Cochrane del 2006 va detectar una major incidència d'events adversos cerebrovasculars en els cas de la risperidona i l'olanzapina envers el placebo i un augment significatiu de la mortalitat⁷.

Recentment dos estudis de cohorts observacionals han mostrat un increment de la mortalitat en els antipsicòtics atípics i, possiblement, lleugerament superior en els típics^{19,20}.

Arran d'aquests estudis, l'FDA ha emès una nova alerta en relació amb l'augment de risc de la mortalitat en pacients ancians que reben tractament amb antipsicòtics típics i atípics. També cal remarcar que l'FDA no ha aprovat la utilització d'antipsicòtics en les psicosis associades a demència²¹.

Indicació de fàrmacs

Els antipsicòtics han estat emprats tradicionalment per tractar trastorns psiquiàtrics, com l'esquizofrènia i trastorns bipolars. També s'han utilitzat per a tractar símptomes conductuals i psicològics en demències, i altres processos com vertigen, deprivació alcohòlica, dolor crònic neuropàtic i quadres emètics.

En els pacients ancians, el maneig dels trastorns mentals ha de basar-se en l'avaluació geriàtrica integral^{1,2} i la valoració de possibles causes mèdiques, potencialment tractables, que puguin originar aquesta situació. La realització d'un diagnòstic diferencial per a cada situació ajudarà a elaborar el Pla d'intervenció individual (taula 1).

Taula 1. Diagnòstic diferencial entre demència i SCA¹

	Demència	Síndrome confusional aguda
Inici	Insidiós	Agut
Evolució	Progressiva (lenta i llarga)	Fluctuant amb exacerbacions nocturnes
Història personal	Normal	Comorbiditat base Causa orgànica
Història familiar	Demència	-
Humor	Depressiu	Fluctuant
Actitud davant la malaltia	Absència consciència de malaltia	No consciència
Activitat psicomotriu	Normal	Retardada, agitada o mixta
Interès social	Adequat	-
Nivell consciència	Normal/Alterat en fases avançades	Alterada
Al·lucinacions	A vegades	Visuals les més freqüents
Parla	Afàsia, anòmia	Desorganitzada

En l'SCA el tractament ha de ser ràpid i sistemàtic. És fonamental tractar l'agent etiològic, que pot ser un quadre infecció, un dolor no controlat, la impactació fecal, la retenció aguda d'orina, una alteració hidroelectrolítica, malalties neurològiques i altres, però també els fàrmacs. En aquest punt, és molt important valorar la polimediació en la gent gran i la revisió sistemàtica dels tractaments crònics (taula 2)²².

Taula 2. Recomanacions per prescripció eficaç en gent gran (Adaptat i traduït de Milton JC et al.²³)

1. Història farmacològica completa. Al·lèrgies medicamentoses i hàbits tòxics. Seguiments per especialistes
2. Revisar i actualitzar part de cada visita el llistat de fàrmacs. Consensuar la medicació amb el pacient
3. Suspendre tractaments sense indicació
4. Prescriure nous tractaments amb indicacions clares
5. Si és possible, evitar fàrmacs amb efectes adversos coneguts en gent gran i recomanar reduccions de dosis
6. Usar les dosis recomanades per a gent gran. Dosi mínima eficaç
7. Usar pautes simples i sistemes d'administració adequats
8. Considerar el tractament no farmacològic, quan sigui possible
9. Limitar el nombre de prescriptors per a un mateix pacient
10. Evitar tractar farmacològicament els efectes secundaris quan no sigui estrictament necessari
11. Estimular el compliment terapèutic: comunicació i instruccions clares al pacient o cuidadors

En relació amb el tractament no farmacològic de l'SCA, es troben mesures generals del tipus mantenir la via aèria, constants vitals, suspendre fàrmacs sospitosos de causar SCA, aportació nutritiva i restriccions físiques (aquestes darreres només si perilla la vida del pacient o de l'entorn, ja que poden suposar un factor agreujant) i les intervencions ambientals (taula 3).

Taula 3. Mesures intervenció ambiental quan ja ha aparegut una SCA¹

- Mantenir l'habitació il·luminada
- No aïllar el pacient. Mantenir un acompanyant permanent
- Ajudar a mantenir l'orientació (rellotge, calendari)
- Proporcionar informació sobre on està i què li passa
- Proporcionar-li ulleres i audífon, si en feia servir
- Intentar la mobilització precoç
- Adequar el ritme del son
- Incorporar els familiars en la cura del malalt
- No mantenir dos pacients delirants junts (en el cas d'institucions)

En el tractament farmacològic es poden usar els antipsicòtics per al control simptomàtic, sempre a la dosi més baixa i durant el menor temps possible. Les benzodiazepines o el clometiazol també es poden utilitzar si l'SCA està causat per la deprivació per alcohol. Finalment, cal considerar també la necessitat d'aplicar mesures de prevenció per tal de evitar l'aparició de l'SCA^{1,2} (vegeu la taula 4).

