



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA CELULAR,
HISTOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA

TESIS DOCTORAL:

**ESTUDIO FARMACOEPIDEMIOLÓGICO
DE UTILIZACIÓN, RIESGO
CARDIOVASCULAR Y MORTALIDAD CON
FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS**

Presentada por Susana Pérez García para optar
al grado de doctora por la Universidad de
Valladolid

Dirigida por:

Prof. Dr. Luis H. Martín Arias y Dr. Carlos Treceño

Valladolid, Octubre de 2015

Aunque no podamos justificar racionalmente nuestras teorías,
y ni siquiera probar que son probables,
podemos criticarlas de forma racional y objetiva,
buscando y eliminando errores al servicio de la verdad,
distinguiendo así entre teorías mejores y peores

Karl Raimund Popper

AGRADECIMIENTOS

Parece que fue ayer cuando decidí que dedicaría tres años de mi vida a investigar en el equipo del Dr. Martín Arias, a pesar de las ganas de investigar, también existían dudas y miedos que hacían plantearme el realizar o no un doctorado. Finalmente ahora que ha pasado el tiempo y estoy a las puertas de leer mi tesis y de ser Doctora sé que he escogido el camino correcto.

Para realizar una tesis doctoral se requiere paciencia, esfuerzo y devoción, pero lo más importante, en muchas ocasiones, es el apoyo de las personas que nos rodean. Por esta razón quiero dar las gracias a todas esas personas que me han ayudado desde el principio hasta el final y que han hecho posible la elaboración de esta tesis doctoral.

En primer lugar, agradecer al Dr. Luis H. Martín Arias, director de esta tesis, que me haya brindado la oportunidad de trabajar en su grupo, la confianza que ha depositado en mí durante todo este tiempo y el apoyo recibido en los momentos difíciles.

También quiero dar las gracias al Dr. Carlos Treceño Lobato, tutor de esta tesis, por haberme ayudado siempre que se lo he pedido y porque gracias a su experiencia he podido aprender todo lo necesario para llevar a cabo esta tesis.

Al resto de miembros de la unidad de Farmacovigilancia de la Facultad de Medicina, Dr. Alfonso Carvajal y en especial al Dr. Alfonso Velasco y a la Dra. María Sainz Gil, porque siempre he contado con su ayuda y sin su colaboración no hubiera sido posible la realización de esta tesis.

A Roberto, por ser una de las personas más importantes de mi vida, por haber estado a mi lado desde el principio dándome fuerza, cariño, consejo y esperanza, y también por su paciencia en los momentos difíciles que hemos vivido.

A todos mis amigos por haber estado conmigo tanto en los buenos momentos como en los malos haciendo que la vida sea más divertida.

Y como no, también quiero dar las gracias a toda mi familia, incluyendo a toda la familia Fisure Miralles, por todo el apoyo, cariño y paciencia que tienen conmigo.

Gracias a todos,

DIFUSION

Los resultados sobre consumo y coste de antipsicóticos obtenidos en este trabajo fueron expuestos en un poster que se presentó en la reunión científica “EuroDURG 2014”, en Groningen (Holanda).

IMPACT OF REGULATORY MEASURES ON ANTIPSYCHOTICS CONSUMPTION IN SPAIN

Treceño C, Martín Arias LH, Pérez S, Carvajal A

Centro de Estudios sobre la Seguridad de los Medicamentos (CESME)
Universidad de Valladolid (Spain)

EURODURG 2014

Los resultados y conclusiones sobre mortalidad asociadas a antipsicóticos extraídas de este trabajo han sido expuestos y debatidos en una conferencia realizada como ponentes invitados, en el 11º Simposio Nacional sobre Tratamiento Aseritivo Comunitario en Salud Mental, celebrado en el Centro de Salud Quirinal y en el Hospital San Agustín de Avilés, en 2014.



Los resultados y conclusiones sobre riesgo de reacciones cardiovasculares extraídas de este trabajo han sido expuestos y debatidos en una conferencia realizada como ponentes invitados, en el 12º Simposio Nacional sobre Tratamiento Aseritivo Comunitario en Salud Mental, celebrado en el Hospital San Agustín de Avilés, en 2015.



A partir de este estudio se han escrito tres artículos, los cuales están pendientes de aceptación en las revistas a las que han sido enviadas:

IMPACT OF REGULATORY MEASURES ON ANTIPSYCHOTICS DRUG CONSUMPTION IN SPAIN

Martín Arias LH, Treceño C, Pérez S, García Ortega P, Sáinz M, Sanz Fadrique R, Carvajal A

Risk excess of mortality and use of antipsychotics: a case/non-case study

Martín Arias LH, Treceño C, Pérez S, Sáinz M, Sanz Fadrique R, García Ortega P

Risk cardiovascular and use of antipsychotics: a case/non case study

Martín Arias LH, Treceño C, Pérez S, Sáinz M, Sanz Fadrique R, García Ortega P

ABREVIATURAS

ACV	Accidente cerebrovascular
AEMPS	Agencia Española del medicamento
APA	Asociación Americana de Psiquiatría
APG	Antipsicóticos primera generación
ASG	Antipsicóticos segunda generación
AV	Arritmia ventricular
CAFV	Centros Autonómicos de Farmacovigilancia
CESME	Centro de Estudios sobre la Seguridad de los Medicamentos
CGCOF	Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos
CHD	Coste constante por 1000 habitantes y día
CI	Cardiopatía Isquémica
CIE	Clasificación internacional de enfermedades
CTD	Coste Tratamiento Día
DDD	DOSIS DIARIA DEFINIDA
DHD	DDD consumidas por 1000 habitantes y día
DSM	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
EU	Unión Europea
EUM	Estudios de Utilización de Medicamentos
FDA	Food and Drug Administration
FEDRA	Farmacovigilancia Española, Datos Reacciones Adversas
GPC	Guías de práctica clínica
ICSR	Informe de seguridad de un caso individual
INE	Instituto Nacional de Estadística
IPC	Índice de Precios al Consumo
MSC	Muerte súbita cardíaca
PA	Principio Activo
PRR	Proportional reporting ratio
RAM	Reacción Adversa a Medicamento

ROR	Reporting odds ratio
RPC	Renta per cápita
SEFV-H	Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SNS	Sistema Nacional de Salud
TAC	Titulares de la autorización de comercialización
TdP	Torsade de pointes
UE	Unión Europea
WFMH	World Federation for Mental Health
WHO	Organización Mundial de la Salud
χ^2	Chi cuadrado

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Concepto	3
1.2 Clasificación y diagnóstico	4
1.3 Epidemiología de las enfermedades mentales graves	5
1.4 Factores de riesgo	7
1.5 Fármacos Antipsicóticos	9
○ Características Generales	10
○ Clasificación	11
○ Indicaciones y utilidad clínica	12
○ Reacciones Adversas	13
1.6 Prescripción de antipsicóticos	19
1.7 Prescripción de antipsicóticos en colectivos especiales	20
1.8 Comorbilidad de la Esquizofrenia	23
2. PLANTEAMIENTO	25
3. OBJETIVOS	35
4. MATERIAL Y MÉTODOS	39
4.1 Características generales del estudio	41
4.2 Fuentes de obtención de datos	41
4.3 Material	44
4.4 Análisis oferta y utilización	45
○ Oferta de Antipsicóticos	45
○ Utilización de Antipsicóticos	45
○ Base de datos ALHAQUEM y CONCYLIA	46
○ Unidades técnicas de medida	48

4.5 Análisis económico	55
○ Unidades técnicas de medida	55
4.6 Análisis notificación reacciones espontaneas adversas	58
○ Base de datos FEDRA	58
○ Analisisis cuantitativo	64
○ Unidades técnicas de medida	67
5. RESULTADOS	71
5.1 Datos oferta antipsicóticos en Castilla y León, 2006-2012	73
5.2 Datos consumo antipsicóticos en Castilla y León, 2006-2012	78
5.3 Datos coste antipsicóticos en Castilla y León, 2006-2012	82
5.4 Datos desenlace mortal con antipsicóticos en España, 1995-2012	88
5.5 Datos reacciones cardiovasculares con antipsicóticos en España, 1995-2012	99
6. DISCUSIÓN	127
7. CONCLUSIONES	141
8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	145
9. BIBLIOGRAFÍA	149

INTRODUCCIÓN

1.1 CONCEPTO

Las enfermedades mentales graves son un importante problema de salud en nuestras sociedades. Aunque no es la única, la esquizofrenia puede ser considerada como el prototipo de los trastornos psiquiátricos, siendo una de las enfermedades mentales graves más frecuentes y de las que produce mayor discapacidad. Su prevalencia, según la Organización Mundial de la Salud (WHO), es elevada, más de 32 millones de personas en la Unión Europea han experimentado un trastorno mental de 2008 a 2011, siendo una de las conclusiones del proyecto europeo EU-WMH (The EU contribution to the World Mental Health Surveys Initiative), que forma parte de un ambicioso estudio epidemiológico sobre problemas de salud mental en el mundo, promocionado por dicha organización.

Los resultados de este estudio, muestran que los trastornos de salud mental representan una importante carga para la sociedad y están asociados a graves pérdidas, en términos de productividad laboral. Existiendo una clara asociación entre la presencia de problemas de salud mental y menores ingresos económicos, al igual que estar en situación de desempleo o de discapacidad supone un factor de riesgo clave para la presencia de trastornos mentales en el entorno de la Unión Europea (UE), siendo las mujeres quienes tienden a hacer uso mayor de los servicios de atención sanitaria, en comparación con los hombres.

Los expertos recomiendan, tal y como se ha puesto de manifiesto en otros informes nacionales e internacionales durante los últimos años, la necesidad de desarrollar políticas de atención sanitaria y social enfocadas hacia la prevención y el tratamiento de los problemas de salud mental, dada su elevada prevalencia en el marco de la UE, así como la importante carga que suponen en términos de productividad. El 8 de marzo de 2012, la ministra, Ana Mato, anunció la puesta en marcha, por primera vez, de una Estrategia para el Abordaje de los Pacientes Crónicos, cuyo diseño incluye por primera vez a los trastornos mentales, paradójicamente olvidados de manera frecuente de las listas sobre enfermedades crónicas, ocupando el primer puesto de la carga económica derivada de este conjunto de dolencias, superando con creces el gasto asociado a las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades respiratorias crónicas, el cáncer o la diabetes (Bloom DE, 2011).

En conjunto, los trastornos mentales supondrán un gasto superior a los 16 billones de dólares en todo el mundo en las próximas dos décadas, eso sin tener en cuenta que por sí mismos son un factor de riesgo para el desarrollo de otras patologías como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y los trastornos neurológicos (Bass JK, 2012).

En concreto en España, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) (INE notas de prensa, 2013), cabe destacar el aumento de los fallecimientos debidos a enfermedades relacionadas con los trastornos mentales (10,9%) siendo la quinta causa de muerte en el año 2013. El número de fallecidos por enfermedades del sistema nervioso se situó en 31.228 (de los cuales 12.775 fueron debidos a la enfermedad de Alzheimer, séptima causa de muerte) y 18.453 a trastornos mentales (incluido demencias) un 3.76% de la población española, siendo más prevalente en las mujeres (67,3%) y el descenso de la mortalidad por accidentes de tráfico situó de nuevo al suicidio como la primera causa externa de defunción, con 3.870 personas fallecidas, cifra algo mayor a la de años anteriores.

1.2 CLASIFICACIÓN Y DIAGNOSTICO

El concepto de esquizofrenia es relativamente reciente dentro de la historia de la medicina, usándose este término por primera vez en 1911, por el Dr. Eugen Bleuler. Traducido literalmente significa mente dividida o fragmentada, aunque la palabra esquizofrenia no quiere decir “personalidad dividida”, sino que se refiere a una alteración del equilibrio entre las funciones mentales. En una revisión sistemática realizada en 2005 se definió como un desorden crónico, paradigma del trastorno mental severo, término que engloba a los trastornos mentales graves, caracterizado por distorsiones fundamentales y típicas de la percepción, del pensamiento y de las emociones, de duración prolongada y que conllevan un grado variable de discapacidad y disfunción social. Aunque es una enfermedad tratable en muchos casos, aún no existe una cura definitiva (Saha S, 2005; Ho B-Ch, 2005).

Por lo general la enfermedad se inicia durante la adolescencia –e incluso en la infancia- o al entrar en la edad adulta, afectando de forma similar a ambos sexos. El inicio puede ser brusco, repentino, pero lo más habitual es un comienzo insidioso, en el que se producen cambios de comportamiento de manera lenta y gradual. A los familiares les resulta difícil entender estos comportamientos y son interpretados como que el sujeto «está pasando una etapa difícil»; sin embargo, en un momento dado, la aparición del algún síntoma de la fase activa (oír voces, que la persona habla con ellas o se comporta de forma extraña) les advierte de que algo serio está pasando y se plantea entonces la necesidad de consultarlo y buscar ayuda.

Su sintomatología se suele dividir en síntomas positivos (alucinaciones, delirios, agitación, alteraciones del pensamiento) y síntomas negativos (alogia, falta de emotividad y afectos), que configuran cuadros altamente variables. La mayor parte de los pacientes alternan en su curso clínico episodios psicóticos agudos (crisis) con fases estables de remisión total o parcial (estabilización), que se fusionan sin que existan unos límites claros y absolutos entre ellas. Recientemente, se ha considerado una tercera categoría de síntomas desorganizados que estaba incluida anteriormente en el grupo de síntomas positivos. Tanto los síntomas desorganizados como los negativos se han asociado con un peor pronóstico (Lehman AF, 2004; Ho B-Ch, 2005).

En líneas generales, presenta un amplio abanico de síntomas psicológicos derivados de la desestructuración del pensamiento y de la alteración de la realidad, que conllevan un intenso sufrimiento emocional, un comportamiento social inadecuado que puede llegar a ser peligroso para el paciente y su entorno, y una reducción de su participación en actividades sociales y laborales. Aproximadamente un tercio de los pacientes sólo padecerá un brote psicótico en su vida, otro tercio sufrirá varias crisis, y el resto se mantendrá, con altibajos, con la enfermedad activa toda su vida, aún bajo tratamiento (Velasco A, 2003a; Álamo C, 2002).

Sin embargo, como ya hemos señalado, la esquizofrenia no es el único trastorno mental grave, podemos incluir también el trastorno esquizotípico, el trastorno delirante, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno bipolar, la depresión grave recurrente y el trastorno obsesivo compulsivo.

Existen distintos criterios de clasificación y diagnóstico según:

- American Psychiatric Association (Asociación Americana de Psiquiatría, APA)

La quinta versión del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales) o DSM, se publicó a finales de 2013. Esta nueva versión ha recibido numerosas críticas que ponen en duda la seriedad y rigurosidad del DSM-V, cuestionándose la fiabilidad de las categorías diagnósticas y criticándose que el borrador no haya sido sometido a un proceso de revisión externa. Por esa razón usaremos el criterio de clasificación anterior DSM-IV (Infocop, 2013).

