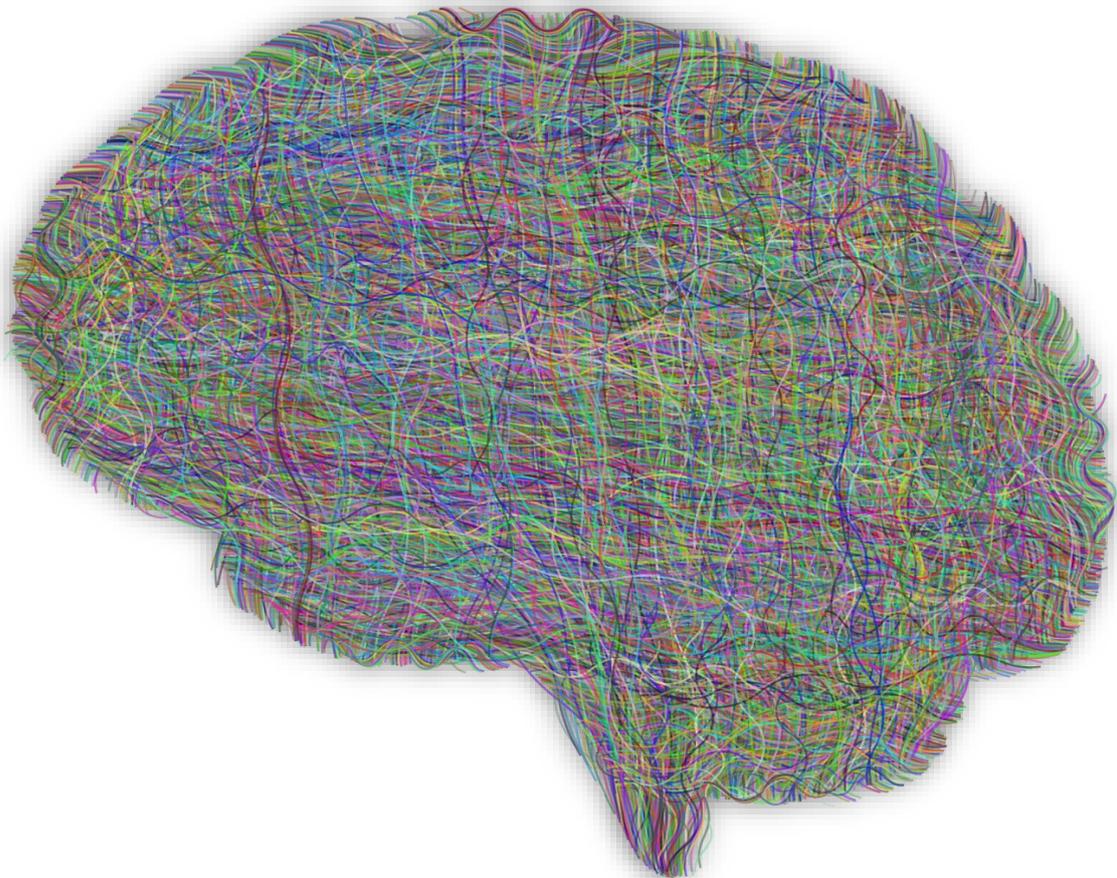




PRESCRIPCIÓN DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN EN UN HOSPITAL REGIONAL: REVISIÓN DE LAS CONDICIONES DE USO



ALFONSO LÓPEZ-SÁEZ MUÑOZ



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

TRABAJO DE FIN DE GRADO EXPERIMENTAL

GRADO EN FARMACIA

**PRESCRIPCIÓN DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA
GENERACIÓN EN UN HOSPITAL REGIONAL:
REVISIÓN DE LAS CONDICIONES DE USO**

**PRESCRIPTION OF SECOND GENERATION
ANTIPSYCHOTICS AT A REGIONAL HOSPITAL:
REVIEW OF CONDITIONS OF USE**

ALFONSO LÓPEZ-SÁEZ MUÑOZ

ÁREA DE PRÁCTICAS TUTELADAS

TUTORES: ELENA HEVIA ÁLVAREZ Y MARÍA DEL MAR ORTA CUEVAS

FACULTAD DE FARMACIA, SEVILLA

JULIO 2020

RESUMEN

Los antipsicóticos son fármacos ampliamente utilizados y autorizados en ficha técnica oficial para tratar diversos desórdenes psiquiátricos, como la esquizofrenia o el trastorno bipolar, puesto que presentan un perfil farmacológico óptimo para solucionar los desórdenes dopaminérgicos que ocurren en muchos de los casos. Además de este uso oficial, existe un uso de ellos fuera de ficha técnica con mayor o menor evidencia científica, comúnmente conocido como uso off-label.

Al ser fármacos con un perfil potencialmente peligroso, están sometidos a visado en toda España para pacientes mayores de 75 años y en Andalucía en todos los casos. Cualquier uso fuera de las condiciones de ficha técnica necesita una autorización individualizada por un comité autonómico.

Este estudio trata de analizar las condiciones de uso de los antipsicóticos de segunda generación sometidos a visado en el Hospital Universitario Virgen Macarena durante el mes de Enero de 2020.

Se dividieron los diagnósticos en 9 entidades diagnósticas y se estudiaron las prescripciones para ver si se adecuaban a la ficha técnica oficial de la AEMPS, FDA o si se incluían en la base de datos clínica Lexicomp®.

Los resultados de este estudio muestran que el antipsicótico atípico más prescrito es quetiapina, tal y como marca la tendencia autonómica y nacional. La entidad diagnóstica más común es la relacionada con la esquizofrenia y en más del 48% del total de los casos, las condiciones de uso no se contemplaban en la ficha técnica española. Es necesario establecer un plan de acción para evaluar la eficacia y seguridad de estas indicaciones, así como elaborar protocolos de prescripción de tratamientos y seguimiento de los pacientes para actuar conforme a resultados en salud.

Palabras clave: antipsicótico; off-label; salud mental

ABSTRACT

Antipsychotics are widely used drugs and licensed to treat various psychiatric diseases, as schizophrenia or bipolar disorder, since they offer an optimal pharmacological profile to solve the dopaminergic disorders that occur in many of the cases. In addition to this labeled use, there is an off-label use of them with dubious scientific evidence.

As drugs with a potentially dangerous profile, they are subject to visa throughout Spain for those over 75 years old and in Andalusia in all cases. Any use out of the conditions showed on their label are considered off-label and require an individual authorization by a regional committee.

This study aims to analyze how second-generation antipsychotics subjected to visa are used in Virgen Macarena University Hospital during the month of January 2020.

Diagnosis were divided into 9 entities and every prescription was studied to prove if they were in accordance with the label of AEMPS, FDA or if they were included in a clinical database called Lexicomp®.

The results show that the most prescribed atypical antipsychotic drug is quetiapine, following national and regional trend. The most common diagnosis is the one related to schizophrenia and in more than 48% of cases, the conditions of use were not described in Spanish data sheet. There is a need to review how these drugs are used and establish a plan of action to improve its efficacy and security.

Keywords: antipsychotic drug; off-label; mental health

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	
<u>1.1. Esquizofrenia</u>	<u>7</u>
<u>1.2. Qué es un antipsicótico?</u>	<u>8</u>
<u>1.2.1. Antipsicóticos típicos</u>	<u>9</u>
<u>1.2.2. Antipsicóticos atípicos</u>	<u>9</u>
<u>1.2.3. Eficacia y seguridad. Evidencia científica</u>	<u>11</u>
<u>1.2.4. Consumo nacional de antipsicóticos</u>	<u>14</u>
<u>1.2.5. Indicaciones y usos de los antipsicóticos</u>	<u>16</u>
<u>1.2.5.1. En base a la ficha técnica</u>	<u>16</u>
<u>1.2.5.2. Usos off-label</u>	<u>19</u>
<u>1.3. La herramienta del visado</u>	<u>21</u>
2. OBJETIVOS	<u>23</u>
3. MATERIAL Y MÉTODOS	<u>23</u>
4. RESULTADOS	<u>25</u>
5. DISUSIÓN	<u>30</u>
6. CONCLUSIONES	<u>34</u>
7. BIBLIOGRAFÍA	<u>35</u>

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es un desorden mental grave que comienza a manifestarse en la adolescencia y acompaña al paciente a lo largo de toda su vida, limitando su funcionalidad y reduciendo su calidad de vida. Los síntomas de la enfermedad pueden categorizarse en positivos, como alucinaciones o discurso/conducta desordenados; negativos, como falta de energía, anhedonia o apatía; cognitivos, que incluye una disminución en algunas tareas como el procesamiento de información o la falta de atención; y afectivos, representados por conductas depresivas, autolíticas o faltas de emociones y afectividad (Kahn et al., 2015).

Aunque no está clara la etiología de la enfermedad, a día de hoy la más aceptada es la hipótesis dopaminérgica propuesta por Arvid Carlsson, que le hizo ganador del Premio Nobel de Medicina en el año 2000. En ella, diferencia las cuatro vías dopaminérgicas y las asocia a los síntomas de la esquizofrenia:

- Vía mesolímbica, constituida por proyecciones hacia el núcleo accumbens mediada por receptores de dopamina del tipo D2, está relacionada con la motivación y el sistema de recompensa. Una hiperactividad dopaminérgica mesolímbica estaría relacionada con la sintomatología positiva de la enfermedad, por tanto, un bloqueo de esta vía trataría los síntomas positivos. Esta es la base del mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos.
- Vía mesocortical, formada por neuronas dopaminérgicas que van hacia la corteza prefrontal, actuando sobre receptores D1. Está implicada en la cognición, función ejecutiva y en las emociones. Una disfunción en esta vía estaría relacionada con los síntomas negativos y cognitivos de la enfermedad. Es por ello por lo que los fármacos antipsicóticos no atajan estos síntomas, puesto que no actúan sobre los receptores D1.
- Vía nigroestriada, compuesta por neuronas de la sustancia negra que inervan al núcleo estriado. Está relacionada con la estimulación del movimiento intencional: un bloqueo intenso de los receptores dopaminérgicos D2 produce síntomas extrapiramidales, principales efectos adversos de los antipsicóticos de primera generación o típicos
- Vía tuberoinfundibular, que proyecta neuronas dopaminérgicas desde el hipotálamo hacia la región infundibular. La dopamina en esta vía inhibe la liberación de prolactina: al bloquear la neurotransmisión dopaminérgica, otro de los principales efectos adversos de los antipsicóticos es la hiperprolactinemia

Esta hipótesis se respalda con el hecho de que los fármacos antipsicóticos de primera generación, por ser eficaces antagonistas D2, resuelven los problemas de los síntomas positivos, sin tratar los negativos ni los cognitivos y producen efectos adversos extrapiramidales e hiperprolactinemia. Además, algunas drogas estimulantes como las anfetaminas y la cocaína, que aumentan la liberación de dopamina, incrementan el riesgo de inducción de psicosis. Por último, se ha demostrado que los agonistas D2 dopaminérgicos como la bromocriptina aumentan la sintomatología de la esquizofrenia (Benedi and Iglesias, 2012; López-Muñoz and Molina-Martín, 2012; Rang et al., 2012; Florez, 2014).