Taula 4. Mesures de prevenció de l'SCA en funció dels factors de risc (comorbiditat)^{1,2}

1. Deteriorament cognitiu
 - Activitats d'estimulació cognitiva
 - Programa d'orientació a la realitat
2. Privació del son
 - Estratègies per reduir el soroll
 - Ajustar l'horari a les intervencions en el pacient respectant el son nocturn
 - Protocol no farmacològic del son
3. Immobilització
 - Mobilització precoç
 - Minimitzar els equips que immobilitzen (sondes, restriccions, oxigen)
4. Mesures psicoactives (sedants i anticolinèrgics)
 - Reduir l'ús a l'estrictament necessari
 - Substituir per alternatives menys tòxiques. Reduir la dosi
5. Dèficit visual
 - Proporcionar ajudes visuals i equips adaptats
6. Dèficit auditiu
 - Proporcionar pròtesis auditives i ajudes
7. Deshidratació
 - Forçar la ingesta hídrica

Els trastorns conductuals i els símptomes psicològics associats a les demències són els que constitueixen la realitat més difícil a la qual s'enfronten els malalts i els seus familiars. En el moment actual s'han desenvolupat diferents iniciatives, tant en serveis socials com sanitaris (tallers per a cuidadors), associacions de familiars (Associació Familiars Alzheimer AFAL i grups d'autoajuda) o societats científiques (Societat Espanyola de Geriatria), per tal de difondre estratègies per afrontar situacions difícils, comportaments problemàtics i orientacions per als cuidadors²³. L'estratègia d'intervenció no farmacològica es basa a reestructurar l'entorn i modificar la manera d'actuar del cuidador, a fi de reduir-ne els comportaments problemàtics. Poden ser útils les següents estratègies: reafirmació (útil en la confrontació i ajuda el pacient a adonar-se que l'envolta un ambient de suport i afecte); reorientació (saber on està i què fa); repetició (recordar al pacient el que succeeix i succeirà), i redirecció (distreure el pacient en una situació d'ira a una altra amb un contingut més benigne)^{1,2}.

Les mesures no farmacològiques haurien de ser el tractament d'elecció en el maneig simptomàtic d'aquestes situacions, però quan no és possible controlar el trastorn de conducta i aquest distorsiona la convivència posant en perill la seguretat del pacient i l'entorn, és quan es planteja el tractament farmacològic.

Els antipsicòtics són els fàrmacs més emprats, si bé la guia NICE no en recomana l'ús en demències amb símptomes cognitius lleus-moderats però sí en casos greus, durant un temps limitat i fent una revisió periòdica del tractament²⁴.

Per altra banda, les revisions Cochrane en relació amb la risperidona, olanzapina i haloperidol no en recomanen l'ús de forma sistemàtica per al control de l'agressivitat o psicosi en la demència^{7,8}.

L'any 2006, a Bethesda, experts en geriatria de diferents universitats dels Estats Units d'Amèrica i Canadà, la indústria farmacèutica, representats de residències socials, del Govern (FDA i Institut Nacional de Salut, dels serveis de Medicare i Medicaid), defensors dels familiars i pacients amb demència, arran dels nombrosos estudis publicats alertant sobre els efectes secundaris dels antipsicòtics, van consensuar que les alertes s'havien de prendre seriosament, valorant el benefici risc d'aquests tractaments en la població anciana i utilitzar només els fàrmacs en el cas que fracassessin les mesures no farmacològiques²⁵.

Conclusió

L'envelliment, l'augment de trastorns mentals i l'increment exponencial en el consum d'antipsicòtics, malgrat les alertes de seguretat, planteja una reflexió sobre la utilització adequada d'aquest grup de fàrmacs que no ha estat exempta de polèmica.

Caldria, doncs, prioritzar l'elaboració de protocols i guies de pràctica clínica consensuades amb els professionals dels diferents nivells assistencials implicats en el seguiment clínic d'aquests pacients (primària, especialitzada, entorn residencial), millorar el disseny dels assajos clínics (incorporant l'avaluació de les mesures no farmacològiques), així com impulsar i implementar polítiques sanitàries i socials que s'ajustin a aquesta realitat.

En el moment actual, davant l'evidència científica en relació amb la seguretat d'aquests fàrmacs, les mesures no farmacològiques haurien de ser la primera elecció en l'abordatge d'aquests trastorns. Només quan aquestes mesures fracassen s'hauria de plantejar el tractament farmacològic, informar la família i el pacient del risc/benefici i fer-los participants de la decisió terapèutica. Es recomana sempre començar amb la dosi més baixa possible i durant el menor temps possible, i revisar-ne periòdicament la indicació com a tractament.

Rosa Maria Torres (geriatria), Xavier Sibera (metge de família). Centre d'Atenció Primària Larrard, Barcelona
Assun Álvarez (farmacèutica). PAM SL