- WHO (Organización Mundial de la Salud)

Actualmente, la lista en vigor es la décima, y la WHO está ultimando la undécima versión planeada para 2017, la CIE-11, Clasificación internacional de enfermedades, undécima versión correspondiente a la versión en español de la ICD, siglas de International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Centrándose particularmente en la mejora de la utilidad clínica y la aplicabilidad global de la clasificación. Ha habido una reconceptualización extensa de lo que previamente denominábamos Retraso Mental, llamándose ahora Trastornos Intelectuales del Desarrollo (Salvador-Carulla L, 2011). El área de los trastornos de personalidad cambiará sustancialmente. La nueva clasificación pondrá énfasis en la severidad del trastorno de personalidad, pero también hará posible la codificación de rasgos prominentes, en lugar de tener muchas entidades diagnósticas artificiales y rectificadas. Esto representa una visión mucho más psicológica de la personalidad y de los trastornos de personalidad (Tyrer P, 2011).

En resumen, dadas las diferencias existentes en los criterios diagnósticos utilizados en los estudios que se han llevado a cabo, siempre será importante valorar, como mínimo, en la esquizofrenia y otros trastornos mentales graves asociados a ella, estas cuatro circunstancias críticas, según la APA: peligro de agresión para sí mismo o para otros; acceso a medios con finalidad suicida u homicida; presencia de alucinaciones que dan órdenes; y habilidades para el cuidado de uno mismo (APA, 1997).

1.3 EPIDEMIOLOGIA DE LAS ENFERMEDADES MENTALES GRAVES

En relación con las enfermedades mentales graves, la mayor parte de los estudios epidemiológicos se han centrado en la esquizofrenia y el trastorno bipolar, si bien es necesario señalar que, en este grupo, se pueden incluir otros trastornos como el obsesivo-compulsivo o los trastornos de personalidad.

Los estudios epidemiológicos de los trastornos mentales graves se basan en dos fuentes de información, como son estudios poblacionales y estudios basados en Sistemas de Información Sanitaria. Al no ser métodos homologables, no es posible dar cifras unitarias de prevalencia. A esta dificultad se añade la variedad de sistemas de clasificación utilizados en los diversos

estudios (DSM-IV, CIE-10). De todas formas, a pesar de ello, hay amplio consenso (utilizando una combinación de diversas fuentes) en torno a que los trastornos mentales graves afectan a un 2,5-3% de la población adulta (Murray JL, 1996; WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology, 2000; Jenkins R, 1997; NAMHC, 1993).

La prevalencia de la esquizofrenia a lo largo de la vida es variable, pero los resultados de un metaanálisis de estudios publicados entre el 1965 y 2001 indican una incidencia media anual de 15,2 casos por cada 100.000 habitantes (McGrath JA, 2004).

El carácter crónico de la esquizofrenia le confiere una elevada prevalencia, cerca del 1%, que se mantiene estable entre los diferentes países y culturas (APA, 2004). No obstante, parece que vivir en la ciudad, la migración y el sexo masculino están asociados a un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (Tandon R, 2008). Además, la prevalencia es mayor en clases con una socioeconomía baja, probablemente debido a que el 10% de padres esquizofrénicos sufren también la enfermedad, lo que limita la adaptación social, el empleo y los ingresos económicos (Puig O, 2008).

La esquizofrenia puede manifestarse a cualquier edad pero entre el 20 y el 40% de los pacientes experimentan los primeros signos psicóticos antes de los 20 años, siendo la incidencia máxima en los hombres entre los 15 y los 25 años y en las mujeres entre los 25 y los 35 años (APA, 2004).

Dado que la esquizofrenia suele aparecer en una fase temprana de la vida y, a menudo, puede ser de carácter crónico, los costes que provoca el trastorno son considerables. En EE.UU., según la revisión de estudios llevada a cabo por la APA, la esquizofrenia fue la causa de un 2,5% del total de gastos directos de asistencia sanitaria; es decir, de unos 16.000-19.000 millones de dólares en 1990. Los costes indirectos motivados por factores como la pérdida de productividad y la carga familiar se estimaron en unos 46.000 millones de dólares. Además, las tasas de desempleo pueden alcanzar un 70-80% en los casos graves y se calcula que los pacientes esquizofrénicos constituyen un 10% de los que están en invalidez permanente (APA, 2004).

En España, en 2006, un estudio del Servicio Canario de Salud, ha evaluado los costes directos sanitarios y no sanitarios (Oliva-Moreno J, 2006). El coste de la esquizofrenia supuso el 2.7% del coste sanitario total del Sistema Nacional de Sanidad (SNS). Esto supone un gasto que asciende casi a los 2.000 millones de euros, de los cuales un 53% corresponde a costes directos sanitarios y un 47% a los no sanitarios. El estudio apunta que el coste medio hospitalario asciende a 758,46 millones de euros, al que se debe añadir un gasto de 33,2 millones en asistencia ambulatoria. Asimismo, señala que el coste del tratamiento farmacológico asciende a un total de 252,9 millones de euros. El porcentaje de medicamentos más usados para tratar la esquizofrenia queda según la investigación de la siguiente forma: antipsicóticos (52.6%), antidepresivos (37.5%), benzodiacepinas (1.9%) y antiepilépticos (5.8%). Dentro de los antipsicóticos, el 65% son antipsicóticos atípicos y el 35% antipsicóticos convencionales. En cuanto a los costes directos no sanitarios, la investigación establece que los cuidadores dedican una media de 1.6 horas al día a cada paciente con esquizofrenia, sin recibir ningún dinero a cambio. En total, 141,1 millones de horas dedicadas a esta enfermedad, que, si se

hicieran de forma remunerada, supondría una inversión estatal de 926,3 millones de euros (Oliva-Moreno J, 2006).

Por último, debe considerarse la mortalidad en la esquizofrenia desde una perspectiva epidemiológica, ya que la mortalidad en pacientes esquizofrénicos es consistente y significativamente más alta, en una proporción entre dos y tres veces mayor, que en la población general (Auquier P, 2006).

Las causas de este exceso de mortalidad deben buscarse en factores diversos como son suicidios y muertes violentas, 4 y 1,5 veces respectivamente mayor que en la población general, mortalidad natural no cardíaca, enfermedades cardiovasculares y uso de antipsicóticos y polifarmacia (Auquier P, 2006). El 65-70% de las muertes de estos pacientes se debe a enfermedades cardiovasculares, respiratorias e infecciosas, como consecuencia de ser una población vulnerable a tener hábitos poco saludables (Rössler W, 2005), así un 25% de los pacientes consumen drogas de abuso, un 30% alcohol y el 80% son fumadores (Batel P, 2000).

La variabilidad entre estudios sobre el trastorno bipolar es aún mayor que la encontrada en el caso de la esquizofrenia, ya que a las posibles diferencias reales se añaden la dificultad de la detección y la variabilidad de los criterios diagnósticos (inclusión o no de bipolares tipo II).

La mayor parte de los estudios dan unas cifras de prevalencia para el trastorno bipolar alrededor del 0,5-1%, aunque el estudio que probablemente ha empleado un mayor rigor metodológico encuentra una prevalencia inferior del trastorno bipolar I del 0,4% (Kessler RC, 1997), no existen datos sobre la epidemiología del trastorno bipolar en España.

1.4 FACTORES DE RIESGO

Los estudios científicos hasta ahora realizados coinciden en que la esquizofrenia constituye un grupo de condiciones más que una sola enfermedad y, por lo tanto, puede tener varias causas. Los expertos sostienen que hay varios factores que provocan la esquizofrenia.

Genes y medio ambiente.

Existen datos que, desde hace tiempo, respaldan la hipótesis de que la esquizofrenia sea hereditaria. La enfermedad ocurre en un 1% de la población general y en un 10% de las personas que tienen un parentesco de primer grado con alguien que padece el trastorno, como un padre o un hermano. Las personas que tienen un parentesco de segundo grado con alguien que padece la enfermedad (tíos, abuelos o primos) también tienen más probabilidades de desarrollar esquizofrenia que la población general. El riesgo es mayor para un gemelo idéntico de una persona con esquizofrenia. En este caso, existe entre un 40 y 65 por ciento de desarrollar el trastorno (Cardno AG, 2000).

Los estudios científicos sostienen también que hay varios genes relacionados con un aumento del riesgo de desarrollar esquizofrenia, pero no se conoce aún ningún gen en particular que cause la enfermedad (Huxley NA, 2000). De hecho, investigaciones recientes descubrieron que

las personas con esquizofrenia tienden a tener índices más altos de mutaciones genéticas raras. Estas diferencias genéticas implican cientos de genes distintos y es probable que afecten el desarrollo del cerebro (Walsh T, 2008). Otros estudios indican que la esquizofrenia puede resultar, en parte, por la disfunción de un cierto gen que es clave ya que puede afectar a la parte del cerebro involucrada en el desarrollo de las principales capacidades de funcionamiento cognitivo (Huang HS, 2007). En estudios recientes, se ha podido identificar que el gen CACNA1C (-1C subunit of the Ltype voltage-gated calcium channel) es el responsable de desencadenar los desórdenes bipolares y la esquizofrenia, aunque los mecanismos de asociación todavía no han sido explorados. La investigación sobre este gen continúa, por lo que aún no es posible utilizar la información genética para predecir quién desarrollará la enfermedad (Bigos KL, 2010).

Además, es posible que no sean sólo los genes los que causan el trastorno. Los estudios científicos sostienen que debe haber una interacción entre los genes y el medio ambiente para que se desarrolle la esquizofrenia y que pueden estar implicados muchos factores ambientales, como infecciones virales y malnutrición intrauterina, complicaciones durante el nacimiento y otros factores psicosociales aún no conocidos (Modinos G, 2013). Un estudio reciente sugiere una relación entre la exposición prenatal al virus Influenza y el riesgo de desarrollar esquizofrenia, de modo, que el riesgo de desarrollar la enfermedad se incrementó 7 veces al exponerse al virus durante el primer trimestre, sin embargo, durante el segundo y el tercer trimestre no hubo incremento. Con el uso de un periodo de exposición con el virus más amplio y hacia la mitad del embarazo, el riesgo de la esquizofrenia se incrementó 3 veces, manteniéndose los resultados después de ajustar posibles factores de confusión (Brown AS, 2004).

Diferente química y estructura del cerebro.

Los estudios científicos sostienen que un desequilibrio en las reacciones químicas complejas e interrelacionadas del cerebro, que incluyen los neurotransmisores dopamina, glutamato y quizás otros, pueden jugar un papel decisivo en el desarrollo de la esquizofrenia. Los neurotransmisores son sustancias que permiten la comunicación entre las células. En este sentido, se siguen estudiando la química del cerebro y su relación con la esquizofrenia, de tal modo que estudios del tejido cerebral en personas fallecidas revelaron diferencias en los cerebros de aquellas con esquizofrenia. Los estudios científicos descubrieron cambios menores en la distribución o en las características de las células cerebrales que posiblemente ocurrieron antes del nacimiento (Mueser KT, 2004).

Algunos expertos creen que ciertos problemas durante el desarrollo del cerebro antes del nacimiento pueden llevar a conexiones defectuosas. El problema puede no manifestarse hasta la pubertad, cuando el cerebro experimenta importantes cambios y estos cambios pueden desencadenar síntomas psicóticos.

Relación con el abuso de sustancias.

Las personas que padecen esta enfermedad tienen muchas más probabilidades de tener problemas de abuso de sustancias o alcohol que la población general (Blanchard JJ, 2000). De hecho, los investigadores han encontrado evidencias que vinculan la marihuana con los síntomas de la esquizofrenia (Zullino DF, 2008; Muller-Vahl KR, 2008).

Además, el abuso de sustancias puede disminuir la eficacia del tratamiento de la esquizofrenia. Incluso algunas sustancias, como la marihuana y estimulantes como las anfetaminas y la cocaína, pueden empeorar los síntomas. La adicción a la nicotina es la forma más común de abuso de sustancias en personas con esquizofrenia. Las personas que padecen esquizofrenia son adictas a la nicotina en un índice tres veces más alto que la población general (75 a 90 por ciento frente a 25 a 30 por ciento) (Jones RT, 2002). La relación entre el hábito de fumar y la esquizofrenia es compleja, los investigadores están tratando de descubrir si hay alguna base biológica para esta necesidad. Aparte de los conocidos riesgos para la salud, varios estudios demostraron que fumar puede disminuir la eficacia de los fármacos antipsicóticos, en concreto, con olanzapina ya que pueden alterar la farmacocinética de este compuesto y de este modo su respuesta clínica (Carrillo JA, 2001).

Otros Factores.

Se han relacionado con las enfermedades mentales graves, aunque no hay pruebas sólidas sobre cuál puede ser exactamente su papel, con factores socioeconómicos, de desarrollo, con la actividad física disminuida o las hormonas. En cualquier caso, hay pruebas sobre la relación entre las crisis económicas, la pobreza, la desigualdad social y el aumento de los problemas de salud mental (McGrath JA, 2004); si bien, no puede determinarse en qué grado estas condiciones son causa o efecto de las enfermedades mentales.

1.5 FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Como aún no se conocen las causas que provocan la aparición de las enfermedades mentales graves, los tratamientos se concentran en tratar de eliminar los síntomas de la enfermedad. Estos abordajes terapéuticos incluyen fármacos antipsicóticos (NIMH, 2015), mientras que otra parte importante son los tratamientos psicosociales, existiendo terapias, basadas en la recuperación de habilidades cognitivas, para ayudar a los pacientes a su reintegración en la comunidad y a recuperar su funcionamiento ocupacional (Buckley PF, 2008).

La terapia electroconvulsiva (TEC) se puede utilizar para el tratamiento de algunos síndromes específicos como la catatonia, y para pacientes que no respondan a los fármacos antipsicóticos (Ho B-Ch, 2005).

1.5.1 Características Generales

Los antipsicóticos, también conocidos con el nombre de neurolepticos, son eficaces para controlar los síntomas más característicos de la esquizofrenia -delirios y alucinaciones-, pero presentan reacciones extrapiramidales graves que alteran la vida de los pacientes, siendo esta su principal limitación. En realidad, se trata de una medicación con un riesgo de toxicidad elevado que sólo se justifica en función de la gravedad que entraña la esquizofrenia.

La clorpromazina fue el primer medicamento antipsicótico, sintetizada en diciembre de 1950, por Charpentier, Courvoisier y Koetschet. Se utilizó en anestesiología, y en técnicas de hibernación artificial, pero fue su uso clínico en psiquiatría en 1952, lo que constituye el hecho fundamental en la práctica de la psiquiatría, y en lo que se ha dado en llamar la “revolución psicofarmacológica”. El medicamento resultaba eficaz en el tratamiento de algunos síntomas de la enfermedad, sobre todo en los agudos, y en los denominados “positivos” (alucinaciones, delirios, agitación, alteraciones del comportamiento), así como en la prevención de su recurrencia. Esto abrió una alternativa al internamiento de por vida en manicomios de estos pacientes, posibilitando expectativas de integración social y calidad de vida para los mismos (López-Muñoz F, 2005).