Sin embargo, esta hipótesis presenta algunas limitaciones: no explica el déficit cognitivo de los pacientes esquizofrénicos, un porcentaje relativamente alto de pacientes no responde en ninguna medida al tratamiento con antipsicóticos y no existe correlación entre la mayor o menor capacidad de producir efectos extrapiramidales y una mayor o menor potencia antipsicótica (Gómez-Ayala, 2006; Guzman, 2019).

1.2. ¿QUÉ ES UN ANTIPSIKÓTICO?

Los antipsicóticos son un grupo de fármacos que fueron investigados para tratar la esquizofrenia y otras patologías con perfil psicótico, de manera que se pudiera pasar de tratar a estos pacientes en instituciones cerradas a poder tratarlos a nivel ambulatorio (Gómez-Ayala, 2006). Todos tienen en común su principal, aunque no único, mecanismo de acción: un marcado antagonismo dopaminérgico D2. Esta disminución de la neurotransmisión dopaminérgica es la razón por la cual resuelven los síntomas positivos de la esquizofrenia, producen efectos extrapiramidales y causan hiperprolactinemia. Además de este efecto, se pueden diferenciar varios mecanismos de acción secundarios que aportan distintos beneficios en la terapia: antagonismo de los receptores muscarínicos (se ha demostrado que los agentes anticolinérgicos son eficaces para mitigar los efectos extrapiramidales), alfaadrenérgicos (a corto plazo es beneficioso puesto que aporta sedación, pero en tratamientos crónicos disminuyen la calidad de vida de los pacientes al producir hipotensión ortostática) o histaminérgicos (asociado con efectos sedantes útiles en algunos casos, pero también producen somnolencia y aumento de apetito, lo que dificulta su uso en pacientes crónicos) (Gómez-Ayala, 2006). Existen numerosas clasificaciones dentro del grupo, pero la más aceptada es la que los divide en antipsicóticos típicos o de primera generación y antipsicóticos atípicos o de segunda generación (Gonzalez-Lema et al., 2013).

1.2.1. ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS

A principios de los 50, Henri Laborit descubrió de forma accidental el primero de los antipsicóticos, la clorpromazina. Pocos años después se probó la actividad de la reserpina, utilizada en la India como tratamiento de las enfermedades mentales. Ambas tenían en común el mismo efecto farmacológico: antipsicótico a nivel mental y efecto neuroléptico a nivel neurológico. Es por ello por lo que el resto de fármacos que se sintetizaron a partir de ellos también fueron llamados neurolépticos. Este grupo de fármacos es conocido como antipsicóticos típicos o de primera generación (APG) (Tabla 1).

Tabla 1. Antipsicóticos típicos.

ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS/DE PRIMERA GENERACIÓN		
Clorpromacina	Flufenazina	Perfenazina
Haloperidol	Zuclopentixol	Pimozida
Loxapina	Clotiapina	Tiaprida
Sulpirida	Levopromazina	Haloperidol

Caracterizados por una acción predominantemente antidopaminérgica D2, fueron muy utilizados debido a su buena eficacia frente a los síntomas positivos de la esquizofrenia, como delirios o alucinaciones. La principal razón por la que prosiguió la investigación en busca de nuevos antipsicóticos fueron sus efectos secundarios extrapiramidales, causa de numerosos abandonos y fracasos terapéuticos. Entre ellos cabe destacar el parkinsonismo, la discinesia tardía o la acatisia (Harris, 1981).

Estos efectos extrapiramidales tienen más probabilidad de aparecer cuando más del 80% de los receptores de tipo D2 están bloqueados. La mayoría de los APG a dosis terapéuticas bloquean más de un 70% de los receptores, por lo que es muy probable que desarrollen estos efectos indeseables. También se cree que aquellos antipsicóticos que se unen con mayor intensidad al receptor D2 tienen un mayor potencial de inducir parkinsonismo. Esto se demuestra con el hecho de que fármacos que se fijan de forma más débil al receptor D2, como quetiapina, olanzapina o ziprasidona, provocan menos extrapiramidalismos ya que, al tener una unión tan débil, son fácilmente desplazados por la dopamina endógena (Gómez-Ayala, 2006).

1.2.2. ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

La clozapina fue el primero de estos fármacos con los que se intentó dar solución al reto terapéutico que se presentaba: disminuir los efectos extrapiramidales de los APG, mantener su eficacia frente a los síntomas positivos de las enfermedades mentales y además tratar los síntomas negativos. Sin embargo, su potencial toxicidad hematológica limitó su extensión de

uso (Baos-Vicente, 2006). Este hecho, junto al estudio publicado en 1988 que probaba la superioridad de la clozapina frente a la clorpromacina en pacientes con esquizofrenia resistente a haloperidol y su baja incidencia de efectos adversos neurológicos promovió la aparición de otros que fuesen reemplazando en la práctica clínica a los convencionales (Gardner et al., 2005). Y así fueron apareciendo los conocidos como antipsicóticos atípicos o de segunda generación (ASG) (Tabla 2).

Tabla 2. Antipsicóticos de segunda generación.

ANTIPSIÓTICOS ATÍPICOS/ DE SEGUNDA GENERACIÓN		
Clozapina	Risperidona	Aripiprazol
Olanzapina	Paliperidona	Sertindol
Quetiapina	Ziprasidona	Cariprazina
Lurasidona	Amisulpirida	Asenapina

Este grupo de fármacos en general tienen un menor efecto antidopaminérgico, una mayor afinidad por los receptores serotoninérgicos del tipo 5HT_{2A} y una disociación más rápida de los receptores D₂, lo que le aporta eficacia en pacientes resistentes a los APG. Además, controlan mejor los síntomas negativos de la esquizofrenia, aunque no terminan de atajar los problemas cognitivos que presenta la esquizofrenia (Gonzalez-Lema et al., 2013). En cuanto a los efectos adversos de esta nueva generación de fármacos, tienden a producir menos efectos adversos extrapiramidales y generalmente no aumentan la secreción de prolactina, salvo excepciones como risperidona o paliperidona que se ha demostrado que a largo plazo aumenta los niveles séricos de prolactina (Pérez-Iglesias et al., 2012).

Para entender la teórica ventaja de la clozapina frente a otros antipsicóticos típicos, se demostró que esta diferencia clínica podía deberse a su alto índice 5HT_{2A}/D₂, ya que la serotonina modula la liberación de dopamina a través de receptores presinápticos en neuronas dopaminérgicas. Es decir, que al bloquear los receptores serotoninérgicos se consigue un aumento de liberación de dopamina en la vía nigroestriada (disminuyendo los posibles efectos extrapiramidales), así como en la corteza prefrontal y vía mesocortical (mejorando los síntomas negativos de la esquizofrenia) (Meltzer et al., 1989). Esta teoría sobre el índice 5HT_{2A}/D₂ también tiene limitaciones, como que algunos APG tienen afinidad por receptores 5HT_{2A} pero no presentan las características de un ASG, así como que los coeficientes 5HT_{2A}/D₂ no siempre logran predecir el riesgo de aparecer efectos adversos extrapiramidales (Guzman, 2019.; Tasman et al., 2008).

Sin embargo, una característica novedosa, aunque negativa de este grupo de fármacos, es su inespecificidad a la hora de bloquear receptores: actúan sobre receptores histaminérgicos, muscarínicos y adrenérgicos, así como otras isoformas de receptores dopaminérgicos y

serotoninérgicos. Esto se relaciona con los efectos adversos que presentan: trastornos metabólicos (aumento de peso, hiperglucemia), efectos hematológicos (agranulocitosis causada por la clozapina) y efectos cardiovasculares (prolongación del intervalo QT, aumento de la presión arterial y aumento del riesgo de sufrir accidentes cardiovasculares) (Aringhieri et al., 2018; Tendilla-Beltran and Flores, 2020).

Aunque no hay una clara línea que los distinga, los ASG se pueden dividir en dos grupos: uno de ellos es aquel que tiene a la clozapina como prototipo y basan su mecanismo de acción en antagonizar de forma más intensa el receptor 5HT_{2A} que el D₂. Son los llamados 5HT_{2A}/D₂ antagonistas y ejemplos dentro de este grupo son la risperidona, la quetiapina o la ziprasidona (Meltzer, 2013). También, aunque con algunas peculiaridades estaría el aripiprazol: la forma de disminuir la neurotransmisión dopaminérgica es vía un agonismo parcial del receptor D₂, de modo que reduce la liberación presináptica de dopamina y disminuye también la activación del receptor postsináptico. De igual forma al resto del grupo, aripiprazol aparte de tener un agonismo parcial con el receptor D₂, es un antagonista de los receptores serotoninérgicos del tipo 5HT_{2A} (Gettu and Saadabadi, 2020). El otro grupo incluiría a aquellos fármacos llamados D₂/D₃ antagonistas, es decir, no solo antagonizan al receptor de dopamina de tipo D₂ sino también al tipo D₃. Dentro de este grupo estarían incluidos la amisulpirida y la cariprazina. Algunos antipsicóticos típicos también comparten el perfil D₂/D₃ de este grupo, sin embargo no son antagonistas de los receptores serotoninérgicos por tanto no presentan características de “atipicidad” propias del grupo (Meltzer, 2013).

1.2.3. EFICACIA Y SEGURIDAD. EVIDENCIA CIENTÍFICA

Las ventajas de los ASG han hecho que sean promovidos como fármacos de primera elección en el tratamiento de desórdenes psiquiátricos graves como el tratamiento agudo y crónico de la esquizofrenia en adultos, el trastorno bipolar o episodios maníacos. Pese a ello, aún existe cierta reticencia por el hecho de que no son del todo seguros y presentan variaciones en cuanto a efectividad y probabilidad de efectos adversos. Además, la falta de comparaciones directas entre ambos grupos hace difícil establecer unos parámetros cuantitativos sobre ambos grupos (Huhn et al., 2019).

Pese a esa dificultad a la hora de comparar uno y otro grupo, numerosos estudios se han realizado tratando de esclarecer los supuestos beneficios de los ASG pero ninguno ha llegado a conclusiones que puedan establecer una clasificación en cuanto a cuál es el mejor antipsicótico en eficacia/seguridad/coste (Meltzer, 2013). Aun así, la mayoría de estudios llegan a las mismas conclusiones parciales: clozapina es el patrón oro de antipsicóticos, debido a su alta eficacia en

esquizofrenias resistentes aunque tiene un uso muy limitado por la posible agranulocitosis que puede causar (Schulte, 2003; Volavka, 2012). Otra de las conclusiones a la que casi todos los estudios llegan es a que los antipsicóticos atípicos presentan tasas de abandono mucho menores que los de primera generación, por los posibles efectos adversos extrapiramidales, pese a tener una eficacia muy similar. La interpretación conjunta de los dos meta-análisis más amplios realizados hasta la fecha llevó a la sorprendente conclusión de que los antipsicóticos atípicos no ofrecían nada que pudiera justificar su coste elevado (Lieberman, 2006; Tyrer and Kendall, 2009).