Bibliografia

1. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Tratado de Geriatria para residentes. 1a edición, Madrid: 2006. Interantional Mrketing communication IM&C
2. Beers MH, Berkow RB. Manual Merk de Geriatria 2a edició. Editorial Harcourt, Madrid: 2001.
3. Las personas mayores en España. Informe 2006. Edita IMSERSO, Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Disponible a: <http://www.seg-social.es/imserso/estadisticas/persmayorese.html>. [Consultat 5 maig 2008].
4. Torres RM, Mayer C, Alonso O, Almiñana M, Calderero L, Soler P. Perfil del usuario y residencias sociales de la zona de Gracia (Barcelona): Realidad asistencial. XLVI Congreso de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Las Palmas de Gran Canaria. Junio del 2004. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2004; 39 (Supl.3).
5. Pérez J, Marín N, Vallano A, Castells X, Capellà D. Consumo y gasto de fármacos antipsicóticos. Actas Esp Psiquiatr. 2005;33(2):110-6.
6. Sicras-Mainar A, Peláez-de-Loño J, Castellà-Rosales A, Navarro-Artieda R. Eficacia de una intervención en la adecuación del uso de medicamentos en centros residenciales geriátricos. Resultados a los 3 años de su implantación. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2007;42(Supl.1):5-15.
7. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. 2006;(1):CD003476.
8. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. 2002;2:CD002852.
9. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. 2007;2:CD005594.
10. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. BMJ. 2000;321(7273):1371-6.
11. Leucht S, Wahlbeck P, Hamann J, Kissling W. New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2003;36 (9369):1581-9.
12. Smith M, Hopkins D, Peveler RC, Holt RI, Woodward M, Ismail K. First- v. second-generation antipsychotics and risk for diabetes in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. Br J Psychiatry. 2008 Jun;192:406-11.
13. Agencia Española del Medicamentos y Productos sanitarios. Alerta: Nuevos datos de seguridad sobre los antipsicóticos olanzapina y risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia. Disponible a: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/olanzapina.htm> [Consultat 21 maig 2008]
14. Agencia Española del Medicamentos y Productos sanitarios. Alerta: Risperidona: riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia. Restricción de las condiciones de uso. Disponible a: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/risperidona.htm> [Consultat 21 maig 2008].
15. Food and Drug administration. FDA talk paper (April 2005): FDA Sigues Public Health Advisory for Antipsyhoctic Drugs used for treatment of Behavioral Disorders in Elderly Patients. Disponible a: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2005/ans01350.html> [Consultat 21 maig 2008]
16. Atypical antipsychotic drugs and stroke: message from Profesor Gordon Duff, Chairmann, comitee on Safety of Medicines (CEM/CMO/2004/1) Disponible a: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/websiteresources/con019488.pdf> [Consultat 28 maig 2008]
17. Health Canada. Health Canada advises consumers about important safety information on atypical antipsychotic drugs and dementia. Advisory 2005-63: Ottawa: Health Canada; 15 June 2005. [Consultat 28 maig 2008] Disponible a: http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2005/2005_63-eng.php
18. Informe SEGG sobre el visado de inspección previo a la dispensacions de antipsicoticos atipicos en mayores de 75 años Disponible a <http://www.segg.es/sites/default/files/documento/informeVisadoInspccion.pdf> [Consultat 20 maig 2008].
19. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. Ann Intern Med. 2007;146(11):775-86.
20. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. CMAJ. 2007;176(5):627-32.
21. Food and Drug administration. FDA Alert [6/16/2008]: Antipsychotics. Disponible a: http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/antipsychotics_conventional.htm [Consultat 19 Juny 2008]
22. Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SH. Prescribing for older people. BMJ. 2008;336(7644):606-9.
23. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Sobre los cuidadores. Disponible a: <http://www.segg.es/book/sobre/los/cuidadores/0> [Consultat 18 Juny 2008]
24. National Collaborating Centre for Mental Health 2006. Dementia: a NICE-SCIE Guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care. Disponible a: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg42> [Consultat 21 maig 2008]
25. Salzman C, Jeste DV, Meyer RE, Cohen-Mansfield J, Cummings J, et al. Elderly Patients With Dementia-Related Symptoms of Severe Agitation and Aggression: Consensus Statement on Treatment Options, Clinical Trials Methodology, and Policy. J Clin Psychiatry. 2008;13:e1-e10.

Opinió dels professionals

Medicalització, medicaments i cultura

La tecnologia diagnòstica i terapèutica ha eixit de l'àmbit sanitari i penetra en l'espai domèstic. Fa mig segle a la llar no hi mancava el termòmetre de mercuri, fa més d'una dècada que hi ha termòmetres digitals, esfigmomanòmetres, medidors de glucèmia i tot tipus d'estrís relacionats amb la cura del cos. Fa vint anys, en una recerca sobre dos centenars de farmàcies domèstiques de classe mitja a Tarragona, trobàvem una mitjana de més de cent medicaments a cada llar i constatarem que hi tenien una posició hegemònica en els processos d'autoatenció^{1,2}. Això exigia revisar la noció d'automedicació que es veia com un procés³. El medicament havia substituït les mesures higienicodietètiques, el règim i els remeis domèstics de la mà d'un màrqueting agressiu sobre els metges – com una terapèutica etiològica de la mà de la penicil·lina i els altres antibiòtics⁴. El medicament esdevingué un fet cultural nou en les societats del primer món i aquest paper no ha canviat⁵, i els ciutadans acumulen coneixement empíric sobre ells –els nostres informats coneixien prou bé el que tenien a les farmàcies i ara hi ha internet– i a la vegada giraven entorn d'ells valors, creences, continguts simbòlics, i de vegades s'inserien en rituals.