Pese al importante avance que supusieron los antipsicóticos clásicos, éstos presentan unas limitaciones importantes en el tratamiento de la esquizofrenia. Por un lado, su eficacia es parcial y un determinado número de pacientes no exhiben una respuesta adecuada al tratamiento; además, incluso en aquellos en los que el efecto farmacológico aparece, la ausencia de control en los síntomas negativos es muy marcada, llegando a ser inexistente. No previenen el desarrollo, ni revierten el trastorno cognitivo de la esquizofrenia. Los efectos adversos que presentan, unido a la propia patología, que inciden en una baja calidad de vida en el individuo (social, laboral, sexual), acarrear un incumplimiento terapéutico frecuente. Los pacientes tratados desarrollan a menudo parkinsonismo y acatisia por el antagonismo dopaminérgico, y aparece frecuentemente discinesia tardía (20-30% en jóvenes y 80% en ancianos).

Una nueva posibilidad terapéutica en el tratamiento de estos pacientes fue la introducción de los antipsicóticos de segunda generación o atípicos en los años 80, medicamentos que frente a los antipsicóticos clásicos presentaban una capacidad limitada de inducción de efectos extrapiramidales, y una mayor eficacia en cuadros psicóticos refractarios, y un mayor control de los síntomas negativos de la enfermedad (Meltzer HY, 2004; Salazar M, 2004; Velasco A, 2003b; Álamo C, 2002).

Al margen de la acción de bloqueo sobre receptores dopaminérgicos común a todos los antipsicóticos, es evidente que los antipsicóticos atípicos tienen mayor capacidad de interactuar sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} que los antipsicóticos clásicos, este bloqueo explicaría, en consecuencia, la menor incidencia de disforia que provoca la clozapina frente a los antipsicóticos clásicos, y predice un mejor comportamiento en este sentido de los medicamentos con elevada afinidad por este receptor de serotonina (Benaliouad F, 2007). Sin embargo, no está clara la influencia que este bloqueo tiene sobre la menor incidencia de efectos extrapiramidales, la menor incidencia de hiperprolactinemia o el mejor control sobre los síntomas negativos de la enfermedad.

Existe un elevado número de agentes antipsicóticos con distinta afinidad receptorial, y una importante variabilidad respecto a su uso terapéutico y la aparición de efectos adversos. Esto hace que ninguno de ellos pueda considerarse idóneo para todos los pacientes y que aparezcan importantes diferencias entre los distintos medicamentos respecto a su eficacia terapéutica y la aparición de interacciones y efectos indeseables. Algunas de las acciones son, evidentemente, de naturaleza terapéutica, siendo muy útiles en muchos pacientes, mientras que otras constituyen la base de los efectos adversos que provocan.

La eficacia de los antipsicóticos clásicos en fase de mantenimiento se ha demostrado en numerosos estudios, aunque parecen algo menos eficaces que los atípicos, sobre todo en lo que respecta a la profilaxis del déficit neuropsicológico asociado a la esquizofrenia (Lipkovich I, 2007; Kane JM, 2003).

1.5.2 Clasificación

A) Antipsicóticos de primera generación (clásicos o típicos)

Los fármacos antipsicóticos de primera generación agrupan a un conjunto de especialidades farmacéuticas que se caracterizan por actuar frente a los síntomas psicóticos.

Los actualmente autorizados en España son los siguientes: clorpromazina, clotiapina, haloperidol, levomepromazina, perfenazina, periciazina, pimozida, sulpirida, tioproperazina, trifluoperazina y zuclopentixol.

Se clasifican en tres grupos según su potencia antipsicótica: a) alta potencia (como haloperidol); b) potencia intermedia (como perfenazina); c) baja potencia (como clorpromazina) (Baldessarini RJ, 1988).

Son eficaces para reducir la mayor parte de los síntomas positivos de la esquizofrenia (alucinaciones, delirios, conductas extrañas), y en menor medida los síntomas negativos (apatía, embotamiento afectivo, alogia, abulia), frente a los que son relativamente ineficaces.

Poseen un margen terapéutico de seguridad muy elevado por lo que las sobredosis raras veces son mortales si no se complican con problemas médicos preexistentes o por el consumo simultáneo de alcohol u otras medicaciones. En caso de sobredosis, la depresión respiratoria y la hipotensión son las que presentan mayor riesgo.

Se pueden utilizar en forma oral, intramuscular de acción rápida o en depot de acción prolongada; la preparación intramuscular de acción breve es la que alcanza antes la concentración máxima. Las medicaciones depot son de especial utilidad en la fase de mantenimiento.

B) Antipsicóticos de segunda generación (o atípicos)

En la actualidad están autorizados en España los siguientes antipsicóticos de segunda generación: clozapina, risperidona, olanzapina, paliperidona, sertindol, quetiapina, ziprasidona, amisulprida, tiaprida y aripiprazol. Se pueden utilizar en forma oral, intramuscular

de acción rápida o en depot de acción prolongada; la preparación intramuscular de acción breve es la que alcanza antes la concentración máxima. Las medicaciones depot son de especial utilidad en la fase de mantenimiento.

En lo referente a los efectos adversos de los antipsicóticos atípicos comprenden el aumento de peso, los mareos, la hipotensión postural (sobre todo, durante el ajuste inicial de la dosis) que puede asociarse con síncope o taquicardia reflejos de algunos pacientes, los síntomas extrapiramidales (en general, leves y pasajeros, que responden al descenso de la dosis o a un antimuscarínico) y, a veces, la discinesia tardía tras el tratamiento prolongado (hay que suspender la medicación cuando aparezcan los primeros signos). La hiperglucemia y, en ocasiones, la diabetes pueden ocurrir, sobre todo con la clozapina y la olanzapina; la monitorización del peso y de la glucosa plasmática permite detectar la hiperglucemia. Rara vez se ha descrito el síndrome neuroléptico maligno.

1.5.3 Indicaciones y utilidad clínica

La medicación antipsicótica debe ser individualizada porque la respuesta de cada paciente es altamente variable. Se debería considerar el problema presente y la respuesta previa individual a la farmacoterapia, incluyendo la eficacia y los efectos adversos. Los pacientes con un primer episodio de psicosis generalmente precisan una dosis más baja, de igual forma que los ancianos.

El uso de pautas terapéuticas simples, tales como una única administración diaria, promueven la adherencia al tratamiento. La dosificación debe mantenerse dentro del intervalo recomendado, y los motivos para alterar dicho intervalo deben estar claramente documentados y justificados. La utilización simultánea de más de un antipsicótico no está respaldada por la evidencia científica disponible.

Las evaluaciones regulares y periódicas son igualmente necesarias cuando los pacientes responden a la medicación, cuando fracasan en la respuesta, y cuando desarrollan efectos adversos. Las escalas estandarizadas son herramientas útiles para las valoraciones iniciales y consecutivas.

Una cuestión principal para las recomendaciones referidas al uso de los tratamientos antipsicóticos es la elección de los mismos, particularmente cuando se trata de un primer episodio psicótico o de esquizofrenia. En la elección, pueden concurrir diferentes criterios como son el grado de respuesta de los síntomas, los efectos adversos que puedan generarse, las preferencias del paciente y la vía de administración. Según Moore, a partir del estudio de cinco guías de práctica clínica (GPC), algoritmos y consensos de expertos norteamericanos que incluyen la GPC de la APA, el Expert Consensus Guideline on Treatment of Schizophrenia, el Texas Medication Algorithm Project (TMAP) Schizophrenia Algorithm, PORT y el Schizophrenia Algorithm del International Psychopharmacology Algorithm Project, recoge algunas recomendaciones generales comunes de tratamiento (Moore TA, 2007).

1. Empleo preferente de antipsicóticos de segunda generación para el primer episodio de esquizofrenia. Los medicamentos de segunda generación poseen un mayor espectro

de efectos terapéuticos, con un efecto pequeño pero significativo sobre los síntomas negativos y la disminución cognitiva. Considera también las diferencias significativas entre antipsicóticos de primera y de segunda generación en los perfiles de efectos adversos. Los de segunda generación inducen menos efectos adversos neurológicos, tanto efectos adversos extrapiramidales como discinesia tardía, pero pueden tener una mayor propensión a causar efectos adversos metabólicos (incremento de peso, diabetes, dislipidemia o síndrome metabólico), aunque la evidencia se basa sobre todo en la experiencia clínica y en la publicación de estudios no aleatorizados (CPA, 2005). De ello se deriva, finalmente, una recomendación del uso de los antipsicóticos de segunda generación, particularmente en el inicio de intervenciones farmacológicas.

2. Uso de clozapina después de una o dos pruebas con fracaso con otros antipsicóticos.

3. No utilización de combinaciones de medicamentos antipsicóticos, excepto como último recurso. También se ha publicado recientemente un metaanálisis de 150 estudios a doble ciego (la mayoría a corto plazo) con un total 21.533 pacientes con esquizofrenia, para comparar la eficacia entre los diferentes antipsicóticos respecto al haloperidol (Leucht S, 2009; Leucht S, 2013), debido a las incertidumbres existentes acerca de la supuesta superioridad de los antipsicóticos de segunda generación sobre los de primera. Se compararon nueve fármacos antipsicóticos de segunda generación con antipsicóticos de primera en diversas variables: eficacia global (variable principal), síntomas positivos, síntomas negativos, síntomas depresivos, recaídas, calidad de vida, efectos extrapiramidales, aumento de peso y sedación. Se concluyó que los antipsicóticos de segunda generación difieren entre ellos en muchas propiedades, y no son un grupo homogéneo. Este metaanálisis proporciona información para individualizar el tratamiento según la eficacia, los efectos indeseados y el coste.

1.5.4 Reacciones Adversas.

Los antipsicóticos, son eficaces para controlar los síntomas más característicos de la esquizofrenia -delirios y alucinaciones-, pero presentan reacciones extrapiramidales graves que alteran la vida de los pacientes, siendo esta su principal limitación. En realidad, se trata de una medicación con un riesgo de toxicidad elevado que sólo se justifica en función de la gravedad que entraña la esquizofrenia.

Algunas personas padecen efectos adversos cuando comienzan a tomar estos medicamentos, pero en su mayoría desaparecen después de unos días y a menudo pueden ser tratados con éxito. De todas formas, es aconsejable no conducir vehículos debido a que el consumo de dichos principios activos, producen síntomas tales como somnolencia, mareo o alteraciones en la vista, disminuyendo la capacidad de reacción. Estos efectos así como la propia enfermedad pueden dificultar su capacidad de reacción. Por lo tanto, el paciente no debe conducir, ni manejar máquinas, ni practicar otras actividades que requieran especial atención, hasta que su médico valore su respuesta a este medicamento. Todos los envases que contengan dichos

principios activos deberán llevar un pictograma que alerte del peligro de conducir según RD 1.345/2007 del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Efectos adversos de los antipsicóticos de primera generación:

a) Sedación

La sedación es un efecto adverso muy común de los antipsicóticos de primera generación. Este efecto puede estar relacionado con efectos antagonistas de estos fármacos sobre los receptores histaminérgicos, adrenérgicos y dopaminérgicos.

La sedación es más pronunciada en las fases iniciales del tratamiento, ya que con la administración continuada de estos fármacos la mayoría de pacientes desarrolla cierta tolerancia a los efectos sedantes. En el caso de los pacientes agitados, es posible que los efectos sedantes de estos fármacos en la fase inicial del tratamiento tengan alguna ventaja terapéutica. La sedación persistente, como la somnolencia diurna y pasar más horas durmiendo, pueden interferir con la función social, recreativa y laboral. La reducción de la dosis diaria, la consolidación de dosis separadas en una dosis nocturna o el cambio a un fármaco antipsicótico menos sedante pueden ser eficaz para reducir la gravedad de la sedación.

b) Efectos neurológicos. Efectos adversos extrapiramidales

Los efectos adversos neurológicos son: efectos adversos extrapiramidales agudos, como parkinsonismo inducido por medicación, distonía y acatisia; efectos adversos extrapiramidales crónicos, como la discinesia y la distonía tardías, y el síndrome neuroléptico maligno.

Los efectos adversos extrapiramidales agudos son signos y síntomas que aparecen durante los primeros días y semanas de la administración de medicamentos antipsicóticos, son dependientes de la dosis y reversibles si se reduce la dosis del fármaco o se interrumpe por completo su administración.

Los efectos adversos extrapiramidales crónicos son signos y síntomas que aparecen al cabo de meses y años de la administración de medicamentos antipsicóticos, no dependen tan claramente de la dosis y pueden persistir tras la retirada del medicamento.

Más del 60% de los pacientes que reciben un tratamiento intensivo con antipsicóticos de primera generación manifiestan algún tipo de efectos adversos extrapiramidales clínicamente significativos (Casey DE, 1991; Chakos MH, 1992).

El *Parkinsonismo* inducido por medicamentos se caracteriza por la presencia de los síntomas de la enfermedad idiopática de Parkinson (rigidez, temblores, acinesia y bradicinesia) y es la forma más frecuente de manifestación de efectos adversos extrapiramidales. Estos síntomas se originan durante los primeros días y semanas de la administración de medicamentos antipsicóticos y son dependientes de la dosis. En los pacientes con acinesia también pueden observarse síntomas depresivos; se trata de la denominada «depresión acinética».

La *Distonía aguda* se caracteriza por la contracción espástica de grupos musculares aislados. Las reacciones distónicas se dan en un 10% de los pacientes que inician tratamiento. Los factores de riesgo son la juventud del paciente, el sexo masculino, el empleo de medicaciones de alta potencia, las dosis altas y la administración intramuscular. Se produce con frecuencia después de las primeras dosis de medicación y en un 90% en los tres primeros días. Puede afectar a diversas regiones del cuerpo, pero aquejan con mayor frecuencia a los músculos del cuello, la laringe, los ojos y el torso; se utilizan los términos «torticolis», «laringoespasma», «crisis oculógira» y «opistótonos» para describir las reacciones distónicas de regiones corporales concretas. Estas reacciones tienen un inicio repentino y causan un gran malestar. En algunos pacientes, estas afecciones, por ejemplo el laringoespasma, pueden ser peligrosas e incluso poner la vida en peligro. Responden rápidamente a la administración de medicación anticolinérgica o antihistamínica. La administración por vía parenteral tiene un inicio más rápido que la administración oral, posteriormente se puede mantener una pauta oral de medicación antiparkinsoniana anticolinérgica para prevenir las recidivas.

La *Acatisia* se caracteriza por una agitación somática, que se manifiesta de forma subjetiva y objetiva en un 30% de los pacientes tratados con antipsicóticos de primera generación, y es menos frecuente con los de baja potencia. Los pacientes suelen referir una sensación interna de agitación y una necesidad irresistible de mover diversas partes del cuerpo. En la acatisia leve, el paciente puede controlar los movimientos corporales, pero en formas más graves no deja de andar mientras está de pie y es incapaz de permanecer sentado. Este efecto secundario es a menudo muy molesto y una causa frecuente de incumplimiento del tratamiento antipsicótico; si no se impide que persista, puede producir disforia. También puede contribuir al comportamiento agresivo o suicida. Entre los tratamientos eficaces para la acatisia destacan los β -bloqueantes de acción central, propranolol (30-90 mg/día). Cuando se administren estos medicamentos, es conveniente controlar la presión sanguínea y el pulso con las distintas dosis.