Tanto es así que algunos autores creen razonable considerar ambos grupos como posibles tratamientos de primera elección y ven la necesidad estudios personalizados para escoger el antipsicótico que mejor se adecúe a las necesidades de cada paciente. Además, creen que es imperativo informar al paciente de posibles riesgos, beneficios y costes de uno u otro tratamiento (Gardner et al., 2005; Crossley et al., 2010).

Determinados organismos sanitarios y sociedades científicas realizan las llamadas Guías de Práctica Clínica (GPC), estas son recomendaciones basadas en revisiones sistemáticas de la evidencia y en la evaluación de riesgos y beneficios de las diferentes alternativas. Así, presentan a los médicos prescriptores qué opciones existen para cada indicación, con el objetivo de optimizar la atención sanitaria a los pacientes (FISTERRA, 2019; Sistema Nacional de Salud, 2020). Es por ello por lo que la actualización de estas guías es de vital importancia, debido a las continuas novedades que van surgiendo para mejorar el tratamiento, diagnóstico o prevención de determinadas patologías. Esta posible desactualización de las GPC hace imprescindible revisarlas al menos cada 3 años y actualizarla en nuevas ediciones cada 5 años (Martinez Garcia, 2016).

La Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) realizó en 2018 un informe en el que evaluaba la calidad y actualización de las GPC existentes para distintas entidades mentales, como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el trastorno de inestabilidad emocional de la personalidad y el trastorno depresivo recurrente (Agencia de Evaluación de tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), 2018) (Tabla 3):

Tabla 3. Recomendaciones principales GPC.

GPC	INDICACIÓN	TRATAMIENTO PRIMERA LÍNEA			OBSERVACIONES
NICE 2014	Esquizofrenia	<u>Episodio agudo</u>	<u>Prevención recaídas</u>		· Esquizofrenia resistente: Clozapina. · Risperidona y Olanzapina son los más coste-eficientes.
		APG y ASG son igualmente eficaces. Elección → personalizada y consensuada con paciente.	Ligera superioridad de algunos ASG sobre los APG.		
NICE 2014	Trastorno bipolar	<u>Manía/hipomanía aguda</u>	<u>Depresión bipolar</u>	<u>Prevención recaídas</u>	
		· Haloperidol, Olanzapina, Quetiapina o Risperidona. · Si está tomando Litio, revisar dosis para aumentarla o añadir uno de los anteriores.	· Fluoxetina + Olanzapina, Quetiapina o Lamotrigina en monoterapia. · Si está tomando Litio, revisar dosis para aumentarla o añadir uno de los anteriores.	· Litio · Si no responde o no tolera: Valproato, Olanzapina o Quetiapina.	
UAH AEN 2012	Trastorno bipolar	· Olanzapina, Quetiapina, Risperidona o Aripiprazol. · Si ya toma un antipsicótico, revisar dosis para aumentarla o añadir Litio. · Usar Litio o Valproato si respondió anteriormente. · Usar Litio si el episodio no es muy grave.	· Quetiapina, mejor de liberación prolongada. · Lamotrigina, sola o con Litio, en pacientes con síntomas muy severos de depresión. · Si se usan antidepresivos, que sean del tipo ISRS y en combinación con Litio.	· Litio para episodios maníacos. · Litio + Valproato para episodios afectivos. · Litio o Lamotrigina para episodios depresivos. · Olanzapina, Quetiapina, Risperidona o Aripiprazol en monoterapia o con Litio para prevenir fases maníacas y mixtas.	
NHMRC 2012	Trastorno de inestabilidad emocional de la personalidad	· Psicoterapia, usando farmacología como coadyuvante · Ningún fármaco demostró eficacia significativa para tratar los síntomas de la enfermedad → evidencia científica no apoya el uso de farmacoterapia como primera línea · Algunos fármacos tratan determinados síntomas: - Valproato mejora síntomas depresivos - Olanzapina mejora irritabilidad - Aripiprazol trata ira y hostilidad			· No prescribir fármacos cuya sobredosis pueda ser letal por alto riesgo de suicidios · Evitar politerapia y revisar el tratamiento regularmente

GPC	INDICACIÓN	TRATAMIENTO PRIMERA LÍNEA	OBSERVACIONES
NICE 2018	Depresión recurrente	<ul style="list-style-type: none"> · Psicoterapia. Comenzar tratamiento farmacológico si no responde, está en riesgo de depresión grave (por su historia) o respondió bien a la medicación en casos anteriores. · Iniciar con ISRS o Mirtazapina. Si tiene historia de mala respuesta a estos, iniciar con Lofepramina. · Si tras 3 semanas no responde, revisar dosis para aumentarla o cambiar a otro fármaco del mismo grupo o cambiar a ISRN, ATC o IMAO (a criterio del médico) · Si tras 2 líneas de tratamiento no mejora, Vortioxetina · Considerar combinar tratamiento antidepresivo con antipsicótico o Litio si no mejora 	<ul style="list-style-type: none"> · Depresión crónica: si no ha respondido a uno o más ISRS, cambiar a ATC, Moclobemida o Amisulpirida

1.2.4. CONSUMO NACIONAL DE ANTIPSICÓTICOS

En la práctica clínica española está demostrado que el uso de APG está completamente relegado a un segundo plano, tal y como muestran los datos aportados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Figuras 1 y 2)(AEMPS, 2007; AEMPS, 2019):

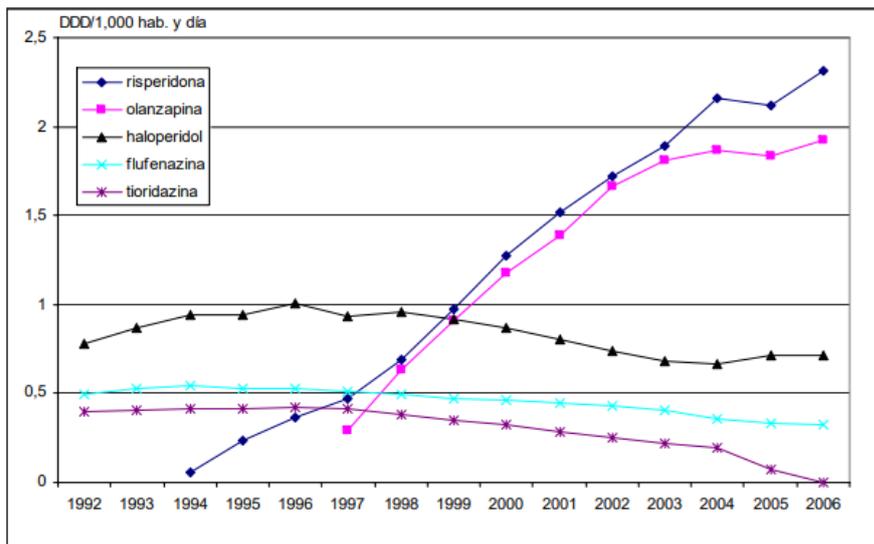


Figura 1. Evaluación del consumo de antipsicóticos entre 1992 y 2006

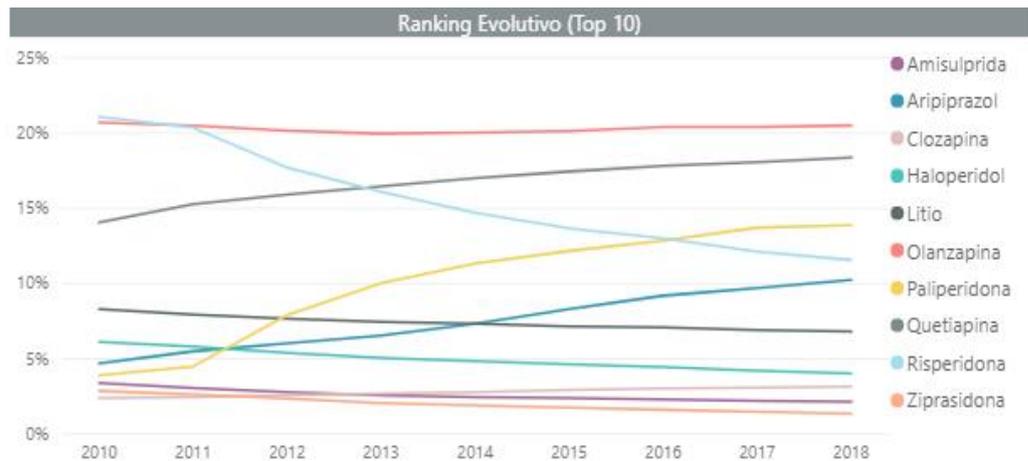


Figura 2. Evaluación del consumo de antipsicóticos entre 2010 y 2018

En la figura 1 podemos ver cómo a partir de los años 90 se ha producido en España un considerable descenso en el consumo de APG en pro de un aumento considerable en el consumo de antipsicóticos atípicos.

Los datos se muestran en DHD, una medida de consumo ampliamente utilizada. Se consigue a partir de la siguiente fórmula (AEMPS, 2018):

$$\frac{UV \times FF \times C \times 1000}{DDD \times N^{\circ} \text{ habitantes} \times 365 \text{ días}}$$

Siendo:

UV= unidades de envase vendidas;

FF= Número de formas farmacéuticas por envase

C= cantidad de principio activo por envase

DDD= unidad técnica de medida establecida por la OMS definida como la dosis de mantenimiento en la principal indicación para una vía de administración determinada en adultos.