Això no era nou. A finals dels cinquanta els sociòlegs britànics que avaluaven el National Health Service observaren que el medicament es desviava de les pautes “ortodoxes” de prescripció. Donava lloc a noves formes d'automedicació no previstes⁶. El debat que seguí, sobre l'ús racional dels medicaments, palesà el desconcert dels metges i dels farmacòlegs. Uns i altres partien d'una racionalitat farmacològica, mentre que la població, i molts metges –“a mi aquest medicament em va bé, deien alguns”–, empraven una lògica cultural local per gestionar-ne la prescripció, l'ús i el consum. En els vuitanta hom discutia aquesta racionalitat dins els paràmetres d'un model de sanitat vinculat a la ideologia d'Alma-Ata i de la conferència d'Ottawa sobre promoció de la salut, i a una concepció higienista de la intervenció mèdica centrada en la prevenció i el tractament etiològic de les malalties transmissibles. S'hi afegia la polèmica derivada de la “crisi de la heroïna”⁷, dels usos dels psicòtrops il·legals, i de la generalització de l'ús de benzodiazepines a la vida quotidiana⁸.

La necessitat de conèixer el context cultural de les pràctiques relatives als medicaments obrí línies noves de recerca⁹, sobre les dimensions simbòliques, els efectes de la diversitat cultural¹⁰, de les desigualtats en els patrons d'ús i consum¹¹, o sobre l'aprenentatge de l'ús en malalties cròniques i en els infants¹².

Les polítiques entorn a “l'ús racional dels medicaments”¹³ són coherents amb la fase clàssica del procés de medicalització: aquella en què el discurs mèdic era l'únic que podia legitimar tot el relatiu a la salut i la malaltia i que cercava racionalitzar el dispositiu diagnòstic i terapèutic, d'acord amb les noves tecnologies de laboratori o de diagnòstic per la imatge, i la terapèutica a partir de les guies farmacològiques i els assajos clínics en el medi hospitalari.

La conseqüència farmacològica fou la reducció del nombre de molècules considerades eficaces i l'abandonament de les combinacions a dosis fixes. La seva contrapartida és que el diagnòstic i la terapèutica han passat a ser el resultat d'una acció integrada –equips diagnòstics i terapèutics–, de difícil aplicació fora dels hospitals¹⁴ malgrat que encara roman una imatge un xic mítica del metge de primària o del farmacèutic que treballen sols. Aquesta fase del procés de medicalització acantona la malaltia “seriosa” i la seva gestió en l'espai hospitalari, l'únic que permet estabilitzar una crisi i desplegar, en temps reduït, el procés diagnòstic i la indicació terapèutica que no sempre ha de ser seguida en institució. Per tot això en aquesta etapa es generalitzà el managed care (la jerarquització en la terminologia espanyola) a tot el món. A Espanya, i a Catalunya el procés fou més lent ja que l'acreditació dels nostres hospitals no tingué lloc fins a les transferències de 1981, i el procés va haver d'esperar a la Llei general de sanitat del 1986 i a les lleis autonòmiques que la desplegaren a les primeries dels noranta. El seu efecte és que la diagnòstic en institucions i per mitjà d'equips significa que la malaltia, especialment la més severa des de la percepció dels ciutadans –un fet de construcció cultural– ha de confinar-se en l'espai hospitalari. Ara bé, sabem des de fa dècades que un baix percentatge de problemes de salut acaben a les institucions sanitàries –hospitals o atenció primària–, i una part significativa de la demanda –en el cas de les urgències– cerca informació¹⁵.

El desenvolupament d'un mercat pràcticament infinit per tractar la gran majoria dels problemes de salut que no van als serveis, i el destinat a preservar una noció cultural de salut, significa un canvi molt important i una nova etapa del procés de medicalització. Ara, l'èmfasi sobre la malaltia és a l'hospital, i l'èmfasi sobre la salut a fora. En aquest territori exterior les fronteres entre el cos¹⁶, la salut, els malestars i malalties menors i la malaltia són confuses. Entre la consulta de puericultura, el consell sobre aprimar-se, la somatització de certes situacions familiars i socials, i el fet de tenir simptomatologia sospitosa de càncer, obre un espai immens de demanda d'informació, de demanda de solucions i de serveis. Això significa que hi ha un mercat obert per a tot allò que no tingui una solució ben definida en el que anomenem sector salut –és a dir, en els CAP i en els hospitals–. Tant en els països amb assegurances universals com en aquells en què domina el sector privat, el mercat que suposa aquests sectors externs és immens, i inclou des de la parafarmàcia en general, els aliments funcionals, les medicines complementàries i el recurs a alternatives terapèutiques de caràcter religiós.

La promoció massiva de productes “per a la salut” exigeix desenvolupar missatges molt ben articulats amb valors culturals, simbòlics o amb cultures específiques, ja que els productes –amb una base científica o simbòlica–, són venuts a les farmàcies per prendre cura del cos, de la salut o per intentar posar remei als estralls que el temps fa en els nostres cossos. Pels puristes, no estariem parlant, en aquest darrer cas, de “medicaments”, dins una lògica científica, però des del punt de vista del

i de la seva posició són “medicaments -like”, per la seva presentació, per la seva forma de vendre’s¹⁷, per l’ambigüitat dels discursos i les narratives que els sostenen i per la confiança que la població hi té i pel paper de legitimadors que els mateixos professionals juguen¹⁸.

Aquestes ja no es construeixen, per la mediació del metges o dels farmacèutics, sinó a partir de la seva difusió pels mitjans avalats per “representacions” de ficció de professionals, o per l’ús de paraules com “protegir”, “prendre cura” o per propietats: “limpia tanto que desinfecta más”. Aquest escenari no es limita a la dermofarmàcia, sinó també als malestans quotidians susceptibles de ser atesos per mitjà de medicines complementàries, en els quals la seva tolerància ha possibilitat una enorme difusió, i un lloc preminent en la gestió de tot tipus de situacions relacionades amb els problemes de la vida quotidiana¹⁹.