El *Síndrome neuroléptico maligno* se caracteriza por una tríada de características: rigidez, hipertermia e inestabilidad autónoma, incluidas la hipertensión y la taquicardia. Se relaciona con una elevación de la concentración sérica de la creatina-quinasa. La prevalencia es de menos del 1% de los pacientes tratados, y el diagnóstico se pasa por alto con cierta frecuencia y puede ser mortal en el 5-20% de los pacientes sin tratar. Su inicio puede ser repentino, a menudo en la primera semana o tras haber aumentado la dosis. Los factores de riesgo son: agitación aguda, juventud, sexo masculino, incapacidad neurológica previa, enfermedad física, deshidratación, aumento rápido de la dosis de antipsicótico, administración de fármacos de alta potencia y de preparados intramusculares. Debe interrumpirse el tratamiento con antipsicóticos y debe proporcionarse tratamiento de apoyo para mantener la hidratación y tratar la fiebre, así como los síntomas cardiovasculares, renales y otros. Para su tratamiento se requiere, en la mayoría de los casos, el ingreso hospitalario.

La *Discinesia tardía* es un trastorno de movimientos involuntarios anormales hiperkinéticos causado por la exposición mantenida a la medicación antipsicótica. Puede afectar a la función neuromuscular en cualquier región del cuerpo, pero se observa especialmente en la región orofacial, aparece en un porcentaje anual del 4 al 8% en pacientes adultos tratados con este tipo de antipsicóticos. Los factores de riesgo son: edad avanzada, los síntomas parkinsonianos

inducidos por antipsicóticos, sexo femenino combinado con estado posmenopáusico, el diagnóstico de trastorno afectivo (trastorno depresivo mayor), enfermedades médicas simultáneas (diabetes) y el empleo de dosis altas de medicación antipsicótica. La mayoría de pacientes tienen síntomas leves pero un 10% sufren síntomas de carácter moderado o intenso. Una variante frecuente y grave de la discinesia tardía es la distonía tardía, que se caracteriza por la aparición de contracciones musculares espásticas en lugar de movimientos coreoatetósicos. La distonía tardía a menudo se relaciona con un mayor malestar y sensación de incomodidad física.

En el caso de la discinesia tardía, las opciones terapéuticas son pasar a un antipsicótico de segunda generación o reducir la dosis del primero, en cuyo caso puede producir un aumento inicial de los síntomas discinéticos (discinesia por retirada). Con la exposición continuada a antipsicóticos de primera generación, sin reducir la dosis tras la aparición de discinesia tardía, disminuye pero no desaparece la probabilidad de reversibilidad.

c) Efectos anticolinérgicos y antiadrenérgicos

Los efectos adversos de los antipsicóticos de primera generación (y, en caso de administrarlos conjuntamente, junto con los efectos anticolinérgicos de los antiparkinsonianos) pueden producir alteraciones del aprendizaje y la memoria, y un enlentecimiento de la cognición, junto a una variedad de efectos adversos periféricos, como sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento, taquicardia, retención urinaria y efectos termorreguladores. Los efectos adversos anticolinérgicos pueden aparecer en un 10-50% de los pacientes tratados. Cabe señalar que se han observado más efectos anticolinérgicos con el uso de clorpromazina que con el de haloperidol.

Aunque la mayor parte de efectos adversos anticolinérgicos son leves y tolerables, este tipo de efectos puede ser particularmente problemático en los pacientes de edad (p. ej. hombre de edad con hipertrofia prostática). Las condiciones de los efectos anticolinérgicos son graves sólo en muy pocos casos.

Los síntomas de toxicidad anticolinérgica son la confusión, el delirio, la somnolencia y las alucinaciones. Es más probable que estos síntomas aparezcan con fármacos cuyos efectos anticolinérgicos son más potentes, o debido a la administración de fármacos antiparkinsonianos anticolinérgicos, y también en pacientes ancianos o médicamente debilitados.

d) Otros efectos adversos

Convulsiones: Los antipsicóticos de primera generación pueden reducir el umbral de convulsión y originar la aparición de convulsiones. La baja potencia de estos antipsicóticos se asocia con un riesgo mayor. En el caso de los antipsicóticos de baja potencia, la frecuencia de las convulsiones se relaciona con las dosis, y las dosis más altas están asociadas a un riesgo mayor. A las dosis habituales, el porcentaje de convulsiones es inferior al 1%, aunque en el caso de los pacientes con antecedentes de convulsiones idiopáticas o inducidas por la medicación el riesgo es más elevado.

Efectos alérgicos y dermatológicos: Las reacciones alérgicas cutáneas son bastante frecuentes con los antipsicóticos de primera generación. Para remitir estos síntomas suele ser eficaz interrumpir el tratamiento farmacológico o administrar un antihistamínico.

Efectos hepáticos: Con este tipo de medicamentos también se produce elevación de la concentración de las enzimas hepáticas e ictericia colestásica. Se ha observado aparición de ictericia entre el 0,1 y el 0,5% de los pacientes que toman clorpromazina. Este efecto secundario suele producirse durante el primer mes tras el inicio del tratamiento, y generalmente requiere la interrupción de éste.

Efectos oftalmológicos: Pueden aparecer retinopatías pigmentarias y opacidades corneales con la administración crónica de medicamentos de baja potencia, como la clorpromazina, en particular en dosis altas (p. ej. más de 800 mg/día de tioridazina -ya retirada del mercado-). Por esta razón, los pacientes mantenidos con estos medicamentos deberían someterse a exámenes oftalmológicos periódicos.

Efectos hematológicos: La administración de medicamentos antipsicóticos puede causar efectos hematológicos, como la inhibición de la leucopoyesis. Este tipo de efectos incluye leucopenia benigna y agranulocitosis, que es más grave. La clorpromazina es la causante de la leucopenia benigna en más del 10% de los pacientes y de agranulocitosis en el 0,32% de ellos.

Efectos cardiovasculares: entre los efectos cardiovasculares destacan la hipotensión ortostática, la taquicardia y la prolongación del intervalo QT con haloperidol.

Aumento de peso: el incremento de peso se produce con la mayor parte de antipsicóticos; hasta un 40% de los pacientes tratados suben de peso. Cuando se observe que el afectado ha ganado peso, hay que señalarle la necesidad de ponerse a dieta y hacer ejercicio, o de derivarle a un dietista.

Efectos sobre la función sexual: La disfunción eréctil aparece en el 23-54% de los hombres. Otros efectos consisten en alteraciones en la eyaculación en el hombre y en pérdidas de la libido o anorgasmia en ambos sexos. Además, con determinados antipsicóticos se ha observado eyaculación retrógrada, debida probablemente a los efectos antiadrenérgicos y antiserotonérgicos. La reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento normalmente conllevan una reducción o desaparición de los síntomas. Si no puede reducir la dosis ni es posible administrar un fármaco alternativo, puede recurrirse a la yohimbina o la ciproheptadina.

Efectos adversos frecuentes de los antipsicóticos de segunda generación:

a) Síndrome metabólico

Se denomina síndrome metabólico al conjunto de obesidad, hiperglucemia e hipertrigliceridemia, normalmente asociado a resistencia a la insulina. Estos factores pueden conducir a cardiopatía isquémica, diabetes y enfermedades por sobrepeso (Villegas I, 2005).

El síndrome metabólico para ser diagnosticado como tal debe cumplir tres de las siguientes alteraciones: a) obesidad abdominal (perímetro abdominal > 102 cm en varones y > 88 cm. en mujeres), b) hipertrigliceridemia (triglicéridos sericos > = 150 mg/dl), c) concentración baja de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc < 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres), d) presión arterial elevada (130/85 mmHg) o e) glicemia en ayunas elevada (110 mg/dl) (Grundy SM, 2004).

Todo ello hace altamente aconsejable la realización de controles físicos: tensión arterial, glicemias, perímetro abdominal y determinaciones de colesterol y triglicéridos en sangre de forma periódica (Villegas I, 2005; Jin H, 2004; Marder SR, 2004).

b) Los efectos anticolinérgicos sedantes, hipotensores y el aumento de peso son frecuentes con todos los antipsicóticos atípicos.

La clozapina se asocia a una elevada incidencia de efectos anticolinérgicos y sedantes, y puede producir convulsiones y agranulocitosis. La risperidona tiene más efectos extrapiramidales y produce más aumento de prolactina y quizá alargamiento del QT, y la quetiapina y el sertindol podrían alargar más el intervalo QT (FICF, 2002).

Se ha documentado que algunos antipsicóticos de segunda generación, especialmente clozapina y olanzapina, provocan aumentos de peso significativos e hiperglucemia (Bergman RN, 2005; Lambert TJ, 2004) y en algún caso riesgo de diabetes (Ramaswamy K, 2006; Bellantuono C, 2004), que es de por sí mayor en esquizofrénicos que en la población general (Philippe A, 2005), con la posibilidad de factores de riesgo previos al tratamiento antipsicótico (Cavazzoni P, 2004; Bushe C, 2004).

Por otro lado, un estudio retrospectivo, ha advertido que el alargamiento del intervalo QT y la muerte súbita de origen cardíaco pueden ser producidas tanto por los antipsicóticos típicos como por los atípicos, y tienen relación con las dosis (Ray WA, 2009). La incidencia del alargamiento del intervalo QT según los resultados del ensayo clínico CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention) sería aproximadamente del 3%, y la de la muerte súbita en pacientes tratados con antipsicóticos sería, según este nuevo estudio, del 3 por 1.000 (Lieberman JA, 2005).

Durante los últimos años se han producido algunas intervenciones reguladoras de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) encaminadas a minimizar los riesgos de estos fármacos ya que los nuevos datos de seguridad han llevado a la inclusión de nuevas advertencias. En relación con los antipsicóticos atípicos, - risperidona, olanzapina, y aripiprazol-, dicha Agencia de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha adoptado las medidas encaminadas a minimizar el riesgo de episodios isquémicos cerebrales, que pueden tener un desenlace mortal, en pacientes con demencia durante su tratamiento. Considerando necesario recordar que olanzapina no está autorizada para el tratamiento de psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia y por lo tanto no debe utilizarse en este grupo de pacientes, debiéndose proceder a revisar los tratamientos de los pacientes que estuvieran recibiendo olanzapina para esta indicación.

En el caso de la risperidona la AEMPS ha adoptado las medidas encaminadas a minimizar el riesgo de episodios isquémicos cerebrales, que pueden tener un desenlace mortal, en pacientes con demencia durante el tratamiento:

- La indicación terapéutica de risperidona en pacientes con demencia queda restringida al tratamiento sintomático de cuadros de agresividad graves o síntomas psicóticos severos que no respondan a medidas no farmacológicas, en los que se han descartado otras etiologías.
- La necesidad de tratamiento con risperidona en pacientes con demencia debe de ser valorada por médicos experimentados en el diagnóstico, evaluación y manejo de estos pacientes.
- La duración del tratamiento en pacientes con demencia debe de ser lo más corta posible, siendo imprescindible valorar en cada visita la necesidad de continuar el tratamiento con risperidona.
- Se deberá vigilar aún más estrechamente a los pacientes con antecedentes de episodios isquémicos cerebrales.

Los riesgos señalados, junto con la detección de un uso no justificado de esta medicación, llevaron a la Comisión de Farmacia del Consejo Interterritorial, a instar al Ministerio de Sanidad y Consumo a adoptar el establecimiento, con carácter general, del visado de inspección previo a la dispensación de antipsicóticos atípicos, en beneficio de los pacientes. Finalmente esta medida ha quedado circunscrita a los mayores de 75 años.

c) Riesgo de síndrome de iris flácido intraoperatorio relacionado con el tratamiento con risperidona o paliperidona en pacientes sometidos a cirugía de cataratas (AEMPS, Sep 2013). En personas que toman medicamentos que contienen risperidona, paliperidona o paliperidona existe el riesgo de desarrollar síndrome de iris flácido intraoperatorio (IFIS) durante y después de la cirugía de cataratas. Por esta razón, al realizar la historia clínica del paciente se deberá dejar constancia del uso actual o previo de los medicamentos anteriormente mencionados y se aconseja a los cirujanos que realicen la intervención con especial precaución en este tipo de pacientes.

1.6 PRESCRIPCIÓN DE ANTIPSICÓTICOS

Respecto al consumo de estos fármacos en España se aprecia un incremento sostenido desde 1,51 DHD (en inglés DID) en 1985 pasando por las 3,31 DHD de 1990 hasta las 6,04 DHD en 2001. Existe además un importante cambio en el patrón de consumo, en 1985 los medicamentos que aglutinaban todo el consumo de antipsicóticos eran medicamentos típicos, el haloperidol, la flufenazina y la tioridazina fueron los medicamentos más profusamente utilizados. Mientras que en el año 2001 la olanzapina (1,69 DHD) y la risperidona (1,30 DHD), medicamentos atípicos, fueron los más consumidos. El mayor coste de estos tratamientos conllevó además un incremento en el gasto muy superior al que tuvo lugar en el consumo, sin

que este claro que la razón coste beneficio justifique esta evolución, a pesar de las ventajas aducidas de los fármacos atípicos. Se aprecia además como las diferencias con otros países europeos (países nórdicos) se van acortando paulatinamente (Pérez J, 2005; Santamaría B, 2002).

En Castilla y León el consumo en 1990 fue inferior al que tuvo lugar en toda España: 2,70 DHD consumidas en el ámbito autonómico, frente a 3,31 DHD del total nacional. Pero ya en 2001 Castilla y León registraba un consumo mayor: 6,64 DHD en la Autonomía, y 6,04 DHD en España. En esta modificación en la tendencia de consumo puede haber jugado un papel importante el mayor índice de envejecimiento de la población española, así como el desarrollo social y económico que ha experimentado Castilla y León en este periodo, en el que probablemente se hayan acortado diferencias con el resto del país con la consiguiente y progresiva implantación de unidades psiquiátricas en atención primaria y en los hospitales generales, lo que conlleva un mejor diagnóstico de las patologías relacionadas con un mayor acceso a los fármacos antipsicóticos. En este sentido, no debe olvidarse que estos medicamentos no han sido los únicos psicótrpos cuyo consumo experimentó un notable incremento en los últimos años: los ansiolíticos e hipnóticos, y los antidepresivos, crecieron también de manera importante (García del Pozo J, 2003).

A lo largo de la última década se han introducido nuevos fármacos y nuevos abordajes terapéuticos que permiten suponer cambios en la utilización de antipsicóticos en nuestro medio.