De igual forma, durante los últimos años 30 años se ha producido un aumento importante en el número de prescripciones de antipsicóticos en España, pasando de 3 DHD en 1992 a casi 13 DHD en 2018 (Figuras 3 y 4) (AEMPS, 2007; Aemps,2019):

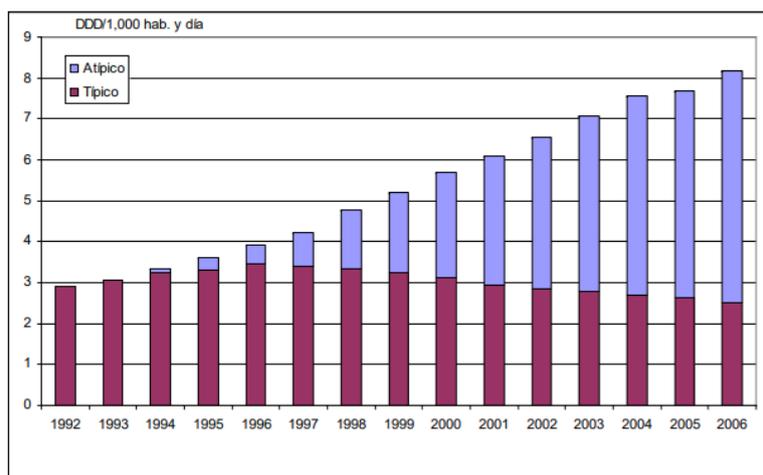


Figura 3. Consumo global de antipsicóticos en España de 1992 a 2006

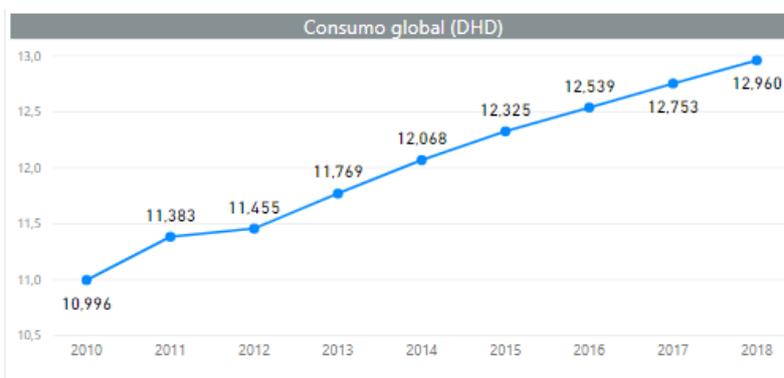


Figura 4. Consumo global de antipsicóticos en España en el periodo 2010-2018

1.2.5. INDICACIONES Y USOS DE LOS ANTIPSICÓTICOS

1.2.5.1. EN BASE A LA FICHA TÉCNICA

Todos los medicamentos utilizados en España deben tener una autorización de comercialización concedida por la AEMPS una vez que la evaluación de su calidad, seguridad y eficacia ha sido favorable. Además, cualquier variación que se produzca en el medicamento debe ser autorizada de igual forma o notificada a la AEMPS. Este procedimiento permite asegurar que el medicamento tiene una relación positiva beneficio-riesgo y que esta se mantendrá a lo largo de todo su ciclo de vida en el mercado sanitario (AEMPS, 2014).

Para que un medicamento sea autorizado debe pasar numerosas etapas de investigación clínica para demostrar su calidad, eficacia y seguridad. Estos ensayos clínicos van desde aquellos dirigidos a pacientes sanos para comprobar la seguridad del fármaco (ensayos de fase I) hasta aquellos centrados en pacientes con la enfermedad en cuestión, para poder demostrar su eficacia (ensayos de fase III). Tras una evaluación favorable en estos últimos, se

procede a la presentación de una solicitud de aprobación para el nuevo fármaco a la agencia del medicamento que corresponda, ya sea la AEMPS, la Agencia del Medicamento Europea (EMA, por sus siglas en inglés) o la Agencia de Alimentos y Medicamentos americana (FDA, por sus siglas en inglés). Cada agencia estudia la solicitud y si lo considera pertinente, autoriza la comercialización del nuevo medicamento (Bustamante Rojas, 2001). Los criterios técnicos para la evaluación y autorización de nuevos medicamentos son comunes en la Unión Europea, lo que permite que existan procedimientos centralizados en todos los países miembros, facilitando la petición de autorización para más de un país dentro de la UE.

Tras evaluar toda la información existente sobre el medicamento y aprobar su uso, la AEMPS desarrolla tres documentos cuyo fin es informar sobre su uso: el prospecto, que se incluye físicamente en cada cartón del medicamento; el informe público de evaluación, en el que se resume cómo la agencia ha evaluado todos los estudios realizados al medicamento; y la ficha técnica. La ficha técnica es el documento en el que se reflejan las condiciones de uso autorizadas para el medicamento, tanto indicaciones como posología, precauciones, contraindicaciones y reacciones adversas. Este documento es de especial utilidad para médicos y otros profesionales de la salud puesto que incluye información detallada sobre datos clínicos, propiedades farmacológicas o datos preclínicos sobre seguridad (AEMPS, 2014).

Los antipsicóticos de segunda generación disponen de las siguientes indicaciones autorizadas en ficha técnica (Tabla 4) (CIMA, 2019):

Tabla 4. Indicaciones y condiciones de uso aprobadas en ficha técnica de la AEMPS.

INDICACIONES Y DOSIS TERAPÉUTICAS PARA UN ADULTO APROBADAS POR AEMPS					
PRINCIPIO ACTIVO	Esquizofrenia	Trastorno bipolar		Trastornos comportamiento asociado a demencia	Trastorno Depresivo Mayor (TDM)
		Manía Episodio Agudo	Mantenimiento		
AMISULPIRIDA	100-1200 mg/día en una o dos tomas				
ARIPIRAZOL	10-15 mg una vez al día	10-30 mg una vez al día	10-30 mg una vez al día		
ASENAPINA		5-10 mg dos veces al día			
CARIPRAZINA	1,5-6 mg una vez al día				

CLOZAPINA	12,5-900 mg/día en 2-3 tomas (casos resistentes)			12,5-100 mg una vez al día (trastorno psicótico resistente en Parkinson)
LURASIDONA	37-148 mg una vez al día			
OLANZAPINA	5-20 mg una vez al día	5-20 mg una vez al día	5-20 mg una vez al día	
PALIPERIDONA	3-12 mg una vez al día			
QUETIAPINA	300-800 mg una vez al día	300-800 mg una vez al día	300-800 mg una vez al día	50-300 mg como tratamiento adicional
RISPERIDONA	2-10 mg/día en una o dos tomas	2-6 mg/día en una o dos tomas		0,5-2 mg/día en dos tomas (hasta 6 semanas) (agresividad persistente en Alzheimer)

Por su parte, la FDA dispone de algunas diferencias en cuanto a indicaciones y dosis terapéuticas máximas para algunos de los antipsicóticos de segunda generación. Además, todos los antipsicóticos de segunda generación presentan un aviso de peligro tanto en su ficha técnica como en el prospecto del medicamento, alertando al paciente que ese fármaco aumenta el riesgo de muerte en pacientes ancianos con psicosis relacionada a demencia y que, por tanto, ese uso no está aprobado. Las diferencias se encuentran enfatizadas en la Tabla 5. (FDA, 2020)

1.2.5.2. USOS OFF-LABEL

El uso fuera de ficha técnica o uso *off-label* se define como la prescripción de fármacos para una indicación no aprobada según la agencia reguladora del medicamento que lo haya aprobado, ya sea la AEMPS, EMA o FDA. También se aplica el mismo término al uso de una medicación para una población, en una forma farmacéutica o con una dosis que no estén aprobadas. Es una práctica muy utilizada por los médicos prescriptores, especialmente en aquellas poblaciones en las que no suele haber ensayos clínicos, como la población pediátrica, embarazadas o personas ancianas. También suele ser muy habitual en aquellas condiciones o patologías que sean terminales y no estén siendo controladas, pues incitará al médico a buscar cualquier medicación esté o no aprobada para ese uso (Wittich et al., 2012).

Tabla 5. Indicaciones y dosis aprobadas por FDA sobre el consumo de antipsicóticos. Resaltados en amarillo están las diferencias con las indicaciones/dosis aprobadas por la AEMPS.

PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIONES Y DOSIS TERAPÉUTICAS PARA UN ADULTO APROBADAS POR FDA			
	Esquizofrenia	Trastorno bipolar (episodio agudo y mantenimiento)	Trastorno Depresivo Mayor (TDM)	Indicaciones adicionales
ARIPRAZOL	10-30 mg una vez al día	10-30 mg una vez al día	2-15 mg una vez al día	Irritabilidad asociada al trastorno autista: 2-15 mg una vez al día Síndrome de Tourette: 2-20 mg una vez al día
AZENAPINA	5-20 mg/día en dos tomas	5-20 mg/día en dos tomas		
CLOZAPINA	12,5-900 mg/día en dos-tres tomas (casos resistentes)			
OLANZAPINA	5-20 mg una vez al día	5-20 mg una vez al día	5-20 mg una vez al día en combinación con Fluoxetina	Agresividad/Agitación aguda en esquizofrenia o trastorno bipolar
PALIPERIDONA	3-12 mg una vez al día			
QUETIAPINA	50-800 mg/día en dos-tres tomas	100-800 mg/día en dos-tres tomas	50-300 mg una vez al día (solo depresión bipolar)	
RISPERIDONA	2-16 mg/día en una-dos tomas	1-6 mg/día en una-dos tomas (solo episodio agudo)		Irritabilidad asociada al espectro autista: 0,25-3 mg/día en una-dos tomas

El uso en estas condiciones está regulado por el Real Decreto 1015/2009 del 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Los requisitos para el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas tienen un carácter excepcional: se limitarán a aquellas situaciones en las que no haya alternativas terapéuticas autorizadas, se respetará el protocolo asistencial del centro sanitario, se anotará en la historia clínica del paciente y se solicitará consentimiento al paciente. Estos usos excepcionales entran

dentro de la práctica clínica y por tanto es responsabilidad del médico prescriptor hacer un buen uso de ellos (Ministerio de Sanidad, 2009).

Esta práctica, aunque legal, es criticada por una parte de la comunidad científica puesto que en muchas ocasiones, este uso fuera de ficha técnica no está basado en evidencias científicas que lo defiendan. Aun así, existen estudios que demuestran que el 21% de las prescripciones realizadas en EEUU en el año 2001 fueron para indicaciones fuera de las aprobadas por la FDA. De ellas, el 15% (más de 108 millones de prescripciones) no tenían evidencia científica para el tratamiento para el que se iban a usar (Radley et al., 2006).

El uso off-label suele deberse al tiempo que lleva realizar ensayos clínicos para revisar posibles indicaciones para fármacos ya aprobados (Vijay et al., 2018). Aunque se pueden añadir nuevas indicaciones aparte de su indicación original para un fármaco ya comercializado, esto no suele hacerse: los genéricos no invierten dinero para pagar los costosos ensayos clínicos necesarios para demostrar esta nueva indicación y las marcas que ya están vendiendo sus fármacos para usos off-label no aprobados no quieren arriesgar a hacer ensayos que conlleven evidencias que puedan no apoyar las hipótesis de sus usos (Stafford, 2008). En su lugar, el clínico tiende a hacer el uso sin evidencia y la industria, a promover este uso sin estudios que los respalden. La publicidad de fármacos para un uso fuera del que esté aprobado en ficha técnica, sin embargo, no es legal y ha desencadenado numerosas y multimillonarias multas a distintas industrias farmacéuticas (GlaxoSmithKline Agrees to Pay \$3 Billion in Fraud Settlement - The New York Times, 2012; Ratner, 2009).

El uso off-label de fármacos es incluso más común en psiquiatría, puesto que se supone que fármacos dentro de un mismo grupo son equivalentes, como por ejemplo cambiar de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) por otro del mismo grupo para tratar la depresión, sin que tenga evidencia de eficacia (Vijay et al., 2018). De hecho, un metaanálisis recientemente publicado sobre los distintos ensayos clínicos llevados a cabo para comprobar la eficacia y seguridad del uso off-label para fármacos antipsicóticos, demostró que hay algunas indicaciones off-label para las que existe una eficacia demostrada en el uso de antipsicóticos, pero otras muy usadas como el uso de antipsicóticos para tratar abuso de sustancias, desórdenes alimenticios o para insomnio no estarían basadas en evidencias. Además, recalca que la mayoría de ensayos que estudiaron estaban financiados por la industria farmacéutica, lo que puede sugerir un posible sesgo de publicación en aquellos ensayos con resultados no favorables hacia esos usos (Maher et al., 2011).