Josep M. Comelles
Professor d’Antropologia Social
Universitat Rovira i Virgili, Tarragona

Bibliografia

1. Romani O, Comelles JM. Les contradiccions liées à l’usage des psychotropes dans les sociétés contemporaines: automédication et dépendance. *Psychotropes* 1991;6:39-59.
2. Comelles JM. El proceso de automedicación y la prevención de las drogodependencias. En: Comas D, Espín M, Ramírez E. *Fundamentos teóricos en prevención*. Madrid: G.I.D.- Fundamentos;1992. p.139-78.
3. Menéndez EL. Poder, estratificación y salud. Análisis de las condiciones sociales y económicas de la enfermedad en Yucatán. México: La Casa Chata;1981.
4. Comelles JM. Fiebras, médicos y visitantes. Notas etnográficas sobre la práctica médica durante el franquismo. En: Martínez-Pérez J, Porras I, Samblás P, del Cura M. *La medicina ante el nuevo Milenio: una perspectiva histórica*. Albacete: Universidad Castilla-La Mancha;2004. p.989-1018.
5. Martin E. Pharmaceutical virtue. *Culture, medicine and Psychiatry* 2006, 30:157-174.
6. Jefferys M, Brotherston JH, Cartwright A. Consumption of Medicines on a Working-class housing estate. *Br J Prev Soc Med*.1960;14:64-76.
7. Pallarès J. La dolça punxada de l’escorpi. *Antropologia dels ionquis i de la heroïna a Catalunya*. Lleida: Pagès Editor;1995.
8. Romani O. *Las drogas. Sueños y razones*. Barcelona: Ariel;1999.
9. Van der Geest S, Reynolds S, Hardon A. The anthropology of pharmaceuticals: abiographical approach. *Annual review of Anthropology* 1996; 25:153-178.
10. Van der Geest S, Reynolds S. *The context of medicines in developing countries. Studies in Pharmaceutical Anthropology*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers;1998.
11. Farmer P. *Infections and Inequalities. The modern plagues*. Berkeley: California University Press;1999.
12. Bush PJ, Trakas DJ, Sanz EJ, et al. *Children, medicines and culture*. New York: Haworth Press;1996.
13. Drovnic L, Beni C, et al. El uso de antibióticos en la asistencia primaria de Barcelona. *Med. Clin*.1984; 82:567-571.
14. Risse GB. *Mending bodies, saving souls*. Oxford: Oxford University Press;1999.
15. Allué X. *Urgencias. Abierto de 0 a 24 horas. Factores socioculturales en la oferta y la demanda de las urgencias pediátricas*. Zaragoza: Mira Editorial;1999.
16. Esteban ML. *Antropología del cuerpo. Género, itinerarios corporales, identidad y cambio*. Barcelona: Bellaterra;2004.
17. Nichter M, Thompson JJ. For my wellness, not just my illness. *North American Use of dietary supplements. Culture, medicine and Psychiatry* 2006;30:175-222.
18. Canals J, Romani O. Médicos, medicina y medicinas: del sacerdocio al marketing. *Archipiélago* 1996;25:51-60.
19. Martínez Hernández A. La mercantilización de los estados de ánimo. El consumo de antidepresivos y las nuevas biopolíticas de las aficciones. *Política y Sociedad* 2006;43(3):45-56.

Actualització farmacoterapèutica

La prescripció de benzodiazepines a l'alta hospitalària pot cronificar-ne l'ús en geriatría

Initiation of benzodiazepines in the elderly after hospitalization

http://www10.gencat.net/catsalut/rsb/farmacia/efarma/arxius/BDZ_geriatria.pdf

La prescripció de benzodiazepines (BDZ) per al tractament d'alteracions del son és habitual en geriatría, si bé l'ús crònic està lligat a efectes adversos i a dependència. Diferents treballs apunten al fet que els tractaments iniciats durant un ingrés hospitalari poden cronificar-se després de l'alta, per la qual cosa es planteja aquest estudi.

S'estudia de forma retrospectiva la utilització de BDZ en pacients canadencs de 66 anys o més, hospitalitzats entre el 1995 i el 2004, sense tractament previ amb BDZ un any abans de l'hospitalització, i s'exclouen els pacients en cures pal·liatives, psiquiàtriques i institucionalitzats. La variable principal de l'estudi s'anomena nous usuaris crònics de BDZ, i es defineix com aquells pacients que reben la primera prescripció de BDZ en els primers 7 dies després de l'alta hospitalària i una posterior entre els 8 dies i els 6 mesos següents.

S'identifiquen 405.128 persones hospitalitzades, de les quals un 3,1% (12.484 persones) rep una prescripció de BDZ en els primers 7 dies després de l'alta. Aproximadament la meitat d'aquests pacients, un 1,5% (6.136 persones), són nous usuaris crònics de BDZ. La mitjana d'edat d'aquests pacients és de 76 anys (71-81), i un 59% són dones. Les BDZ més prescrites són lorazepam i oxazepam. S'identifiquen una sèrie de variables que es relacionen positivament amb el major risc de ser un nou usuari crònic: sexe femení, estada en UCI i serveis no quirúrgics, llarga estada hospitalària, elevada comorbiditat, alcoholisme i polimedicació. En canvi, l'edat es relaciona de forma inversa ja que, a la mostra analitzada, els pacients de 66 a 74 anys són els que tenen major risc.