1.7 PRESCRIPCIÓN DE ANTIPSICÓTICOS EN COLECTIVOS ESPECIALES

. Ancianos

La población afectada de demencia (actualmente unos 25 millones de personas) se multiplicará hasta alcanzar los 80 millones en 2040, advirtiendo de la urgencia a los gobiernos para diseñar planes eficaces de respuesta, debido al aumento del envejecimiento de la población europea (WFMH, 2013). La demencia es el motivo más frecuente de prescripción de antipsicóticos en pacientes mayores de 65 años en nuestro país. Los antipsicóticos atípicos se consideran con menos riesgos que los típicos en términos de trastornos cognitivos, uno de los síntomas principales de la demencia. No obstante, los resultados de diferentes estudios indicaron que el empleo de risperidona para el tratamiento de los pacientes ancianos se asocia con índices elevados de accidente cerebrovascular (ACV) (Chatterjee S, 2012).

Por ese motivo se han producido algunas intervenciones reguladoras de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS, 2004), de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), encaminadas a minimizar los riesgos de estos fármacos ya que los nuevos datos de seguridad han llevado a la inclusión de nuevas advertencias en relación con los antipsicóticos atípicos, risperidona, olanzapina, y aripiprazol. Todo ello junto con la detección de un uso no justificado de esta medicación, llevaron a la Comisión de Farmacia del Consejo Interterritorial, a instar al Ministerio de Sanidad y Consumo a adoptar el

establecimiento, con carácter general, del visado de inspección previo a la dispensación de antipsicóticos atípicos, en beneficio de los pacientes. Finalmente esta medida ha quedado circunscrita a los mayores de 75 años.

En conclusión, la prescripción de antipsicóticos en ancianos con demencia debe tener lugar solamente ante el fracaso de otros tratamientos, debido a la falta de información sobre el riesgo de accidente cerebrovascular asociado con el empleo de antipsicóticos típicos o atípicos en ancianos con demencia (Sacchetti E, 2010).

Aún no existen recomendaciones oficiales respecto del riesgo de ACV asociado con la administración de antipsicóticos típicos ó atípicos; no obstante, los profesionales deben tener en cuenta que la prescripción de cualquiera de ellos en ancianos con demencia debe ser cautelosa y tener lugar sólo ante el fracaso de otras opciones terapéuticas. Se recomienda especial precaución a la hora de tratar pacientes con demencia vascular y deterioro cognitivo grave, debido al riesgo elevado de ACV asociado con estos cuadros.

La evaluación debe ser especialmente minuciosa durante las primeras semanas de tratamiento antipsicótico, ya que en esta etapa tiene lugar la mayoría de los acontecimientos cerebrovasculares.

. Mujeres Embarazadas y madres lactantes

La psicosis puerperal aparece en 1-2 casos de cada mil partos (García López M, 2007), existiendo múltiples factores tanto psicosociales como biológicos asociados al desarrollo de una psicosis en el puerperio; y seguramente la combinación de varios de ellos en la misma paciente sea el desencadenante del episodio psicótico. En cuanto al pronóstico, a corto plazo es bueno pero cabe señalar que el riesgo de repetición de otro episodio psicótico está muy asociado a la presencia de embarazos posteriores. Por este motivo se considera importante el seguimiento regular de las pacientes que han padecido uno o más episodios de psicosis puerperal, ya que la detección y tratamiento precoz de una patología psiquiátrica mejoran su pronóstico.

El tratamiento farmacológico con antipsicóticos es la medida más generalizada en el tratamiento de episodios psicóticos, pero en este caso se plantea el problema de la seguridad para el lactante. Todos los psicofármacos atraviesan la placenta y se encuentran en líquido amniótico, lo que expone al feto a cierto grado de riesgo (Doering PL, 2000). La evaluación del mismo depende del período gestacional en que se produce la exposición, durante el primer trimestre del embarazo tiene lugar la organogénesis, aquí los psicofármacos pueden afectar la formación de los órganos dando lugar a malformaciones morfológicas macroscópicas (Mazaira, 2004). Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo los psicofármacos pueden alterar el desarrollo y/o el funcionamiento de determinados órganos (Armijo JA, 2003), de esta forma, pueden dar origen a complicaciones obstétricas (parto pretérmino, bajo peso al nacer y requerimiento de cuidados intensivos), toxicidad perinatal (reacciones adversas similares a las que se observan en el adulto y síndromes de abstinencia) o secuelas neuroconductuales que se manifiestan a largo plazo.

La Food and Drug Administration (FDA), clasifica a los fármacos en cinco categorías según el riesgo fetal asociado a su empleo durante el embarazo y ningún psicofármaco ha sido aprobado para su uso durante el embarazo, clasificándolos en el nivel C, el riesgo no puede ser descartado debido a que estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto y no hay estudios adecuados en mujeres. Por esta razón, su empleo depende de la valoración de los riesgos y los beneficios (Paton C, 2008).

Se han realizado distintas revisiones sobre el uso de antipsicóticos durante la lactancia (Rubin ET, 2004; Guillén JM, 2009) y ninguno muestra una clara ausencia de daño, al no haberse podido extraer conclusiones sobre los perfiles de riesgo/beneficio de la mayoría de los fármacos antipsicóticos en lactancia, aquellas madres que necesiten seguir tomando antipsicótico durante la lactancia, el fármaco de elección debería ser aquel que se hubiera mostrado antes el más seguro y eficaz, administrándose en una única dosis mínima justo antes de la toma que se da después del episodio de descanso más largo (Gentile S, 2008).

. Infancia y adolescencia

En los últimos años, el uso de antipsicóticos de nueva generación ha registrado un aumento espectacular entre la población pediátrica, un 160% en EE.UU. entre 1990 y 2000. (Patel NC, 2005), al igual que en España donde hemos asistido a un incremento del uso de los antipsicóticos atípicos en niños y adolescentes. El número de personas menores de 18 años atendidas en las Unidades de Salud Mental Infanto- Juvenil (USMI-J) en el año 2008, en Andalucía, fue de 15.715 personas lo que supone una tasa de 984,7 personas por cada 100.000 menores. En su mayoría son niños (69,3%) y con edades comprendidas entre los 10 y 14 años (27,4%). El número de pacientes de las USMI-J ha tenido un incremento del 23,9% desde el año 2005, acusándose dicho incremento más en los niños (32,7%) que en las niñas (8,1%) (SERVICIO ANDALUZ DE SALUD, 2010).

En España hay datos globales de su consumo, pero no información específica en estos segmentos poblacionales. Son escasos los estudios bien controlados llevados a cabo para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de los fármacos antipsicóticos en niños y adolescentes (Arango C, 2004; Kumra S, 2008).

La intervención temprana con un antipsicótico efectivo y bien tolerado aporta mejoría sintomatológica en algunos trastornos mentales que afectan a niños y adolescentes, modificando el curso actual de la patología asociada a estos trastornos. Los antipsicóticos que se recetan con mayor frecuencia para tratar a esta población son la risperidona, la quetiapina y la olanzapina (Castro MJ, 2008; Castro-Fornieles J, 2008).

Los efectos adversos aparecen generalmente durante el primer trimestre de tratamiento, por lo que la vigilancia durante este período es fundamental (Laita P, 2007; Weiss R, 2004). Aunque diferentes estudios han confirmado la existencia de reacciones adversas graves con repercusiones a corto y largo plazo (Armenteros JL, 2006), como síntomas extrapiramidales, elevación de la prolactina, sedación, aumento de peso y efectos metabólicos cuando se les somete a un tratamiento con antipsicóticos atípicos (Findling RL, 2005), observando también

gran opacidad en investigación y comunicación de resultados en estos pacientes, lo que ha obligado recientemente a la Comisión Europea a elaborar un nuevo reglamento sobre medicamentos para uso pediátrico, que mejore la información disponible a profesionales y familiares, obligando a las compañías farmacéuticas a llevar a cabo ensayos clínicos con esta población a fin de reducir el uso no aprobado de estos fármacos, es decir el uso fuera de las indicaciones autorizadas (Jensen PS, 2007).

1.8 COMORBILIDAD DE LA ESQUIZOFRENIA

. Comorbilidad con otros trastornos mentales

Los síntomas de otros trastornos mentales, especialmente la depresión, pero también los síntomas obsesivos y compulsivos, las preocupaciones somáticas, los síntomas disociativos y otros síntomas de ansiedad o del estado de ánimo, pueden darse también junto con la esquizofrenia. Se ha estimado que al menos un 25% de los pacientes esquizofrénicos presentan signos depresivos y, aunque es más frecuente al principio de las recaídas psicóticas o en los períodos de recuperación, estos pueden aparecer en cualquier fase de la enfermedad (Kelly DL, 2005).

Tanto si se trata de síntomas como si son trastornos asociados a la enfermedad, estas manifestaciones pueden agravar el pronóstico de manera notable y, a menudo, requieren que se les preste una atención y una planificación terapéutica específicas.

. Comorbilidad con trastornos por uso de sustancias y de alcohol

Hay que evaluar el uso y la dependencia del alcohol y otras sustancias. Junto con los trastornos médicos generales, el trastorno asociado más frecuente parece ser el de consumo de sustancias, en especial el uso del alcohol y estimulantes, como la cocaína y las anfetaminas; otras sustancias de uso frecuentes son la nicotina, el cannabis, la fenciclidina y el LSD (APA, 1997).

. Comorbilidad con otras enfermedades y antecedentes médicos

Debe valorarse el estado general, así como la función cardíaca, las medicaciones y otros tratamientos que el paciente recibe. Los cuadros médicos concomitantes más frecuentes y factores de riesgo que deben ser evaluados y tratados son los siguientes: obesidad, diabetes, conductas de riesgo para el VIH, hábito tabáquico e hipertensión (APA, 2004).

En función de las circunstancias particulares de cada caso, hay que considerar la evaluación de complicaciones médicas o uso de sustancias, diabetes, arterioesclerosis y problemas cardiovasculares. Si es necesario, deberá consultarse con el médico de medicina general.

En un paciente que presenta una primera crisis, se recomienda pedir pruebas de laboratorio: análisis básicos para hacer diagnósticos diferenciales con otros trastornos que puedan parecer una esquizofrenia, análisis para descartar presencia de sustancias tóxicas, bioquímica general, hemograma completo y análisis de orina (McEvoy JP, 1999).

- Antecedentes psiquiátricos

Es importante valorar como mínimo estas cuatro circunstancias: episodios previos, peligrosidad para el paciente u otras personas, respuesta a tratamientos previos y uso anterior de sustancias.

- Historia psicosocial e historia psiquiátrica familiar

Según el consenso de expertos, es importante recoger la frecuencia y calidad de las relaciones sociales que ha mantenido el paciente a lo largo de su vida, así como las relaciones significativas en el momento actual. La evaluación de la estructura familiar y el patrón de relaciones es importante para establecer un plan terapéutico. Es fundamental la evaluación de los factores de relaciones sociales y familiares que pueden actuar como elementos de estrés o vulnerabilidad, así como los que pueden actuar como factores de protección (Sociedad Española de Psiquiatría; 1998). También se ha de recabar información sobre el funcionamiento premórbido que incluya la historia laboral, el máximo nivel laboral y/o académico alcanzado, el funcionamiento en el empleo, las relaciones significativas en el trabajo, y las dificultades específicas.

PLANTEAMIENTO

La Farmacoepidemiología es la aplicación del conocimiento, método y razonamiento epidemiológico al estudio de los efectos y usos de los fármacos en las poblaciones humanas.

Los Estudios Farmacoepidemiológicos, y más concretamente los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM), son una parte esencial para poder llevar a cabo lo que se ha denominado “uso racional del medicamento”, o lo que es lo mismo, garantizar efectividad y seguridad dentro del menor coste posible.

La utilización de medicamentos se considera un indicador socio sanitario, siendo los EUM la herramienta que permite su evaluación y posterior diseño de estrategias de intervención (Álvarez Luna F, 2004), de tal manera, que conocer datos sobre el consumo de medicamentos obliga a reflexionar a cualquier profesional del campo sanitario y resulta imprescindible para tomar las medidas más pertinentes (Velasco A, 1994).

La principal dificultad que encontramos para realizar este EUM con bases de datos poblacionales, radicó en la actual dificultad de obtención de los datos en sí mismos. Aunque las diversas bases de datos de facturación de recetas es la fuente secundaria más utilizada para la realización de EUM en España, hay una gran dificultad (con un componente claramente político y no por impedimento técnico o científico; ya que ambos impedimentos hace ya muchos años que fueron solventados) para disponer de su información, incluso para instituciones públicas con el aval de proyectos de investigación, como nos ha sucedido a nosotros que sólo hemos podido contar con los datos de uso y consumo en nuestra Comunidad Autónoma, Castilla y León; ya que el acceso a los datos de toda España nos ha sido negado por parte del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; alegando falta de personal para llevar a cabo la búsqueda de dichos datos.

En todo caso, se considera trascendental la existencia de EUM, pues presentan la ventaja de posibilitar la evaluación del uso del medicamento como acto integrado en un proceso de garantía de calidad, siempre que sean programas estructurados, sistemáticos y validados, diseñados para asegurar que los medicamentos son utilizados de forma segura, efectiva y eficiente (Álvarez Luna F, 2004; AETS, 2000; Paloma JB, 2001).

En el entorno social actual, los medicamentos constituyen la alternativa terapéutica más empleada en salud pública, y, su amplia utilización gracias al acceso generalizado de los ciudadanos al sistema público de asistencia, según Real Decreto 1088/1989 , de 8 de Septiembre, por el que se extiende la Cobertura de la asistencia sanitaria de la Seguridad social a las Personas sin recursos económicos suficientes (B.O.E. 216 de 9 de Septiembre de 1989) y al envejecimiento de la población, los está convirtiendo en un problema de salud importante, a nivel económico, debido al aumento de la factura farmacéutica lo que ha implicado la adopción de diversas iniciativas encaminadas a conseguir el control del gasto público, entre las que destacan la retirada de algunas especialidades farmacéuticas de la financiación pública, el cambio en el procedimiento de financiación, la promoción del empleo de genéricos, los mecanismos de fijación de precios, el control de beneficios de la industria y oficinas de farmacia, la creación de precios de referencia o la rebaja de los precios de los medicamentos, todo ello, regulado por ley en distintos Reales Decretos-Ley y Ordenes, siendo las más importantes, las siguientes:

- Real Decreto-Ley 12/1999, de 31 de julio, de medidas urgentes para la contención del gasto en el sistema nacional de salud (B.O.E. 195 de 16 de agosto de 1999).
- Orden de 13 de julio de 2000, por la que se determinan los conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los precios de referencia (B.O.E 177 de 25 de julio de 2000).
- Real Decreto 164/1997 de 7 de febrero por el que se establecen los márgenes correspondientes a los almacenes mayoristas por la distribución de especialidades farmacéuticas de uso humano. (B.O.E. de 8 de febrero de 1997).
- Real Decreto 165/1997, de 7 de febrero por el que se establecen los márgenes correspondientes a la dispensación al público de especialidades farmacéuticas de uso humano (B.O.E. de 8 de febrero de 1997).
- Real Decreto 1663/1998 , de 24 de julio, por el que se amplía la relación de medicamentos a efectos de su financiación con cargo a fondos de la seguridad social o a fondos estatales afectos a la sanidad (B.O.E 177 de 25 de Julio de 1998).
- Real Decreto 1035/99 de 18 de junio por el que se regula el sistema de precios de referencia en la financiación de medicamentos con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la Sanidad (B.O.E. 154 de 29 de junio de 1999).
- Real Decreto-Ley 12/1999, de 31 de julio, de medidas urgentes para la contención del gasto en el sistema nacional de salud (B.O.E 195 de 16 de agosto de 1999).
- Real Decreto-Ley 5/2000, de 23 de junio, de Medidas Urgentes de Contención del Gasto Farmacéutico Público de Racionalización del Uso de los Medicamentos (B.O.E 151, de 24 de junio de 2000).
- Orden de 13 de julio de 2000, por la que se determinan los conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los precios de referencia (B.O.E 177 de 25 de julio de 2000).
- Orden de 27 de diciembre de 2001 por la que se determinan nuevos conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas, se aprueban los correspondientes precios de referencia y se revisan los precios de referencia aprobados por Orden de 13 de julio de 2000 (B.O.E 312 de 29 de diciembre de 2001).
- Real Decreto 2402/2004, de 30 de diciembre, por el que se desarrolla el artículo 104 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, para las revisiones coyunturales de precios de especialidades farmacéuticas y se adoptan medidas adicionales para la contención del gasto farmacéutico (B.O.E 315 de 31 de diciembre de 2004).