Actualmente los usos off-label más comunes de antipsicóticos de segunda generación son (Lexicomp, 2020):

- Agitación/agresividad/psicosis asociada a demencia
- Trastornos delirantes
- Trastorno Depresivo Mayor (TDM)
- Corea de Huntington
- Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC)
- Intoxicación de sustancias

1.3. LA HERRAMIENTA DEL VISADO

El Ministerio de Sanidad, de oficio o por solicitud de las comunidades autónomas interesadas, puede someter a reservas singulares las condiciones específicas de prescripción y dispensación de determinados medicamentos en el Sistema Nacional de Salud (SNS). El objetivo de estas reservas singulares es verificar la adecuada utilización de los medicamentos, prestando especial atención a los que están sujetos a prescripción médica restringida (de utilización reservada a determinados medios especializados), así como a aquellos que puedan presentar situaciones especiales de seguridad o puedan ser parte del tratamiento farmacológico de determinados grupos poblacionales de riesgo (Ministerio de Sanidad, 2007).

Estas reservas singulares se establecen a través del visado de recetas, que es la diligencia por la cual se autoriza, para un paciente en concreto, que determinados medicamentos o productos sanitarios sean financiados con cargo al SNS. Estos pueden ser:

- Medicamentos de prescripción médica restringida, entendiendo por ellos a medicamentos cuyo seguimiento pueda realizarse exclusivamente en medio hospitalario por sus características farmacológicas o motivos de salud pública; o bien su seguimiento pueda realizarse fuera del hospital, pero estén indicados para el tratamiento de enfermedades que deban ser diagnosticadas en medio hospitalario.
- Medicamentos que, por cuestiones de seguridad o de limitación para grupos de riesgo, hayan sido incluidos por la AEMPS en la lista de medicamentos sujetos a reservas singulares.
- Medicamentos para los que se financien exclusivamente algunas de sus indicaciones terapéuticas.

La primera referencia legislativa sobre el visado está en el Real Decreto 946/1987 y a partir de este ha habido sucesivas menciones y modificaciones hasta el actual Real Decreto Legislativo 01/2015 del 24 de Julio por el que se aprueba el texto refundido en la Ley 29/2006

de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios en la cual se articulan dos referencias al visado. En la comunidad autónoma andaluza, el visado quedó regulado por la circular 8/94 de 1994, en la cual se estableció la responsabilidad sobre la gestión del visado de medicamentos en los gerentes de hospitales y distritos, que delegan en farmacéuticos o médicos sin actividad asistencial. Tras esa circular se han ido publicando diversas modificaciones, como la resolución 0369/09 en la que se recoge el procedimiento para solicitar la autorización para el visado de medicamentos fuera de ficha técnica (Orozco et al., 2013).

Los antipsicóticos de segunda generación están sometidos a reservas singulares en el Estado Español para asegurar su uso a las condiciones autorizadas en ficha técnica para pacientes mayores de 75 años. Además, en Andalucía, este criterio de asegurar el uso en las condiciones autorizadas en ficha técnica se amplía a cualquier edad.

Cualquier uso al margen de las condiciones de ficha técnica, por tanto, además de cumplir los requerimientos del Real Decreto 1015/2009 en el que se regulan los usos de medicamentos en situaciones especiales, requiere de una autorización por parte del correspondiente comité autonómico responsable de velar por el correcto uso de medicamentos en situaciones especiales y no financiadas. Previa a esta autorización, es necesaria una solicitud por parte de los profesionales responsables del paciente, según se contempla en la Resolución SA 0081/15 en la que se tratan instrumentos y procedimientos para una más adecuada, eficiente y homogénea selección y utilización de los medicamentos, en el ámbito de la prestación farmacéutica del Sistema Sanitario Público de Andalucía.

Actualmente y gracias a la disponibilidad de la receta electrónica, el visado de los medicamentos es electrónico, por lo que el médico a la hora de prescribir, además de posología y duración de tratamiento, debe cumplimentar un informe de visado informatizado donde se incluye indicación y juicio clínico para el que se prescribe el tratamiento. Sin embargo, un estudio reciente en el que se comprobaban las incidencias en los visados de inspección de medicamentos demostró la necesidad de mejorar la comunicación y coordinación entre los distintos servicios sanitarios del hospital, especialmente entre los clínicos y los responsables del visado (Martínez-Jiménez et al., 2013).

2. OBJETIVOS

Conocer cómo se utilizan los antipsicóticos de segunda generación en el Hospital Universitario Virgen Macarena.

Conocer el grado de adecuación a las condiciones autorizadas en las fichas técnicas oficiales de las prescripciones de antipsicóticos que necesitan visado en un hospital de segundo nivel.

Conocer el porcentaje de uso off-label de antipsicóticos de segunda generación.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional transversal descriptivo y retrospectivo de las prescripciones de antipsicóticos de segunda generación sometidas a visado en el Hospital Universitario Virgen Macarena. Se tomaron como muestra todas las prescripciones finalmente visadas durante el mes de Enero de 2020 en receta electrónica para su dispensación en farmacia comunitaria y que se mostraran en el visor de consultas realizadas diarias. Como este visor solo muestra 100 prescripciones diarias, podrían no haberse incluido el total de las prescripciones del mes de Enero.

Las indicaciones para las que se había prescrito se obtuvieron del informe de visado informatizado del módulo informático del Sistema Andaluz de Salud que presenta todas las prescripciones de medicamentos, nutriciones y accesorios que precisan visado. En caso de dudas, se consultaba la base de datos de historias clínicas electrónicas (Diraya®).

Para establecer el contexto bibliográfico, se realizó una búsqueda en Pubmed®, Web of Science® y Scopus® con los términos: *antipsychotic drug, second generation antipsychotic, off-label, off-label use of antipsychotics*. Los artículos seleccionados se limitaron por idioma a español o inglés.

Para la búsqueda de las indicaciones autorizadas en ficha técnica, se consultó la web del Centro de Información de Medicamentos (CIMA) de la AEMPS. Las indicaciones que no se recogían en la ficha técnica del medicamento en la agencia española, se comprobaron en AccessData®, la base de datos de medicamentos de la FDA. Si tampoco se incluían entre las indicaciones aprobadas por la agencia americana, se comprobaron en los usos off-label más comunes publicados por Lexicomp®. Esta es una base de datos clínica en la que se incluye una monografía de cada fármaco e información de los usos no contemplados en ficha técnica y con algún tipo de evidencia. Si tras comprobar esta base de datos aún no apareció alguna indicación, se incluyó en una última categoría calificada como “ninguna de las anteriores”. Se crearon así cuatro grupos de indicaciones:

- Indicaciones aprobadas en ficha técnica de la AEMPS
- Indicaciones no aprobadas en ficha técnica de la AEMPS pero aprobadas por la FDA

- Indicaciones no aprobadas por AEMPS ni FDA pero que se incluyen dentro de la base de datos clínica Lexicomp® entre los usos fuera de ficha técnica más comunes
- Indicaciones que no se incluyen en ninguna de las anteriores

En cuanto a los diagnósticos encontrados, fueron clasificados en 9 grupos atendiendo a la clasificación de enfermedades CIE-10:

- Trastornos depresivos recurrentes
- Esquizofrenia, trastornos esquizotípicos y trastornos delirantes
- Demencia, en la que se incluyen todas aquellas sintomatologías psicóticas o delirantes asociadas a algún tipo de demencia o deterioro cognitivo
- Trastorno bipolar
- Trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y trastornos somatomorfos
- Trastornos del desarrollo y la conducta, entre los que se incluyen los trastornos del espectro autista, el retraso mental o el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)
- Trastornos de la personalidad y el comportamiento, donde se incluye el trastorno límite de la personalidad (TLP)
- Trastornos mentales y del comportamiento por consumo de diversas sustancias
- Alteraciones neurológicas, como síndrome de Tourette, ictus o corea de Huntington

El número total de pacientes a los que se les dispensó en las oficinas de farmacia, y por tanto con prescripción activa de algún antipsicótico de segunda generación sometido a visado en el mes de Enero, así como los pacientes considerados de inicio de tratamiento por no haberse dispensado previamente, fueron suministrados por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen Macarena.

El estudio estadístico de los datos, recogidos en la base de datos de Excel®, se realizó mediante el programa SPSS® versión 26.0.

Los datos recogidos incluían el Número Único de Historia de Salud de Andalucía (NUHSA) (que mantendremos confidencial por motivos de privacidad), diagnóstico, juicio clínico e indicación incluidas en el módulo de visado, tratamiento propuesto y duración de éste.

Las variables de estudio son: principios activos más prescritos, entidades diagnósticas más frecuentes, duración de los tratamientos en semanas y el porcentaje de prescripciones englobada dentro de alguna de las 4 categorías antes mencionada.

4. RESULTADOS

Se estudiaron 298 prescripciones de antipsicóticos de segunda generación sometidas a visado, que representan al 5,5% del total de 5421 prescripciones activas de ese mismo grupo de fármacos realizadas por los médicos del hospital durante el mismo periodo de tiempo.

De estas 298 peticiones, 87 fueron inicios de tratamiento en el mes de Enero. Esto representa casi al 60% del total de los inicios de tratamiento en Enero en ese mismo hospital.

La población de referencia del Hospital Universitario Virgen Macarena es de 481.296 pacientes, al incluir los distritos de Sevilla y Sevilla Norte-Aljarafe.

Del total de 298 peticiones de visado estudiadas, 167 (55,9%) se correspondieron a pacientes hombres y 132 (44,1%), a mujeres.

Sobre los fármacos prescritos, el 34,6% fueron prescripciones de quetiapina, el 19,5% de olanzapina y el 15,4% eran de aripiprazol. Entre estos 3 fármacos suman 207 prescripciones, casi el 70% del total en el mes de Enero de 2020 (Tabla 6).

Tabla 6. Principios activos prescritos en el estudio.

<u>PRINCIPIO ACTIVO PRESCRITO</u>		
	Frecuencia	Porcentaje
QUETIAPINA	103	34,6
OLANZAPINA	58	19,5
ARIPIPRAZOL	46	15,4
RISPERIDONA	43	14,4
PALIPERIDONA	27	9,1
CLOZAPINA	10	3,4
LURASIDONA	7	2,3
ASENAPINA	3	1,0
CARIPRAZINA	1	,3
Total	298	100,0

Estudiando las entidades diagnósticas descritas en los informes de visado, las principales fueron las relacionadas con la esquizofrenia (34,9%), la demencia y otras formas de deterioro cognitivo (15,4%) y los trastornos del desarrollo y la conducta (12,1%) (Tabla 7):

Tabla 7. Entidades diagnósticas descritas.