Amb aquests resultats, els autors plantegen una estratègia més preventiva per tal de disminuir el nombre de prescripcions de BDZ en aquesta població, amb el desenvolupament de registres mèdics electrònics, de conciliació terapèutica i, en definitiva, de coordinació entre nivells assistencials, tot considerant alternatives efectives per al tractament de l'insomni valorant-ne els corresponents riscos i beneficis.

Efecte de la utilització a llarg termini d'antipsicòtics en demències

A Randomised, Blinded, Placebo-Controlled Trial in Dementia Patients Continuing or Stopping Neuroleptics (The DART-AD Trial)

http://www10.gencat.net/catsalut/rsb/farmacia/efarma/arxius/antipsicotics_demencies.pdf

Els antipsicòtics s'utilitzen per al tractament dels símptomes neuropsiquiàtrics associats a les demències, si bé hi ha incertesa sobre el possible benefici a llarg termini, i fins i tot l'ús prolongat s'ha relacionat amb un potencial deteriorament cognitiu.

El propòsit d'aquest estudi és determinar aquest possible efecte negatiu, per la qual cosa s'hi van incloure 165 pacients amb malaltia d'Alzheimer i institucionalitzats tractats amb antipsicòtics (equivalent a 10mg diaris de clorpromazina o 0,5 mg de risperidona) per trastorns de comportament o psiquiàtrics associats a demència durant almenys 3 mesos. Es van aleatoritzar els pacients en dos grups: continuar el tractament durant 12 mesos o suspendre'l (rebut placebo). El nombre final de pacients que van iniciar l'estudi va ser de 128, dels quals 47 no van acabar el període establert de 12 mesos.

L'objectiu primari es va mesurar als 6 mesos amb l'escala SIB, per tal d'avaluar la funció cognitiva global dels pacients; no es van observar diferències significatives entre els grups de tractament i placebo. En el test d'avaluació de la fluïdesa verbal, sí que es va observar una millora significativa en aquells pacients que van suspendre el tractament amb antipsicòtics.

En altres objectius secundaris, no es va observar diferències (símptomes neuropsiquiàtrics, activitats de la vida diària), només una tendència a disminuir els símptomes parkinsonians en el grup placebo.

Als 12 mesos, i a causa de l'elevada pèrdua de pacients, només es va avaluar la funció cognitiva i neuropsiquiàtrica, i no es van observar diferències significatives.

Els autors comenten la limitació de la mida de la mostra que potser no tenia la potència suficient per detectar diferències. També, el fet que la majoria dels pacients del grup actiu estiguessin rebent risperidona o haloperidol -fàrmacs sense característiques antimuscaríniques substancials- pot haver-hi influït, ja que és d'esperar que altres fàrmacs amb més propietats antimuscaríniques podien haver potenciat l'efecte dels antipsicòtics sobre els processos cognitius. Per altra banda, sembla que els pacients més greus, amb valors NPI > 14, podrien beneficiar-se més del tractament amb antipsicòtics que altres pacients amb símptomes més benignes, malgrat que també cal valorar els riscos associats i altres mesures no farmacològiques de tractament.

Finalment, els autors ressalten que en la gran majoria dels pacients l'inici de tractament amb els antipsicòtics va ser a nivell d'atenció primària, amb indicacions poc clares.

Utilització de clozapina en la pràctica clínica diària: s'instaura massa tard?

Treatment Pathway and Patterns of Clozapine Prescribing for Schizophrenia in New Zealand

http://www10.gencat.net/catsalut/rsb/farmacia/efarma/arxius/clozapina_NZ.pdf

La clozapina és un antipsicòtic de segona generació amb una elevada eficàcia en el tractament de l'esquizofrènia resistent i amb potencials avantatges sobre altres alternatives (baix risc d'extrapiramidalisme, disminució del risc de suïcidi i reducció de la freqüència i durada d'estades hospitalàries), malgrat que també té efectes adversos importants (risc de neutropènia i agranulocitosi, hipersalivació o constipació, entre d'altres). Hi ha indicis, però, que la clozapina estaria infrautilitzada i que es retardaria l'inici del seu tractament per diferents motius.

Aquest estudi té lloc a centres de salut mental de Nova Zelanda, sobre 2.796 pacients (15-64 anys) identificats en un tall transversal a octubre de 2004, i amb revisió retrospectiva del tractament antipsicòtic rebut.

El 32,8% (917 pacients) rebien tractament amb clozapina (dosi mitja de 372 mg/dia), en concordança amb les dades estimades d'esquizofrènia resistent (25-50%). Aquests pacients van rebre altres antipsicòtics durant una mitjana de 9,7 anys abans d'iniciar clozapina, i un 59,3% d'aquests (544 pacients) després de 1999 (any en què el finançament públic de clozapina a Nova Zelanda va ser universal). Aquest retard seria prou significatiu, tenint en compte que les guies actuals de tractament recomanen considerar la clozapina al més aviat possible en l'esquizofrènia resistent. La mitjana d'antipsicòtics administrats abans de la clozapina va ser de 3,5 (interval 1-10), la majoria de segona generació (91,2%). L'11,7% (107) dels pacients del grup clozapina rebien almenys un altre antipsicòtic conjuntament, el 76,6% (82) de segona generació, i la majoria a dosis inferiors a les terapèutiques. El grup de no clozapina tenia més probabilitat de rebre tractament amb la combinació d'antipsicòtics (11,7% vs. 17,6%; $p < 0,001$).