- Resolución de 15 de febrero de 2005, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, por la que se modifica el anejo del Real Decreto 2402/2004, de 30 de diciembre, por el que se desarrolla el artículo 104 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, para las revisiones coyunturales de precios de especialidades farmacéuticas y se adoptan las medidas adicionales para la contención del gasto farmacéutico (B.O.E 56, de 7 de marzo de 2005).

Sin olvidar, que independientemente de los beneficios que sin lugar a dudas, nos reportan los medicamentos en cuanto a prevención, curación o diagnóstico de una determinada enfermedad, también pueden producir efectos indeseables, que también requieren nuestro estudio y observación.

La OMS define Reacción Adversa a Medicamento (RAM), como una reacción nociva y no intencionada que se presenta con las dosis de un medicamento normalmente utilizadas en el hombre para tratamiento, prevención o diagnóstico de una patología (WHO, 1966).

Las RAM son tan antiguas como los primeros remedios utilizados en el tratamiento de las enfermedades, siendo muchos los ejemplos disponibles en la literatura desde el siglo XIX hasta la fecha. Todo ello, sin lugar a dudas ha llevado al desarrollo de la Farmacovigilancia, que se define, como el conjunto de actividades y métodos que tienen como objeto principal identificar, estudiar, valorar y prevenir los efectos de los tratamientos farmacológicos en las poblaciones o subgrupos específicos de ella (Kaufman D, 2000).

A nivel nacional estas actividades están reguladas según Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. (B.O.E. 262 de 1 de noviembre de 2007) y a nivel europeo ha tenido su marco legal en la Directiva 2001/83/CE 12, que establecía un código comunitario sobre medicamentos de uso humano, poniéndose en marcha el sistema Eudra Vigilance y actualmente en la Directiva 2004/27/CE 13, que modifica la anterior, y en la que se sustenta la Ley de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios.

Actualmente uno de los métodos más útil, sencillo y de bajo costo para desarrollar la Farmacovigilancia, es la notificación voluntaria de sospechas de reacciones adversas, siendo un tipo de estudio epidemiológico, que incluye a toda la población.

La información se recoge en un modelo o documento impreso que existe en los centros sanitarios (tarjeta amarilla) o vía on line (tarjeta amarilla electrónica) a través de una página web que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) pone a disposición de los profesionales sanitarios y de los ciudadanos (<https://www.notificaRAM.es>) con objeto de que puedan notificar directamente y de forma electrónica las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM).

Esta dirección web se incluirá de forma paulatina en las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos autorizados en España, facilitando más aun la comunicación de reacciones adversas. En ambos tipos de notificaciones se incluyen datos básicos acerca del paciente, el medicamento, y la posible reacción adversa.

Los medicamentos antipsicóticos constituyen el tratamiento de elección de la esquizofrenia, aunque también constituyen un recurso terapéutico esencial en el tratamiento de otras patologías como el trastorno bipolar, el autismo, las alteraciones de la conducta ligadas a distintas patologías que cursan con deterioro cognitivo, o algunas enfermedades como el síndrome de Gilles Tourette, la corea, u otros tipos de tics y comportamientos compulsivos de etiología diversa (Madhusoodanan S, 2014; Bot PLUS web 2.0., 2015).

En 1954 la FDA autorizó el uso de la clorpromazina (Kane JM, 2010; Young SL, 2015) y no se produjeron grandes novedades terapéuticas en este campo hasta los años 80, en esta década se introdujeron en clínica los denominados antipsicóticos de segunda generación, siendo comercializados en España a partir de 1993 (Madhusoodanan S, 2014). Tras la comercialización de estos medicamentos, el consumo de antipsicóticos así como el coste derivado del mismo se incrementó de manera acusada en España (AEMPS. Observatorio de uso de medicamentos, 2006), de tal manera, que el consumo de antipsicóticos se incrementó desde las 2,90 DDD/1.000 habitantes y día de 1992, hasta las 8,17 DDD/1.000 habitantes y día de 2006, año en el que el 70 % de los medicamentos dispensados fueron de segunda generación.

Las características sociodemográficas de Castilla y León elevan algunos de los requerimientos de respuesta del sistema de salud ante los retos de la efectividad, eficiencia, calidad y sostenibilidad, al ser la comunidad más extensa de España (94.222 km²), ocupando cerca del 20% del territorio de todo el país, con una baja densidad de población de 26,7 habitantes por km² y con una pirámide poblacional invertida, al tener el mayor porcentaje de personas mayores de todas las comunidades autónomas, 23,3% ≥ 65 años y 4,3% ≥ 85 años, superando claramente el promedio de España de 2,5. Así pues, Castilla y León es la Comunidad Autónoma con la población más dispersa, envejecida y con mayor proporción de su gasto sanitario destinado a la atención primaria; concretamente, el 17,8 % de los recursos de la Gerencia Regional de Salud, cuando la media de las Comunidades españolas es del 13,8 %. (Informe Anual del Sistema Nacional de Salud de España, 2013 – Castilla y León). En Castilla y León, el consumo de antipsicóticos se incrementó desde las 3,1 DDD/1.000 habitantes y día de 1992 hasta las 6,7 DDD/1.000 habitantes y día de 2001 (2,9 DDD/1.000 frente a 6,1 DDD/1.000 en España), lo que indica un patrón de uso muy similar entre el uso en Castilla y León y el uso global en España, sobre todo teniendo en cuenta el distinto perfil demográfico en Castilla y León que puede implicar un consumo sin estandarizar ligeramente más elevado (INE, 2015; García del Pozo J, 2003; Base de Datos de Medicamentos, 1989).

El coste de los medicamentos de segunda generación es asimismo más elevado que el derivado del consumo de los antipsicóticos clásicos, en Castilla y León el gasto en antipsicóticos se multiplicó por 14 entre 1990 y 2001, suponiendo ya durante ese año el 80% el gasto motivado por el consumo de antipsicóticos de segunda generación (Base de Datos de Medicamentos, 1989).

En los últimos años se han introducido nuevos fármacos y se han producido cambios administrativos, así como diferentes estrategias terapéuticas que permiten presuponer modificaciones en el patrón de utilización de los medicamentos antipsicóticos en Castilla y León, con su consiguiente incidencia en el gasto.

Entre los distintos factores que inciden en modificaciones en el patrón de consumo que analizaremos en el estudio cabe destacar la introducción de nuevos agentes antipsicóticos, con una eficacia similar, pero menor incidencia de efectos extrapiramidales; los nuevos medicamentos antipsicóticos usados contra la demencia, las estrategias terapéuticas y la aparición de nuevas formas farmacéuticas. En cuanto a aspectos sociales y administrativos señalaremos como circunstancias claves la obligatoriedad del visado de inspección en mayores de 75 años para la dispensación de antipsicóticos atípicos, el envejecimiento de la población, el incremento en el diagnóstico de patologías psiquiátricas, los cambios administrativos y la aparición de especialidades genéricas (Pérez, 2005; García del Pozo, 2004; Santamaría, 2002; Berbatis, 2002).

Las condiciones sociodemográficas, la elevada utilización y el posible uso inadecuado de antipsicóticos, es objeto continuo de revisiones y debates por parte, entre otros, de las autoridades reguladoras y de los proveedores de asistencia sanitaria en todo el mundo. Con el fin de atenuar este incremento constante las autoridades sanitarias españolas han llevado a cabo diversas medidas destinadas a conseguir un uso racional de los mismos y un control del gasto, siendo un objetivo del presente estudio evaluar la evolución del consumo y coste derivado de estos medicamentos en un amplio periodo de tiempo, desde 1995 hasta 2012, así como la eficacia de dichas medidas con el fin de evaluar cuales de ellas pueden ser más útiles en el futuro.

Por otro lado trataremos de establecer la influencia de estos factores en el gasto que la sociedad soporta derivado del consumo de estos medicamentos, y hasta qué punto las distintas estrategias llevadas a cabo por las administraciones responsables, así como la aparición y el fomento de las especialidades genéricas, han sido eficaces en el control del mismo.

Durante el intervalo de tiempo que ha sido objeto de estudio se ha producido un cambio sustancial en la oferta farmacológica de estos medicamentos y en el patrón de uso de los mismos, pero también se aprecian modificaciones importantes tanto económicas como demográficas y sociales en Castilla y León. Estas dos décadas han conllevado unos cambios que han podido incidir en un mayor acceso de la población al Sistema Sanitario; con modificaciones en los criterios diagnósticos, y la consiguiente aparición de psicopatologías relacionadas anteriormente subyacentes. También ha de considerarse un incremento en la prevalencia de determinadas enfermedades, motivada por los cambios en el estilo de vida y el aumento de edad media de la población, con una mayor incidencia de situaciones estresantes, mayor competitividad y menor margen para el fracaso, que implica esta nueva realidad. En Castilla y León en 2011, la incidencia de Enfermedad Mental Grave y Prolongada (EMGP) era 0,5-1%, con una estimación de 25.000 hab (Pino JM, 2011).

Para completar la revisión sobre el perfil beneficio/riesgo de estos fármacos hemos realizado dos estudios observacionales con diseño caso / no caso, para evaluar y cuantificar señales de riesgo asociado con este tipo de fármacos, primero frente a la mortalidad y segundo frente a distintos eventos cardiovasculares. Los estudios observacionales se consideran como unidad de observación y análisis colectivos humanos, siguen la misma estructura de otros diseños de investigación en cuanto a explorar relaciones de asociación y proponer o testar hipótesis de

trabajo. El objetivo principal de la notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas a medicamentos es detectar, en el menor tiempo posible, las señales de problemas relacionados con la seguridad de los medicamentos, que no han podido ser detectadas durante la realización de los ensayos clínicos debido a las limitaciones de éstos respecto a tamaño, duración y representatividad de la práctica clínica habitual.

Una señal de reacción adversa a un medicamento (RAM) es definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como “información comunicada sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, cuando dicha relación es desconocida o no está bien documentada” (Edwards IR, 2000) y al proceso de revisión de las notificaciones de sospechas de RAM para detectar problemas de seguridad se le denomina generación de señales.

En España, el Plan de Calidad para el SNS puso sobre la mesa la preocupación institucional por la seguridad del paciente. A partir de ahí, se desarrollaron jornadas, una página en Internet, otra en Facebook, un blog. En Andalucía, existe el Observatorio para la Seguridad del Paciente que tiene como una de sus estrategias la elaboración de buenas prácticas en el uso de medicamentos, abordando cuestiones importantes como la conciliación de la medicación o la prescripción electrónica. No obstante lo anterior, no hemos sido capaces de localizar un registro oficial de morbimortalidad por medicamentos de prescripción, ni parece que haya una estrategia nacional -dirigida específicamente a los medicamentos- para evitar lo que, como en Estados Unidos reconocen abiertamente, es una epidemia y un grave problema de Salud Pública.

El estudio que hemos realizado pone de manifiesto, los problemas de seguridad posiblemente asociados al uso de antipsicóticos, sobre todo, ancianos. Al ser fármacos que, se siguen utilizando ampliamente en los trastornos conductuales asociados a la demencia, a pesar de la falta de evidencia sobre su eficacia y no estar considerados el tratamiento de elección. Esto podría obedecer a causas como la presión ejercida para su prescripción, la falta de recursos para instaurar medidas no farmacológicas y la percepción de algunos médicos de que las guías están lejos de la práctica asistencial cotidiana.

Se ha descrito un aumento de mortalidad en los pacientes con esquizofrenia y otras enfermedades mentales graves, de tal modo que, sin tener en cuenta las muertes por suicidio, estos pacientes podrían vivir de 9 a 12 años menos que la población general, con una proporción de la tasa de mortalidad (MRR) de muerte natural de 7,10 [IC 95% 6,45- 7,81] (Laursen TM, 2011).

En relación con las causas que explicarían este exceso de riesgo estaría el hecho de padecer la propia enfermedad mental, de tal modo que a la esquizofrenia se le ha atribuido el 65% del exceso de mortalidad en los pacientes que la sufren (Brown S, 1997). Además se han propuesto diversas hipótesis que atribuyen el incremento de la mortalidad a un mayor riesgo en estos pacientes de padecer diversas enfermedades asociadas a la enfermedad mental: un 42,4% del incremento de la mortalidad se debería a patología respiratoria, un 38% a patología cardíaca y un 18,5% a patología neoplásica (AETS, 2009). Los resultados de otros estudios sugieren que las personas con enfermedad mental grave tienen mayor riesgo de padecer una mala función pulmonar, diabetes y obesidad (Filik R, 2006; Chafetz L, 2005; Sokal J, 2004;

Folsom DP, 2002) así como una tasa significativamente superior de bronquitis crónica y enfisema, con una prevalencia de EPOC del 22,6% (Himelhoch S, 2004); o bien que el riesgo de mortalidad por acontecimientos cardiovasculares es significativamente mayor (McDermott S, 2005) con una mayor prevalencia de arritmias, síncope e insuficiencia cardiaca (Curkendall SM, 2004).

Por otra parte, se ha señalado la importancia que pueden tener, tanto en el padecimiento de estas patologías asociadas a la enfermedad mental como en el incremento de mortalidad, los hábitos y estilos de vida poco saludables (tabaquismo, drogodependencias). Las personas que padecen enfermedad mental grave tienen muchas más probabilidades de sufrir problemas de abuso de sustancias o alcohol que la población general (Blanchard JJ, 2000), siendo la adicción a la nicotina la forma más común de abuso de sustancias en personas con esquizofrenia, con un índice tres veces más alto que la población general (75 a 90 por ciento frente a 25 a 30 por ciento) (Jones RT, 2002).

Por último, se ha propuesto también a la medicación como un factor que explicaría en parte el incremento de la mortalidad en estos pacientes, por la frecuencia y gravedad de sus reacciones adversas. Un estudio retrospectivo (del periodo 1993-1997), evaluó la relación entre mortalidad y distintos tipos de antipsicóticos, concluyendo que podría existir asociación entre muerte, por todas las causas o específica, y ciertas clases de neurolépticos, aunque dicha asociación podría deberse al fármaco en sí o a la selección de pacientes (Montout C, 2002).