<u>ENTIDAD DIAGNÓSTICA</u>	Frecuencia	Porcentaje
Esquizofrenia, trastornos esquizotípicos y trastornos delirantes	104	34,9
Demencia	46	15,4
Trastornos del desarrollo y la conducta	36	12,1
Trastorno bipolar	34	11,4
Trastornos depresivos recurrentes	32	10,7
Trastornos de la personalidad y el comportamiento	27	9,1
Trastornos neuróticos	9	3,0
Trastorno mental y del comportamiento por consumo de diversas sustancias	6	2,0
Alteraciones neurológicas	4	1,3
Total	298	100,0

Al observar los principios activos por cada entidad diagnóstica, se distinguen diversas tendencias. Aunque en la mayor parte de las entidades aparece quetiapina como un principio activo bastante prescrito, es reseñable que en algunos diagnósticos este fármaco tienen poca importancia como los trastornos del desarrollo y la conducta (5,6%) o ninguna, como en el caso de los trastornos mentales y del comportamiento por consumo de diversas sustancias. Además, es importante también destacar el gran porcentaje de prescripciones de quetiapina en la demencia, estando expuesto en las fichas técnicas tanto de la FDA como de la AEMPS el riesgo que supone el consumo de quetiapina en pacientes mayores con algún tipo de demencia (tabla 8).

En cuanto a la duración de los tratamientos propuestos, la media de ellos fue de 27,23 semanas y el 63,2% de las prescripciones eran para tratamientos de 6 meses o más (Figura 5).

Tabla 8. Principios activos prescritos por entidad diagnóstica.

	Alteraciones neurológicas	Demencia	Esquizofrenia, trastornos esquizotípicos y trastornos delirantes	Trastorno bipolar	Trastorno mental y del comportamiento por consumo de diversas sustancias	Trastornos de la personalidad y el comportamiento	Trastornos del desarrollo y la conducta	Trastornos depresivos recurrentes	Trastornos neuróticos
ARIPIRAZOL	0	0	22	5	1	4	9	4	1
	0,0%	0,0%	21,2%	14,7%	16,7%	14,8%	25,0%	12,5%	11,1%
ASENAPINA	0	1	0	1	0	0	1	0	0
	0,0%	2,2%	0,0%	2,9%	0,0%	0,0%	2,8%	0,0%	0,0%
CARIPRAZINA	0	0	1	0	0	0	0	0	0
	0,0%	0,0%	1,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
CLOZAPINA	0	0	6	0	0	0	4	0	0
	0,0%	0,0%	5,8%	0,0%	0,0%	0,0%	11,1%	0,0%	0,0%
LURASIDONA	0	0	6	0	0	1	0	0	0
	0,0%	0,0%	5,8%	0,0%	0,0%	3,7%	0,0%	0,0%	0,0%
OLANZAPINA	0	4	23	11	4	5	3	6	2
	0,0%	8,7%	22,1%	32,4%	66,7%	18,5%	8,3%	18,8%	22,2%
PALIPERIDONA	0	0	16	1	1	3	4	2	0
	0,0%	0,0%	15,4%	2,9%	16,7%	11,1%	11,1%	6,3%	0,0%
QUETIAPINA	2	35	20	10	0	11	2	19	4
	50,0%	76,1%	19,2%	29,4%	0,0%	40,7%	5,6%	59,4%	44,4%
RISPERIDONA	2	6	10	6	0	3	13	1	2
	50,0%	13,0%	9,6%	17,6%	0,0%	11,1%	36,1%	3,1%	22,2%

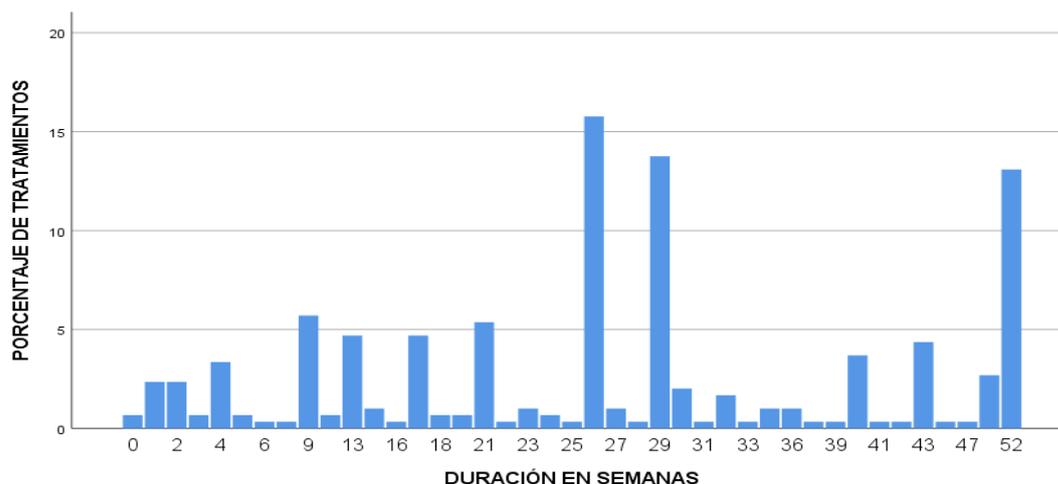


Figura 5. Duración de los tratamientos propuestos (en semanas).

Cabe destacar la duración del tratamiento de algunos diagnósticos como la demencia, en la que el 73,9% de los tratamientos fueron de más de 12 semanas. Además, otras entidades diagnósticas como los trastornos del desarrollo y la conducta, entre los que se incluyen el autismo o el retraso mental, tuvieron un tiempo de tratamiento mayor de 26 semanas en un 72,2% de los casos. De igual forma, el 78,1% de los diagnósticos de trastornos depresivos recurrentes tuvieron tratamientos de 26 semanas o más. En la tabla 9 se muestra el desglose de todas las entidades diagnósticas:

Tabla 9. Duración de tratamientos por cada entidad diagnóstica.

DURACIÓN DE TRATAMIENTOS POR ENTIDADES DIAGNÓSTICAS

ENTIDAD DIAGNÓSTICA		INTERVALO DE TRATAMIENTO (SEMANAS)			
		0-12	13-25	26-38	39-52
Demencia		12	10	10	14
		26,1%	21,7%	21,7%	30,4%
Esquizofrenia, trastornos esquizotípicos y trastornos delirantes		18	24	37	25
		17,3%	23,1%	35,6%	24,0%
Trastorno bipolar		3	9	15	7
		8,8%	26,5%	44,1%	20,6%
Trastornos de la personalidad y el comportamiento		6	4	10	7
		22,2%	14,8%	37,0%	25,9%
Trastornos del desarrollo y la conducta		3	7	19	7
		8,3%	19,4%	52,8%	19,4%
Trastornos depresivos recurrentes		5	2	13	12
		15,6%	6,3%	40,6%	37,5%

De las 298 prescripciones cuyo visado fue aceptado, el 51,7% fueron para indicaciones aprobadas en la ficha técnica de la AEMPS. Otras 24 de esas prescripciones con visado aceptado

(8,1%) fueron para indicaciones aprobadas en ficha técnica de la FDA. 19,5 % fue el porcentaje de prescripciones cuyos usos estaban descritos en la base de datos clínica Lexicomp. Por último, el 20,8% de las prescripciones estudiadas no se incluyeron en ninguna de las categorías anteriores, por lo que son usos no aprobados en ninguna ficha técnica oficial ni recogidas entre los usos off-label más comunes en Lexicomp (Figura 6).

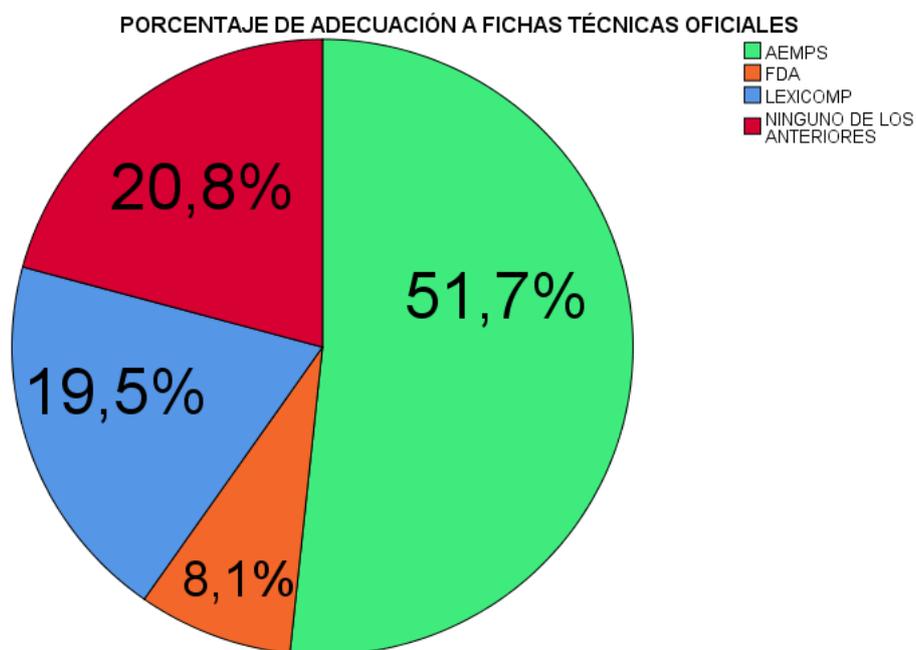


Figura 6. Porcentaje de adecuación a fichas técnicas oficiales de las prescripciones estudiadas.

Por último, estudiando la adecuación a fichas técnicas de cada entidad diagnóstica, se separan claramente entre aquellas con indicaciones aprobadas en ficha técnica y las que no. Así, por ejemplo, la gran parte de las prescripciones realizadas para diagnósticos relacionados con el trastorno bipolar o la esquizofrenia se ajustan a la ficha técnica de la AEMPS, mientras que otras como los trastornos de la conducta (entre los que se encuentra el TLP) se incluyen en la categoría de ninguno de los anteriores casi al 100%. En la tabla 10 se encuentran los datos desglosados de todas las entidades diagnósticas:

Tabla 10. Estadísticas de adecuación a fichas técnicas por cada entidad diagnóstica

		ADECUACIÓN A FICHAS TÉCNICAS			
		AEMPS	FDA	LEXICOMP	NINGUNO DE LOS ANTERIORES
Alteraciones neurológicas	Recuento	1	0	2	1
	% dentro de DIAGNOSTICO	25,0%	0,0%	50,0%	25,0%
Demencia	Recuento	4	0	42	0
	% dentro de DIAGNOSTICO	8,7%	0,0%	91,3%	0,0%

		ADECUACIÓN A FICHAS TÉCNICAS			
		AEMPS	FDA	LEXICOMP	NINGUNO DE LOS ANTERIORES
Esquizofrenia, trastornos esquizotípicos y trastornos delirantes	Recuento	93	0	4	7
	% dentro de DIAGNOSTICO	89,4%	0,0%	3,8%	6,7%
Trastorno bipolar	Recuento	32	0	2	0
	% dentro de DIAGNOSTICO	94,1%	0,0%	5,9%	0,0%
Trastorno mental y del comportamiento por consumo de diversas sustancias	Recuento	0	0	1	5
	% dentro de DIAGNOSTICO	0,0%	0,0%	16,7%	83,3%
Trastornos de la personalidad y el comportamiento	Recuento	1	0	1	25
	% dentro de DIAGNOSTICO	3,7%	0,0%	3,7%	92,6%
Trastornos del desarrollo y la conducta	Recuento	4	17	0	15
	% dentro de DIAGNOSTICO	11,1%	47,2%	0,0%	41,7%
Trastornos depresivos recurrentes	Recuento	19	7	3	3
	% dentro de DIAGNOSTICO	59,4%	21,9%	9,4%	9,4%
Trastornos neuróticos	Recuento	0	0	3	6
	% dentro de DIAGNOSTICO	0,0%	0,0%	33,3%	66,7%
Total	Recuento	154	24	58	62
	% dentro de DIAGNOSTICO	51,7%	8,1%	19,5%	20,8%

5. DISCUSIÓN

El presente estudio intentaba ser más amplio y exhaustivo pero debido a la situación sobrevenida por la pandemia mundial por COVID-19, los datos quedaron limitados a lo recogido en 6 semanas de trabajo. Por ello ha quedado como un trabajo exploratorio descriptivo que podría servir para identificar áreas de mejora en las condiciones de uso de los antipsicóticos atípicos en este hospital y realizar intervenciones con los servicios involucrados para mejorar la eficacia y seguridad en el uso de estos medicamentos.