En relació amb la seguretat, el grup de la clozapina presentava menys alteracions del moviment i més alteracions gastrointestinals, que es traduïa amb una major probabilitat de rebre altres fàrmacs per mitigar aquests efectes adversos (25,1% vs. 19,0%; $p < 0,001$), sobretot la benzotropina i la terazosina (antagonista alfa-1, prescrit per al tractament de la hipersalivació induïda per clozapina). No obstant això, la prescripció d'hipnòtics i sedants va ser menor en el grup de clozapina (10,7% vs. 16,7%; $p < 0,001$).

En resum, la clozapina ocupa un lloc important en la terapèutica de quadres resistents d'esquizofrènia, tal com ho promouen les guies actuals, però cal fer una reflexió important sobre l'accés a aquest tractament, sense oblidar l'escassa evidència observada en la combinació d'antipsicòtics, per tal d'optimitzar el tractament d'aquests pacients.

Tenim un problema amb el diagnòstic dels trastorns bipolars?

Is Bipolar Disorder Overdiagnosed?

http://www10.gencat.net/catsalut/rsb/farmacia/efarma/arxius/diagnostic_bipolar.pdf

Estudis recents semblen indicar que el diagnòstic de trastorn bipolar podria estar infradiagnosticat en el grup de població que realment pateix la malaltia i, a vegades, emmascarat per altres diagnòstics, com els trastorns depressius greus, fet que pot retardar el diagnòstic de certesa més de 10 anys, impedir-ne el tractament adequat i, fins i tot, incrementar-ne els costos associats. Potser per l'èmfasi que s'ha donat a evitar aquest fet, s'observa el fenomen contrari, el possible sobrediagnòstic del trastorn bipolar.

Per aquest motiu, els autors dissenyen un estudi amb 700 pacients ambulatoris psiquiàtrics. Per una banda, els pacients han d'emplenar un qüestionari on se'ls pregunta si han estat alguna vegada diagnosticats de trastorn bipolar o maniacodepressiu i, per altra banda, els pacients són entrevistats de forma estructurada per tal d'establir el diagnòstic de certesa (SCID).

Mitjançant l'SCID, els principals diagnòstics van ser: trastorn depressiu major (53,4%), fòbia social (25,6%) i trastorn de pànic (21,3%). El diagnòstic de trastorn bipolar va ser del 12,9% (90 pacients) mitjançant l'SCID, i del 20,7% (145 pacients) d'acord amb el qüestionari emplenat pels pacients. Així doncs, només en el 43,4% (63/145) d'aquests pacients, el diagnòstic era correcte. A més, el risc de morbiditat en familiars de primer grau va ser significativament superior en aquells pacients diagnosticats de trastorn bipolar amb l'SCID.

En opinió dels autors, el sobrediagnòstic observat podria ser explicat en part per la utilització de criteris diagnòstics més o menys estrictes, però també per l'impacte de la publicitat directa sobre els consumidors i l'efecte indirecte que poden tenir sobre els prescriptors, l'increment en el nombre de fàrmacs autoritzats per tractar aquesta patologia, o els missatges llençats de possible infradiagnòstic del trastorn bipolar que poden produir biaixos en els professionals.

En conclusió, la implicació personal i social d'un diagnòstic erroni és elevada: tan important és la no detecció d'aquest trastorn com la sobredetecció, ja sigui per l'exposició innecessària a efectes adversos com per l'increment de costos associats.

Els antidepressius podrien afectar la densitat mineral òssia en gent gran

Use of Antidepressants and Rates of Hip Bone Loss in Older Women.
http://www10.gencat.net/catsalut/rsb/farmacia/efarma/arxius/DMO_IRSE_dones.pdf

Association of Low Bone Mineral Density With Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use by Older Men.
http://www10.gencat.net/catsalut/rsb/farmacia/efarma/arxius/DMO_IRSE_homes.pdf

Mend the Mind, but Mind the Bones! Balancing Benefits and Potential Skeletal Risks of Serotonin Reuptake Inhibitors
http://www10.gencat.net/catsalut/rsb/farmacia/efarma/arxius/DMO_IRSE_editorial.pdf

Estudis in vitro han identificat l'expressió de transportadors funcionals de serotonina a teixit ossi, malgrat que encara no es coneix prou la senyalització i els efectes neurohormonals sobre el metabolisme ossi. Possiblement, la inhibició del transportador de serotonina es traduiria en una disminució de l'activitat osteoblàstica, tot i que les dades en humans encara són limitades.

Sobre aquesta hipòtesi, recentment s'han publicat dos estudis sobre l'efecte de la utilització dels inhibidors selectius de la receptació de serotonina (ISRS) sobre la densitat mineral òssia (DMO).

El primer d'ells analitza prospectivament una cohort de 2.722 dones (mitjana d'edat de 78,5 anys), de les quals un 7,3% rep ISRS, un 4,3% antidepressius tricíclics (ATC) i el 88,4% restant cap tractament antidepressiu. Després d'un seguiment mitjà de 4,9 anys, el grup ISRS (amb una puntuació de l'escala geriàtrica de depressió significativament superior) va presentar una DMO de maluc significativament inferior al grup ATC (0,82% vs. 0,47%; $p < 0,01$) i al grup de no tractament (0,82% vs. 0,47%; $p < 0,001$).