Con nuestro estudio, se pretende valorar una posible asociación entre el tratamiento con antipsicóticos y la mortalidad por cualquier causa a partir de los datos recogidos por el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H). Otros objetivos adicionales serían evaluar también la posible asociación para cada grupo de antipsicóticos por separado – típicos y atípicos –, por principios activos, para las formas depot y la posible influencia de las características de los pacientes (edad y sexo).

Se conoce hace tiempo también, que los pacientes con enfermedades mentales graves presentan mayor riesgo de enfermedades cardiometabólicas, con una prevalencia de 1,5 a 2 veces más que la población general, siendo para las enfermedades cardiovasculares RR 1,71 (IC del 95%: 1,19 a 2,46) y para el accidente cerebrovascular RR 1,81 (IC del 95%: 1,42 a 2,29) (Fan Z, 2013). Este riesgo incrementado se ha atribuido en parte a la mayor presencia e intensidad de los factores de riesgo cardiovascular clásicos como el tabaquismo, el sedentarismo o la diabetes. A su vez se están identificando características de la enfermedad per sé que le aportarían un mayor riesgo al sujeto. No debería sorprendernos que en los pacientes con esquizofrenia la primera causa de mortalidad la ocupen las enfermedades cardiovasculares clásicas, sin embargo lo que ha atraído la atención en el último tiempo es el incremento en su prevalencia en este grupo de pacientes. Inclusive se ha observado que las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular en esta población de pacientes están en aumento, mientras las tasas de suicidio no presentan este comportamiento (Hansen RA, 2010; Lawrence DM, 2003).

Se postula que el aumento en la prevalencia de estas enfermedades se debería a una combinación de factores. Por un lado la población de personas con esquizofrenia presenta mayor porcentaje de individuos con los factores de riesgo tradicionales (Goff DC, 1992; Lohr JB, 1993). Por ejemplo: mientras que en la población general un 25 % es fumador, en los

pacientes con esquizofrenia esto se eleva a un 50 – 80%, así también duplican el porcentaje de obesidad, y la prevalencia de diabetes es 1,5 a 2 veces la encontrada en la población general (Isomaa B, 2001; Alexander CM, 2003). A esta situación se suma un control médico y analítico insuficiente, así como también una menor adherencia a los tratamientos propuestos. Por otro lado hay evidencia de que el estrés inducido por la patología mental tendría algún impacto sobre la progresión de los desórdenes cardiometabólicos. Y por último se está estudiando la posibilidad de que ambas patologías (esquizofrenia y enfermedad cardiovascular) compartan genética de base.

Los fármacos antipsicóticos constituyen el tratamiento más eficaz de la esquizofrenia en la actualidad. Sin embargo, tanto los antipsicóticos convencionales como los de segunda generación están asociados a problemas importantes en cuanto al riesgo cardiometabólico, observando incluso que alguno, pero no todos, de los de segunda generación son menos eficaces que el haloperidol, fenómeno que debería hacernos replantear la actual clasificación de dicho grupo (Leucht S, 2013). Entre los efectos secundarios a tener en cuenta están el aumento de peso, el aumento de los lípidos, y los trastornos del metabolismo hidrocarbonado, con el consiguiente riesgo de enfermedades metabólicas de trascendencia como la diabetes y de enfermedades cardiovasculares graves como la enfermedad coronaria (Allison DB, 1999; Meyer J, 2004; Kreyenbuhl J, 2006; Newcomer JW, 2006).

El extensivo uso de estos fármacos ha incrementado la preocupación sobre la salud cardiovascular de las poblaciones con usos crónicos de este tipo de medicación (Marder SR, 2004) y en especial en los accidentes cerebrovasculares (Mundet-Tudurí X, 2013).

Se pretende valorar una posible asociación entre el tratamiento con antipsicóticos y la prevalencia de distintos eventos cardiovasculares, entre pacientes tratados y no tratados con fármacos antipsicóticos, a partir de los datos recogidos por el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H). Otros objetivos adicionales serían evaluar también la posible asociación para cada grupo de antipsicóticos por separado – típicos y atípicos –, por principios activos y la posible influencia de las características de los pacientes (edad y sexo).

Los datos sobre el uso de antipsicóticos pueden proporcionar una perspectiva adicional a los mecanismos reguladores y los clínicos en la evaluación de las posibles consecuencias de los efectos secundarios de los medicamentos mediante la asignación del nivel de riesgo asociado con la exposición antipsicótico. Aunque los estudios de utilización de varias drogas se han realizado con diferentes objetivos, especialmente en EE.UU, para evaluar el impacto de las advertencias reglamentarias en el patrón de prescripción de antipsicóticos (Valiyeva E, 2008; Dorsey ER, 2010; Comer JS, 2011; Kales HC, 2011).

OBJETIVOS

Objetivo General

Llevar a cabo una aproximación al conocimiento del uso de los fármacos antipsicóticos en Castilla y León y en España y a su perfil de riesgo mediante la realización de un estudio de utilización y una evaluación ponderada del riesgo cardiovascular y de mortalidad asociados a estos medicamentos, durante el periodo 1995- 2012.

Objetivos Específicos

1. Analizar el consumo en la Comunidad Autónoma de Castilla y León de los diferentes subgrupos farmacológicos y principios activos antipsicóticos durante el periodo objeto de estudio; estableciendo la eficacia en Castilla y León de las distintas medidas reguladoras destinadas a contener el incremento del gasto en medicamentos.
2. Identificar los grupos y principios activos que han estado presentes en el mercado español clasificados dentro de los grupos N05A en el periodo estudiado, analizando la influencia en el consumo y en el coste de estos grupos terapéuticos de la introducción en el mercado español de nuevos fármacos (especialidades farmacéuticas genéricas) y vías de administración.
3. Analizar y cuantificar notificaciones de reacciones adversas en pacientes tratados con antipsicóticos, consideradas por mortalidad por cualquier causa así como asociadas con acontecimientos cardiovasculares, evaluando posible asociación para cada grupo de antipsicóticos por separado – típicos y atípicos –, por principios activos, para las formas depot y la posible influencia de las características de los pacientes (edad y sexo).
4. Detectar “señales” de farmacovigilancia de reacciones adversas cardiovasculares y/o mortalidad en relación con los antipsicóticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL ESTUDIO

- Tipo de estudio: hemos llevado a cabo nuestro estudio mediante dos métodos. El primero ha sido de utilización de medicamentos (EUM), para conocer la realidad del uso de estos fármacos y posteriormente un trabajo descriptivo observacional en base de datos con diseño caso- no caso.
- Unidades de Estudio: Prescripciones y notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas al tratamiento farmacológico con antipsicóticos.
- Marco de Estudio: España. Periodo obtención datos comprendido entre los años 2006-2012, para la primera parte del estudio (uso, consumo y coste de antipsicóticos), aunque el periodo de análisis comprende desde 1995-2012. Para el análisis de señales de riesgo el periodo de estudio ha sido 1995-2012.

4.2 FUENTES DE OBTENCIÓN DE DATOS

Para la realización de este trabajo se han utilizado las siguientes fuentes:

4.2.1 Fuentes de obtención de datos de Uso y Coste.

- En España se dispone de la base de datos ALHAQUEM - antes ECOM- perteneciente al Ministerio de Sanidad y Consumo (Bases de datos de medicamentos de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, 1989).

Esta base, gestionada por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y en funcionamiento desde 1981, presenta los datos de la facturación de especialidades farmacéuticas dispensadas por las Oficinas de Farmacia con cargo al Sistema Nacional de Salud, siguiendo la clasificación Anatómica Terapéutica Química (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. ATC. Structure and principles, 2013) y quedando excluidas de la misma la utilización hospitalaria, la utilización a través de seguros privados o la realizada con cargo a mutuas (MUFACE, ISFAS Y MUGEJU), así como los medicamentos sin receta o no financiados.

En el presente estudio, debido a la falta de acceso a la base de datos ALHAQUEM, analizaremos la información de todas aquellas prescripciones correspondientes al Subgrupo Terapéutico N05A "Fármacos antipsicóticos" registrados únicamente en CONCYLIA (sistema de información de farmacia en Castilla y León), entre los años 2006 y 2012, ambos inclusive, facilitados por la Junta de Castilla y León, Departamento de Farmacia en archivos Excell.

Consideramos para el análisis todas las variables, tanto cualitativas como cuantitativas, incluidas en la base de datos. Las prescripciones se encuentran agrupadas según las variables: año, clasificación ATC del subgrupo químico y principio activo. En cada registro dispondremos de los valores agregados para las variables número de envases dispensados e importe a precio de venta al público – en euros – con impuestos incluidos (PVP IVA).

La presentación de los datos obtenidos en los EUM requieren una clasificación adecuada de los medicamentos o las especialidades farmacéuticas y unos parámetros de medida cuantitativos adecuados para garantizar la calidad y comparabilidad de los mismos. Aunque existen distintas clasificaciones de medicamentos, la WHO recomienda aplicar la Clasificación ATC. En ella, los principios activos se dividen en diferentes grupos según el órgano o sistema en el que actúan, subdividiéndose consecutivamente según sus propiedades terapéuticas, farmacológicas y químicas. Se genera así una clasificación en cinco niveles, siendo el quinto nivel el correspondiente al principio activo como tal (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2013; Capellà D, 1983).

En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo estableció el compromiso de adoptar la clasificación ATC, en el Real Decreto 1663/98 de financiación selectiva de medicamentos, aprobándose definitivamente por el Real Decreto 1348/2003, que adapta la Clasificación anatómica de medicamentos al Sistema de Clasificación ATC (Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, que adapta la Clasificación Anatómica de Medicamentos al Sistema de Clasificación ATC).

Desde Enero de 2007, está vigente una actualización del Sistema ATC/DDD internacional (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index), adoptada por España al inicio del año siguiente (Orden SCO/78/2008, de 17 de enero, por la que se actualiza el Anexo I del Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, que adapta la Clasificación Anatómica de Medicamentos al Sistema de Clasificación ATC (B.O.E. del 28.01.2008).

Las denominaciones actuales – según el Sistema ATC/DDD- de los subgrupos antipsicóticos incluidos en el presente trabajo se encuentran en la Tabla 1.

- El Instituto Nacional de Estadística (INE) (<http://www.ine.es>) Cifras de población. Padrón municipal: Cifras oficiales de población desde 2006, que recoge “la población de hecho” que utilizaremos como denominador en los distintos parámetros analizados. Concretamente, se ha utilizado el dato del padrón municipal referido al 1 de Enero de cada año incluido en el estudio.

Además el Instituto Nacional de Estadística cuantifica y publica las variaciones del Índice de Precios al Consumo (IPC) y renta per cápita (RPC), parámetros necesarios para la actualización de los costes asociados al grupo de medicamentos estudiados.

- Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (WHO) de Oslo, que establece anualmente los valores de las Dosis Diarias Definidas (DDD) usadas como base en los estudios de utilización de medicamentos, con acceso on-line en http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ y con Uppsala Monitoring Centre (www.who-umc.org) (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD methodology)

Este centro recomienda aplicar el Sistema ATC/DDD, que se basa en la Clasificación ATC y en la unidad técnica internacional de medida de consumo de medicamentos, denominada Dosis Diaria Definida (DDD).

Hemos extraído del Índice ATC/DDD - dispuesto a tal efecto (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2013; Capellà D, 1983) -, los valores del código ATC, nombre del principio activo, DDD, unidades de medida de la DDD y forma de administración registrados para cada principio activo perteneciente al Subgrupo Terapéutico N05A y que esté presente en nuestro estudio.

4.2.2 Fuentes de Obtención de datos de la Oferta

Hemos analizado la información sobre los principios activos, especialidades y presentaciones de medicamentos antipsicóticos, registrados y comercializados en Castilla y León entre los años 1985-2013, ambos inclusive, obtenida a partir de:

- Catálogos de Especialidades Farmacéuticas del CGCOF (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Colegio de Farmacéuticos; 1995-2012) y Guías de Buena Práctica Clínica (1995-2012).
- Actualización durante el desarrollo del estudio a través de las bases bibliográficas: MEDLINE (acceso libre por Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>); IDIS –Iowa Drug Information System- (acceso con licencia desde el Centro de Farmacovigilancia de la Universidad de Valladolid); e Índice Médico Español (acceso en hemeroteca de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid).
- Recopilación de distintos artículos y publicaciones a través de la biblioteca del Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología (Cátedra de Farmacología y Terapéutica) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid.
- Distintas actualizaciones a través de Internet con visitas a múltiples páginas Web de organismos nacionales e internacionales, como:
 - Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.aemps.gob.es)
 - Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (www.msssi.gob.es)
 - Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (www.portalfarma.com)
 - U.S Food and Drug Administration (FDA)(www.fda.gov)
 - Centers for Disease Control and Prevention (CDC)(www.cdc.gov)

4.2.3 Fuentes de obtención de notificaciones de reacciones adversas

- Colaboración con el Centro de Estudios sobre la Seguridad de los Medicamentos (CESME) de Castilla y León, situado en la Universidad de Valladolid, que nos ha suministrado los datos registrados sobre notificaciones espontáneas y reacciones adversas a medicamentos (RAM), grado de gravedad, población afectada (origen, edad, sexo) relacionados con nuestro subgrupo terapéutico que hayan sido detectadas tras el inicio de la comercialización de dichos medicamentos. Dicha información está concedida bajo acceso con licencia desde el Centro de Farmacovigilancia de la Universidad de Valladolid, por la base de datos FEDRA® versión 2.0 (Farmacovigilancia Española, Datos Reacciones Adversas), previo permiso del SEFV-H, en formato Excell. Esta base de datos incluye todos los casos de sospechas de reacciones adversas a medicamentos notificados al SEFV-H desde 1982, comunicados por profesionales sanitarios, por la industria farmacéutica o incluso por los propios ciudadanos (desde 2013), codificados según el diccionario MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities), que se fundamenta en herramientas básicas del Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS: el diccionario WHO-ART (WHO Adverse Drug Reaction Terminology), para codificar las reacciones adversas; y la 9ª edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades CIE-9-MC/ICD-9-CM (The International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification), para codificar las indicaciones terapéuticas de los medicamentos asociados a dichas reacciones, entre otros (Manso G, 2010.)

La base de datos FEDRA® 2.0 emplea la versión en Español de dicho diccionario MedDRA, cuya traducción incluye –manteniendo el orden jerárquico- los términos de bajo nivel (LLT), los términos preferentes (Preferred term: PtRAM), los términos de alto nivel (High level term: HltRAM), y el órgano o sistema correspondiente (System Organ Class, SOC) (Lázaro E, 2008; Carvajal A, 2002). Las normas y criterios empleados por el SEFV para elegir los términos MedDRA están en consonancia con las normas establecidas ‘MedDRA Term Selection: Points to Consider’ por MSSO (Maintenance Support and Services Organization), organización encargada de la distribución y mantenimiento a nivel internacional del diccionario MedDRA (ICH, 2010).