A esta limitación se le une la restricción del visor informático de presentar más de 100 solicitudes de visado diarias, presentando un posible sesgo a la hora de incluir el total de prescripciones del mes de Enero.

Además, el módulo de prescripción informática es una herramienta que permite prescribir hasta 365 días, por lo que nuestro estudio de la duración del tratamiento se orienta a

la duración del tratamiento prescrito y no al tiempo que el paciente haya estado con ese tratamiento en realidad.

En cuanto a las estadísticas sobre los fármacos prescritos, los datos mostrados concuerdan con la tendencia entre los prescriptores nacionales en los que se consolida la quetiapina como antipsicótico más prescrito en salud mental, en torno a un 20% del total de prescripciones y tanto olanzapina como aripiprazol son cada vez más utilizados (AEMPS, 2019).

De igual forma, esta tendencia concuerda con datos internos de consumo del Hospital Universitario Virgen Macarena y del resto de Andalucía pues el antipsicótico de segunda generación más prescrito en número de envases es quetiapina.

El porcentaje de usos fuera de ficha técnica de la AEMPS detectado (48,3%) es mayor al publicado en los pocos estudios españoles que se han hecho sobre este tema. En ellos, situaban en torno al 30% el porcentaje de usos off-label de antipsicóticos. De igual forma en esos estudios se reseñaba una característica común en las prescripciones off-label: eran para indicaciones sin tratamiento aprobado como trastorno límite de la personalidad (TLP) o trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) severo (Montejo et al., 2006; Calvó-Perxas et al., 2012;).

También cabe subrayar el hecho de que un 20,8% de las prescripciones estudiadas (62 de las 298) fueron hechas fuera de las condiciones descritas en fichas técnicas oficiales y no estaban incluidas en una de las mayores bases de datos clínicas con información sobre medicamentos (Lexicomp®). Este dato es impactante pero más lo es aún el publicado por algunos autores, que cifran en un 96% el porcentaje de prescripciones en psiquiatría que se realizaron en Estados Unidos sin evidencias científicas de calidad que las sustentasen (Radley et al., 2006).

Es importante resaltar que el 40,3 % de las prescripciones se encuentran fuera de ficha técnica oficial (sea americana o española). Entre estas prescripciones se incluyen aquellas, por ejemplo, relacionadas con el TLP, una patología que no tiene un tratamiento aprobado por lo que se tiende a instaurar tratamientos sintomáticos de la enfermedad, llevando a una politerapia en muchos casos innecesaria (Ripoll, 2013). De hecho, en el grupo en el que se encuentra el TLP (trastornos de la personalidad y el comportamiento) casi el 100% de las prescripciones que se realizaron fueron para indicaciones que no contaban con aprobación en ficha técnica oficial y tampoco aparecía ese uso en la base de datos Lexicomp®.

El TLP es una indicación con bastante controversia ya que no existen datos consistentes que demuestren una clara eficacia ni seguridad a la hora de usar farmacoterapia. En los últimos

años se han reducido notablemente el número de ensayos clínicos probando distintos fármacos y, aunque esta disminución de ensayos clínicos concuerda con las GPC que recomiendan psicoterapia como tratamiento principal, los pacientes con esta patología siguen recibiendo distintos tipos de farmacoterapia sin evidencia. Los fármacos más utilizados son antipsicóticos y dentro de este grupo, quetiapina es el más prescrito aunque solo tiene un ensayo clínico de calidad probando su eficacia y seguridad (Stoffers-Winterling et al., 2020). Esto se corrobora con nuestros datos que muestran que quetiapina es recetado en un 40% de los pacientes diagnosticados con algún trastorno de la personalidad y el comportamiento. La industria farmacéutica ha patrocinado escasos estudios tratando de comprobar la supuesta eficacia de los antipsicóticos en el tratamiento del TLP para así aprobar su uso, pero ninguno de los 2 ensayos que se iniciaron tuvieron resultados esclarecedores.

Además es importante resaltar que el 62,9% de los tratamientos prescritos en esta entidad diagnóstica son para más de 25 semanas, contradiciendo lo expuesto en diversas GPC en las que se describe cualquier uso de farmacoterapia en TLP como coadyuvante a la psicoterapia durante el mínimo tiempo posible y para tratar síntomas específicos (National Health and Medical Research Council, 2013). Este dato expone la necesidad de disponer de un protocolo de actuación a la hora de prescribir cualquier tipo de fármacos en esta patología, indicando las condiciones de uso y realizando revisiones frecuentes.

La agencia española sugiere que el aumento en el uso de antipsicóticos atípicos podría estar relacionado con su uso en el manejo de pacientes con algún tipo de demencia o Alzheimer, aunque salvo el caso de la risperidona (solo para Alzheimer) serían ejemplos de usos off-label. Esto parece tener sentido al compararlo con los datos obtenidos en nuestro estudio, entre los que se encuentra que el 15,4% de los diagnósticos fueron relacionados con algún tipo de demencia, aun solo teniendo la risperidona la indicación aprobada para esos usos a corto plazo en condiciones concretas. Aun así, el 76% de las prescripciones realizadas en pacientes con algún tipo de demencia fueron de quetiapina. Un reciente metaanálisis comprobó que quetiapina es el antipsicótico mejor tolerado en demencia pero que su efectividad para el control sintomático no está clara, lo que expone la necesidad de mayores ensayos clínicos para comprobar su eficacia y seguridad. Esto se constata con el hecho de que el 91,3% de la prescripciones estudiadas relacionadas con la demencia se realizaron para una indicación fuera de ficha técnica oficial pero referenciado entre los usos off-label más habituales en Lexicomp®: se pone de manifiesto que se está haciendo un uso de los antipsicóticos en pacientes ancianos con demencia con evidencia limitada de su eficacia ni seguridad, por lo que sería recomendable controlar los resultados en salud de los pacientes con este tratamiento y elaborar protocolos de

actuación con criterios de prescripción y deprescripción según las evidencias recogidas, para así establecer un patrón unificado de actuación (Bravo-José et al., 2019).

Sobre la duración de los tratamientos, cabe destacar que el 73,8% de los tratamientos de los diagnósticos relacionados con la demencia fueron de 12 o más semanas, contraindicada esa duración de tratamiento en ambas fichas técnicas americana y española por suponer un aumento del riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares y del riesgo de muerte. Numerosos son los estudios que han demostrado que la eficacia que presenta risperidona u olanzapina para tratar síntomas de agresividad en pacientes con demencia son muy modestos e incluso hay ensayos multicéntricos que sugieren que son mayores los efectos adversos que la eficacia para este tipo de pacientes (Ballard et al., 2006, 2009; Declercq et al., 2013).

Los diagnósticos relacionados con la demencia y otras formas de deterioro cognitivo suelen ser realizados por los servicios de Neurología y/o Medicina Interna y, al deberse de pacientes normalmente ancianos, con pluripatologías y polimedicados, deberían tener un seguimiento más estrecho. Es por ello por lo que podría deberse que la duración de los tratamientos en esta entidad diagnóstica siga otra tendencia distinta a la duración de todas las entidades diagnósticas en conjunto, aunque siguen siendo duraciones demasiado largas y muy por encima de lo estipulado en ficha técnica. Esto se reitera en las indicaciones propuestas en el Plan Integral de Alzheimer y otras demencias donde se insta a los médicos prescriptores a desarrollar un seguimiento farmacoterapéutico más estrecho de manera que se mantengan el mínimo periodo de tiempo necesario con la medicación antipsicótica (Ministerio de Sanidad, 2019).

Casi el grueso de la duración de tratamiento en todas las entidades diagnósticas se sitúa en el intervalo entre 26 y 38 semanas. Teniendo en cuenta este dato, podría indicar que las revisiones médicas del servicio de Salud Mental en el Hospital Universitario Virgen Macarena se realizan cada 6 meses, puesto que al ser patologías crónicas tienden a tener un control más dilatado en el tiempo. De igual forma, las entidades diagnósticas de demencia y trastornos de la conducta y el desarrollo deberían salirse de este patrón al ser tratadas por servicios distintos del hospital.

Los trastornos de la conducta y el desarrollo, por su parte, incluyen diagnósticos de autismo, formas de retraso mental o TDAH. Estas son patologías normalmente diagnosticadas y tratadas en la mayor parte de las veces en servicios de Salud Mental Infantil por lo que, al igual que los ancianos al ser una población con necesidades especiales, debería realizarse un seguimiento más continuado. Sin embargo, los resultados presentan que más del 70% de las

prescripciones de antipsicóticos de segunda generación para pacientes con este diagnóstico se realizaron para más de 6 meses, desaconsejado en las GPC para pacientes con trastorno del espectro autista (TEA) en las que sugieren realizar consultas para revisar la efectividad del tratamiento farmacológico cada 4-6 semanas (NICE, 2013).

Durante los últimos años se ha incrementado el uso de antipsicóticos como parte de la politerapia de los niños y adolescentes diagnosticados de algún trastorno de la conducta y el desarrollo sin tener indicación aprobada por la agencia española y sin evidencias de un uso seguro y eficaz (Girand et al., 2020). De entre ellos, aripiprazol y risperidona han sido los dos fármacos más prescritos en nuestro estudio con un porcentaje de 25% y 36% respectivamente. Este uso está descrito en la ficha técnica de la FDA de risperidona, pero solo para irritabilidad asociada al autismo. Es por ello por lo que el 47,2% de las prescripciones se adecuaron a la FDA, mientras que el 41,7% de las prescripciones relacionadas con algún trastorno de la conducta y el desarrollo se incluyeron en la categoría ninguna de las anteriores, es decir que se usaron sin una evidencia científica de calidad.