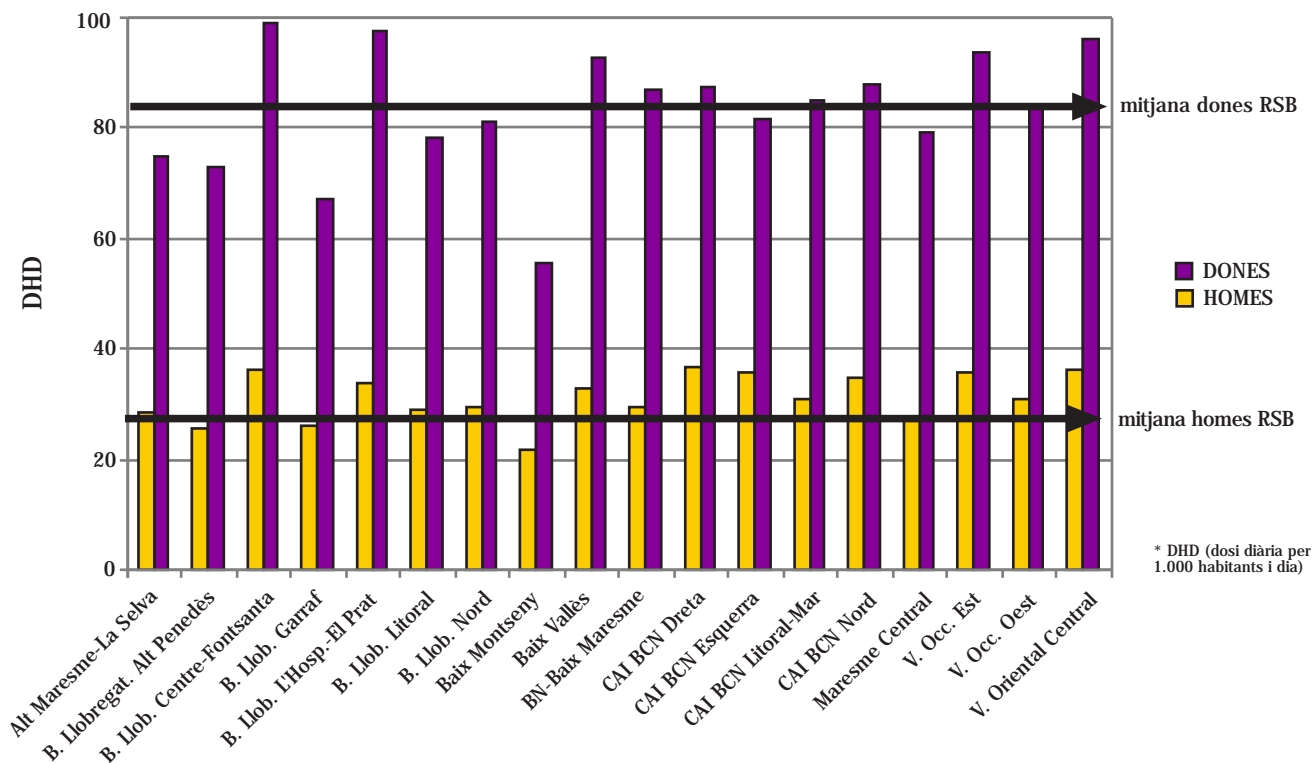
El segon estudi analitza de forma transversal una cohort de 5.995 homes (mitjana d'edat de 73,7 anys), tractats amb ISRS (2,7%), ATC (1,7%) i trazodona (0,9%), o sense tractament antidepressiu (94,7%). Les DMO de maluc i lumbar van ser un 3,9% (0,92 vs 0,96; $p < 0,01$) i un 5,9% (1,01 vs 1,07; $p < 0,01$) inferiors, respectivament, en el grup ISRS en relació amb el no tractat.

Tant els autors d'aquests estudis, com **l'editorial** publicada en el mateix número de la revista, comenten algunes limitacions d'aquests estudis: per una banda, el fet que en determinats estudis s'ha relacionat la pròpia depressió amb una menor DMO i que aquests pacients poden tenir factors de risc associats (menor exercici, dieta menys equilibrada, menor exposició solar, etc.). Cal considerar que els ATC es poden utilitzar en indicacions diferents a la depressió i, per tant, a dosis menors que afectarien menys el sistema transportador de la serotonina, motiu pel qual és possible que no s'observés efecte sobre la DMO. Finalment, també cal remarcar que la variable analitzada és la DMO, però seria molt interessant disposar de dades d'incidència de fractures reals.

Malgrat tot això, hi ha indicis que els ISRS podrien afectar la DMO d'aquesta població, per la qual cosa sembla prudent seleccionar molt bé els pacients que es podrien beneficiar del tractament antidepressiu amb ISRS, i evitar l'exposició innecessària als possibles riscos associats.

Observatori de consum de medicaments

Taula 1. Prescripció total d'antidepressius (DHD)* a l'RSB per govern territorial de salut (GTS) (2006)



Taula 2. Percentatge de pacients tractats amb clozapina sobre el total de pacients amb prescripció d'antipsicòtics als centres de salut mental d'adults (CSM) de l'RSB per GTS (2007)