6. CONCLUSIONES

El antipsicótico atípico más prescrito en receta en el Hospital Universitario Virgen Macarena es quetiapina, seguido de olanzapina, aripiprazol y risperidona. El patrón de consumo es similar al global de Andalucía y al consumo total nacional.

El porcentaje de usos fuera de ficha técnica de la AEMPS detectado en el hospital (48,3%) es mayor al publicado en los pocos estudios españoles que se han hecho sobre el tema. Estos usos eran principalmente para diagnósticos relacionados con el TLP, trastornos de la conducta y el desarrollo y demencia. La demencia es el segundo diagnóstico para el que más se prescriben antipsicóticos y el 90% de esas prescripciones son para indicaciones off-label.

Los tratamientos se prescriben mayoritariamente para periodos entre 26 y 38 semanas, duraciones mayores a lo recomendado en GPC y/o ficha técnica.

Se requieren ensayos clínicos de calidad que demuestren la eficacia y seguridad de estos medicamentos en las patologías que no disponen de tratamiento aprobado, y que por tanto tienen mayor controversia en cuanto a su eficacia, como el caso de TLP, trastornos del desarrollo refractarios o demencia. Sería conveniente también realizar estudios de resultados en salud basados en datos clínicos para poder conocer en qué grado estos tratamientos están siendo seguros y eficaces para realizar así protocolos de indicación, revisión, duración y criterios de retirada en casos en que no estén siendo eficaces y/o seguros.

7. BIBLIOGRAFÍA

- AEMPS. CONSUMO DE FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS EN RECETA OFICIAL (2010-2018). 2019.
- AEMPS. Observatorio del Uso de Medicamentos de la AEMPS - Metodología utilizada, 2018. [Consultado en Abril 2020]. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/metodologia.htm>
- AEMPS. Cómo se regulan los Medicamentos y Productos Sanitarios en España. 2014.
- AEMPS. Utilización de antipsicóticos en España (1992-2006). 2007.
- Agencia de Evaluación de tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Guías de práctica clínica sobre Trastorno Mental Grave. 2018.
- Aringhieri S, Carli M, Kolachalam S, Verdesca V, Cini E, Rossi M, et al. Molecular targets of atypical antipsychotics: From mechanism of action to clinical differences. *Pharmacol Ther* 2018;192:20–41. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.06.012>.
- Ballard CG, Gauthier S, Cummings JL, Brodaty H, Grossberg GT, Robert P, et al. Management of agitation and aggression associated with alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2009;5:245–55. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.39>.
- Ballard CG, Waite J, Birks J. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer’s disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd003476.pub2>.
- Baos-Vicente V. Eficacia de los nuevos antipsicóticos frente a los viejos en el paciente con trastornos mentales graves. *Aten Primaria* 2006;37:185–6. <https://doi.org/10.1157/13085944>.
- Benedi J, Iglesias P. Terapéutica farmacológica de los trastornos de SNC - Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapéutica. Madrid: 2012.
- Bravo-José P, Sáez-Lleó CI, Peris-Martí JF. Deprescribing antipsychotics in long term care patients with dementia. *Farm Hosp* 2019;43:140–5. <https://doi.org/10.7399/fh.11217>.
- Bustamante Rojas C. Fases del desarrollo de un nuevo medicamento. 2001.
- Calvó-Perxas L, De Eugenio RM, Marquez-Daniel F, Martínez R, Serena J, Turbau J, et al. Profile and variables related to antipsychotic consumption according to dementia subtypes. *Int Psychogeriatrics* 2012;24:940–7. <https://doi.org/10.1017/S1041610212000026>.
- CIMA. Buscador de medicamentos, 2019. [Consultado en Mayo 2020]. Disponible en:
<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

Crossley NA, Constante M, McGuire P, Power P. Efficacy of atypical v. typical antipsychotics in the treatment of early psychosis: Meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2010;196:434–9. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.066217>.

Declercq T, Petrovic M, Azermai M, Vander Stichele R, De Sutter AIM, van Driel ML, et al. Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007726.pub2>.

FDA. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs, 2020. [Consultado en Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>

FISTERA. Guía clínica de ¿Qué son y para qué sirven las GPC?, 2019. [Consultado en Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/que-son-para-que-sirven-gpc/>

Florez J. *Farmacología Humana*. 6º. Barcelona: Elsevier Ltd; 2014.

Gardner DM, Baldessarini RJ, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: A critical overview. *CMAJ* 2005;172:1703–11. <https://doi.org/10.1503/cmaj.1041064>.

Gettu N, Saadabadi A. *Aripiprazole*. StatPearls Publishing; 2020.

Girand HL, Litkowiec S, Sohn M. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Psychotropic Polypharmacy Prescribing Trends. *Pediatrics* 2020:e20192832. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2832>.

GlaxoSmithKline Agrees to Pay \$3 Billion in Fraud Settlement - The New York Times. 2012. [Consultado en Marzo 2020]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2012/07/03/business/glaxosmithkline-agrees-to-pay-3-billion-in-fraud-settlement.html?pagewanted=all>

Gómez-Ayala A-E. Farmacoterapia de la esquizofrenia. *Farm Prof* 2006;20:9–83.

Gonzalez-Lema I, Ubeira-Bao B, Maestro-Saavedra FJ. Qué locura de antipsicóticos! Una revisión práctica. *Cad Atención Primaria* 2013;19:184–9.

Guzman F. Vías dopaminérgicas y antipsicóticos - Instituto de Psicofarmacología. 2019. [Consultado en Marzo 2020]. Disponible en: <http://psicofarmacologia.com/antipsicoticos/vias-dopaminergicas-y-antipsicoticos>

Guzman F. Mecanismo de acción de los antipsicóticos de primera y segunda generación - Instituto de Psicofarmacología. 2019. [Consultado en Marzo 2020]. Disponible en:

<http://psicofarmacologia.com/antipsicoticos/mecanismo-de-accion-de-los-antipsicoticos-de-primera-y-segunda-generacion>

Harris E. Antipsychotic medications. *Am J Nurs* 1981;81:1316–23.

https://doi.org/10.4324/9780203420393_chapter_9.

Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al.

Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis.

Lancet 2019;394:939–51. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3).

Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, et al.

Schizophrenia. *Nat Rev Dis Prim* 2015;1:1–23. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>.

Lexicomp. AHFS DI Essentials y AHFS DI. Usos fuera de indicación. 2020. [Consultado en Mayo

2020]. Disponible en: <https://online.lexi.com/lco/action/login>

Lieberman JA. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs: A commentary on Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUTLASS 1) and Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE). *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1069–72.

<https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.10.1069>.

López-Muñoz F, Molina-Martín J. *Terapéutica de la Esquizofrenia y de otras formas de Psicosis - Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapéutica*. Madrid: 2012.

Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttorp M, Hu JH, Ewing B, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc* 2011;306:1359–69.

<https://doi.org/10.1001/jama.2011.1360>.

Martínez-Jiménez S, Lluch-Colomer A, Desongles-Corrales T, Bernal-González D, Santos-Rubio MD, Alfaro-Lara ER, et al. El visado en un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp* 2013;37:406–11.

<https://doi.org/10.7399/FH.2013.37.5.771>.

Martinez Garcia L. *Guías de Práctica Clínica: Actualización continua* 2016.

Medrano Albéniz J, Pacheco Yáñez L, Zardoya M. Uso No Autorizado de Psicofármacos : El nuevo Real Decreto 1015/2009. *Norte Salud Ment* 2009;8:8.

Meltzer HY. Update on Typical and Atypical Antipsychotic Drugs. *Annu Rev Med* 2013;64:393–406. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-050911-161504>.

Meltzer HY, Matsubara S, Lee JC. The ratios of serotonin₂ and dopamine₂ affinities differentiate atypical and typical antipsychotic drugs. *Psychopharmacol. Bull.*, vol. 25, 1989, p. 390–2.

Ministerio de Sanidad. BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO JULIO 2009. 2009.

Ministerio de Sanidad. Real Decreto 618/2007. 2007.

Ministerio de Sanidad C y BS. Plan Integral de Alzheimer y otras demencias. 2019.

Montejo ÁL, Majadas S, Mayoral F, Sanjuán J, Ros S, Olivares JM, et al. Analysis of prescription patterns of antipsychotic agents in psychiatry. *Actas Esp Psiquiatr* 2006;34:323–9.

National Health and Medical Research Council. Clinical Practice Guideline for the Management of Borderline Personality Disorder. 2013.

NICE. Autism spectrum disorder in under 19s: support and management Clinical guideline. 2013.

Orozco D, Basora J, García L, Paz S, Lizan L. El visado de inspección de medicamentos en España: situación actual desde la perspectiva de los profesionales sanitarios a partir de la introducción de su modalidad electrónica. *Aten Primaria* 2013;45:74–83.
<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2012.09.002>.

Pérez-Iglesias R, Mata I, Martínez-García O, Garcia-Unzueta MT, Amado JA, Valdizán EM, et al. Long-term effect of haloperidol, olanzapine, and risperidone on plasma prolactin levels in patients with first-episode psychosis. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:804–8.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318272688b>.

Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med* 2006;166:1021–6. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.9.1021>.

Rang H, Ritter J, Flower R, Henderson G. *Farmacología*. 7th ed. Barcelona: Elsevier Ltd; 2012.

Ratner M. Pfizer settles largest ever fraud suit for off-label promotion. *Nat Biotechnol* 2009;27:961–2. <https://doi.org/10.1038/nbt1109-961>.

Ripoll LH. Psychopharmacologic treatment of borderline personality disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2013;15:213–24. <https://doi.org/10.1037/0000133-020>.

Schulte PFJ. What is an adequate trial with clozapine? Therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:607–18. <https://doi.org/10.2165/00003088-200342070-00001>.

Sistema Nacional de Salud. Catálogo de Guías de Práctica Clínica. 2020. [Consultado en Junio 2020]. Disponible en: https://portal.guiasalud.es/gpc/?_sfm_wpcf-estado=1

Stafford RS. Regulating off-label drug use - Rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med* 2008;358:1427–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMp0802107>.

Stoffers-Winterling J, Storebø OJ, Lieb K. Pharmacotherapy for Borderline Personality Disorder: an Update of Published, Unpublished and Ongoing Studies. *Curr Psychiatry Rep* 2020;22:37. <https://doi.org/10.1007/s11920-020-01164-1>.

Tasman A, Lieberman J, Key J, Maj L. *Psychiatry*. 3rd ed. 2008.

Tendilla-Beltran H, Flores G. Atypical antipsychotics, more than just an antipsychotic. *Neural Regen Res* 2020;15:1477–8. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.274337>.

Tyrer P, Kendall T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy. *Lancet* 2009;373:4–5. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61765-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61765-1).

Vijay A, Becker JE, Ross JS. Patterns and predictors of off-label prescription of psychiatric drugs. *PLoS One* 2018;13:1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198363>.

Volavka J. Clozapine is gold standard, but questions remain. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012;15:1201–4. <https://doi.org/10.1017/S1461145712000284>.

Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc* 2012;87:982–90. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.04.017>.