- Utilización de las publicaciones del Boletín de Información Terapéutica de la Junta de Castilla y León y la información de los Boletines de la Tarjeta Amarilla.

4.3 MATERIAL

4.3.1 Hardware

- Portátil Multimedia: Acer Aspire 5738ZG-434 .Intel Pentium Dual Core T4300 (2, 10 GHz, FSB 800 Mhz, 1 Mb. de cache). Memoria: 4 Gb. DDR3 a 1066 Mhz. Disco Duro: 500 Gb. a 5400rpm.
- Tarjeta Gráfica: ATI Mobility Radeon HD 4570 (512 Mb.)
- Conexión a Internet de Fibra Óptica de 30 Mb de bajada y 1 Mb de subida. ONO

4.3.2 Software

- Sistema operativo Windows 7 Ultimate (64 Bits)
- Navegador Microsoft Internet Explorer versión 9, google chrome, Firefox
- Procesador de texto Microsoft Word 2013.
- Hoja de cálculo electrónica Microsoft Excel 2013.
- Software de presentaciones gráficas Microsoft Power Point 2013.
- Impresora Lexmark E323.

4.4 ANÁLISIS OFERTA Y UTILIZACIÓN

4.4.1 Oferta de antipsicóticos en Castilla y León

Cuantitativamente se analiza la evolución del número de principios activos, especialidades - diferenciando genéricos y marcas comerciales-, presentaciones y sistemas de administración para cada subgrupo químico.

Cualitativamente se analizan las inclusiones y retiradas de subgrupos químicos, principios activos, especialidades farmacéuticas, presentaciones y sistemas de administración de medicamentos antipsicóticos durante el periodo de estudio; así como la influencia de las medidas reguladoras en materia de gestión farmacéutica puestas en marcha durante estos años.

4.4.2 Utilización de antipsicóticos en Castilla y León

Para estudiar el consumo de antipsicóticos se han considerado los principios activos y medicamentos disponibles en el mercado español desde 1995 hasta 2012, ambos incluidos. Se ha calculado el consumo de cada principio activo en todos los años del periodo considerado en que ha estado presente en el mercado español. En su clasificación se han seguido las mismas directrices que para el estudio de la oferta.

La oferta de antipsicóticos en Castilla y León se ha estudiado considerando monofármacos y especialidades a dosis fijas. Por monofármacos se entienden todas aquellas especialidades o presentaciones con un solo principio activo en su composición. Por asociaciones a dosis fijas se entienden todas aquellas especialidades que contienen más de uno. Se muestra, para cada subgrupo terapéutico, el número de medicamentos autorizados cada año e igualmente se ha considerado el número de principios activos ofertados.

Cada sustancia activa químicamente diferente se ha considerado un principio activo. Los nombres genéricos utilizados son los recogidos por el CGCOF en su Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Por medicamento se ha tomado el nombre comercial autorizado en España con

Código Nacional autorizado y otorgado antes de 1999 por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios y posteriormente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Para identificar los principios activos cuyas presentaciones se debían incluir en el estudio se han utilizado dos fuentes de información: El banco de datos de la Agencia Española del medicamento y productos sanitarios (www.aemps.gob.es) y los Catálogos de Especialidades Farmacéuticas (CGCOF, 1995-2012), tanto en formato libro como en su presentación en CD-ROM bot plus, como accediendo desde Internet en la dirección web: <http://www.portalfarma.com>

Para el estudio de la oferta de antipsicóticos se determinó la composición de cada medicamento, a fin de conocer que principios activos contenían. Posteriormente se clasificaron según el grupo a que estuvieran adscritos en la Clasificación Anatómica Terapéutica de la WHO (WHO, 2013). Dado que en los cinco últimos años el Catálogo de Especialidades Farmacéuticas publicado por el CGCOF ha adoptado la clasificación ATC de la WHO, el proceso se ha uniformado enormemente.

4.4.3 Base de datos ALHAQUEM y CONCYLIA

Una de las fuentes de información utilizadas ha sido la base de datos del Ministerio de Sanidad y Consumo. Esta base, situada dentro del entorno virtual denominado ALHAQUEM, contiene información referente al consumo de especialidades farmacéuticas dispensadas por las Oficinas de Farmacia con cargo al Sistema Nacional de Salud a través de Receta Oficial del Sistema Nacional de Salud, tanto a nivel de Comunidad Autónoma como provincial. Los datos provienen del proceso informático de facturación de recetas (PE-29) y su actualización, que en un principio era anual, pero que con el desarrollo de nuevas tecnologías es ya mensual. No incluye por tanto el consumo privado o a cargo de otras entidades aseguradoras, el consumo intrahospitalario ni el consumo de medicamentos sin receta o excluidos de la financiación por el Sistema Nacional de Salud. Se estima que el 99% de la población española está protegida por la Seguridad Social por lo que esta fuente se considera habitualmente como una aproximación aceptable de la utilización real (Ministerio de Sanidad y Consumo, 1989). Esta base también proporciona el coste farmacéutico en euros corrientes de las especialidades y presentaciones solicitadas.

En el presente estudio, debido a la falta de acceso a la base de datos ALHAQUEM, analizaremos la información de todas aquellas prescripciones correspondientes al Subgrupo Terapéutico N05A "Fármacos antipsicóticos" registrados únicamente en CONCYLIA (sistema de información de farmacia en Castilla y León), entre los años 2006 y 2012, ambos inclusive, facilitados por la Junta de Castilla y León, Departamento de Farmacia en archivos Excell, por especialidad, presentación y año en ámbito autonómico. Aunque el periodo de estudio ha sido comprendido entre los años 1995 hasta 2012, solamente necesitaremos los datos a partir de 2006, debido a que ya se había realizado un estudio previo que contiene esa información (Treceño C, 2008).

Tabla 1. Código ATC, N05A. 02.06.12. www.aemps.gob.es

N Sistema Nervioso
N05 Fármacos Psicolepticos
N05A Fármacos Antipsicóticos
<i>N05AA Fenotiazinas con cadena lateral alifática</i>
N05AA01 Clorpromazina
N05AA02 Levomepromazina
<i>N05AB Fenotiazinas con estructura piperazínica</i>
N05AB02 Flufenazina
N05AB03 Perfenazina
N05AB06 Trifluoperazina
N05AB08 Tioproperazina
<i>N05AC Fenotiazinas con estructura piperidínica</i>
N05AC01 Periciazina
N05AC04 Pipotiazina
<i>N05AD Derivados de la butirofenona</i>
N05AD01 Haloperidol
N05AD08 Droperidol
<i>N05AE Derivados del indol</i>
N05AE03 Sertindole
N05AE04 Ziprasidona
<i>N05AF Derivados del tioxanteno</i>
N05AF05 Zuclopentixol
<i>N05AG Derivados de la difenilbutilpiperidina</i>
N05AG02 Pimozida
<i>N05AH Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas</i>
N05AH02 Clozapina
N05AH03 Olanzapina
N05AH04 Quetiapina
N05AH05 Asenapina
N05AH06 Clotiapina
<i>N05AL Benzamidas</i>
N05AL03 Tiaprida

N05AL05 Amisulprida
<i>N05AX Otros antipsicóticos</i>
N05AX08 Risperidona
N05AX12 Aripiprazole
N05AX13 Paliperidona

En cada especialidad a estudio, con exclusión de litio, diltiazem+amisulprida y sulpirida, se han recogido sus condiciones de prescripción y/o dispensación conforme establece el Real Decreto 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades de uso humano fabricadas industrialmente.

4.4.4 Unidades técnicas de medida

Dosis diaria definida

En los estudios de consumo los parámetros de medida pueden ser muy variados resultando difícil hacer comparaciones adecuadas. La unidad técnica internacional de cuantificación de consumo de medicamentos recomendada por el Centro Colaborador de la WHO para Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) es la Dosis Diaria Definida (DDD). Esta unidad que es independiente de las variaciones en el precio y en el contenido ponderal de las especialidades farmacéuticas del medicamento (Laporte JR, 1983; WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC/DDD methodology, 2013).

La Dosis Diaria Definida (DDD), se define como “la dosis media diaria habitual de un medicamento cuando se utiliza para su indicación principal en adultos y para una vía de administración determinada” (Tognoni G, 1993). Esta es la unidad utilizada por el Nordic Council on Medicines, posteriormente recomendada también por el Drug Utilization Research Group (Capellà D, 1983) y en la actualidad se recomienda por la WHO para los estudios de utilización de medicamentos internacionales (WHO. Introduction to Drug Utilization Research, 2003).

Se establece de forma arbitraria según las recomendaciones de las publicaciones científicas, del laboratorio fabricante y según la experiencia acumulada, pero no corresponde necesariamente con la dosis terapéutica (Martín LH, 1993; WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD methodology, 2013; Capellà D, 1983).

En el caso de estandarización de dosis de antipsicóticos, se puede aplicar el sistema DDD como herramienta confiable para la normalización de dichas dosis, debido a la existencia de correlación significativa y alto grado de coherencia entre los distintos métodos existentes, equivalentes de clorpromazina (CPZEs) y porcentajes de la dosis Formulario Nacional Británico

(BNF) (Nosè M, 2008). En el presente trabajo, los valores de DDD recomendados para los principios activos antipsicóticos a analizar, así como sus modificaciones a lo largo del periodo de estudio, se recogen en la Tabla 2.

La DDD permite realizar estudios comparativos de consumo en distintas zonas geográficas y, dentro de una misma zona, en distintos periodos de tiempo. Sin embargo, la DDD también presenta algunas limitaciones. Así por ejemplo, su valor como aproximación a la exposición de una población a medicamentos se ve limitado, ya que, no equivale a la dosis diaria prescrita y, además, no todos los fármacos prescritos o dispensados se consumen. Por otro lado, la DDD no refleja las indicaciones para las que se utilizan los medicamentos y, además, un mismo fármaco puede tener dosis diferentes para distintas indicaciones (Arnau JM, 2000).

En el caso de los antipsicóticos, estas limitaciones quedan soslayadas, ya que, la dosis diaria prescrita prácticamente no presenta disparidad con la DDD de cada principio activo (Arnau JM, 2000). A su vez, las indicaciones de la terapéutica antipsicótica, debido al carácter crónico y específico de la enfermedad, son exclusivas de ésta y no deben aplicarse a otras patologías (Capellà D, 1983).

DDD consumidas por 1000 habitantes y día (DHD)

El consumo se expresa como dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día (DDD / TID, ahora conocidos como DID a nivel internacional o DHD en nuestro país). Este parámetro proporciona una idea aproximada del volumen de población tratada diariamente con una dosis habitual de un determinado fármaco.

El número de DDD/1000 habitantes y día será igual al número de unidades vendidas (UV) por el número de formas farmacéuticas por envase (FF/E) por la cantidad de principio activo de cada forma farmacéutica (C/FF), multiplicado por 1000 habitantes y partido por la DDD del principio activo considerado por el número de habitantes del país o la zona geográfica estudiada por 365 días:

$$\text{DHD} = \frac{\text{UV} \times \text{FF/E} \times \text{C/FF} \times 1000 \text{ habitantes}}{\text{DDD} \times \text{número de habitantes} \times 365 \text{ días}}$$

Las ventajas principales de esta unidad de medida respecto a la cuantificación del consumo de medicamentos en unidades vendidas o en valor económico radica en que permite hacer comparaciones de un periodo a otro dentro de un mismo país, o comparaciones internacionales, sin que los resultados se vean afectados por los cambios de precios o presentaciones, ofreciendo, además, una idea de la población tratada.

Las DDD que se han tomado son las establecidas por la WHO (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Norwegian Institute of Public Health, 2013) y para los fármacos no incluidos en esta clasificación (tioridazina, diazepinas, oxazepinas y tiazepinas) se tomó la dosis diaria recomendada por el laboratorio titular de la autorización o fue extraída de la ficha técnica de la especialidad cuando estuviera disponible (www.agemed.es) o del correspondiente Catálogo de Especialidades farmacéuticas.

Los valores de DDD utilizados se presentan en la Tabla 2 y están referidas en mg y g., mientras que los datos de incidencia y prevalencia, respectivamente, necesarios para realizar estos cálculos se han obtenido a través del Instituto Nacional de Estadística. (INE. Cifras de población. Padrón municipal: Cifras oficiales de población desde 2006)

Tabla 2. Dosis Diarias Definidas por vías. Sistema ATC/DDD www.whooc.no/atcddd/

N Sistema Nervioso				
N05 Fármacos Psicolepticos				
N05A Fármacos Antipsicóticos				
	DDD	unidades	vía	nota
N05AA Fenotiazinas con cadena lateral alifática				
N05AA01 Clorpromazina	0.3	g	O	
	0.1	g	P	
	0.3	g	R	
N05AA02 Levomepromazina	0.3	g	O	
	0.1	g	P	
N05AB Fenotiazinas con estructura piperazínica				
N05AB02 Flufenazina	10	mg	O	
	1	mg	P	Depot
N05AB03 Perfenazina	30	mg	O	
	7	mg	P	Depot
	10	mg	P	
	16	mg	R	
N05AB06 Trifluoperazina	20	mg	O	
	8	mg	P	
	20	mg	R	
N05AB08 Tioproperazina	75	mg	O	
	20	mg	P	
N05AC Fenotiazinas con estructura piperidínica				
N05AC01 Periciazina	50	mg	O	
	20	mg	P	

N05AC04 Pipotiazina	110	mg	O	
	5	mg	P	Depot
N05AD Derivados de la butirofenona				
N05AD01 Haloperidol	8	mg	O	
	8	mg	P	
	3.3	mg	P	Depot
N05AD08 Droperidol				
N05AE Derivados del indol				
N05AE03 Sertindole	16	mg	O	
N05AE04 Ziprasidona	80	mg	O	
	40	mg	P	
N05AF Derivados del tioxanteno				
N05AF05 Zuclopentixol	30	mg	O	
	15	mg	P	Depot
	30	mg	P	
N05AG Derivados de la difenilbutilpiperidina				
N05AG02 Pimozida	4	mg	O	
N05AH Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas				
N05AH02 Clozapina	0.3	g	O	
	0.3	g	P	
N05AH03 Olanzapina	10	mg	P	Depot
	10	mg	P	
	10	mg	O	
N05AH04 Quetiapina	0.4	g	O	
N05AH05 Asenapina	20	mg	O	
N05AH06 Clotiapina	80	mg	O	
	80	mg	P	
N05AL Benzamidas				
N05AL03 Tiaprida	0.4	g	O	
N05AL05 Amisulprida	0.4	g	O	
N05AX Otros antipsicóticos				
N05AX08 Risperidona	5	mg	O	
	2.7	mg	P	Depot

N05AX12 Aripiprazole	15	mg	O	
	15	mg	P	
N05AX13 Paliperidona	6	mg	O	
	2.5	mg	P	Depot

Porcentajes de utilización

Este indicador nos permite conocer el porcentaje atribuible de uso tanto de un principio activo antipsicótico en el subgrupo químico al que pertenece, como de este último en el correspondiente subgrupo farmacológico. Realizamos el cálculo según las siguientes formulas:

$$\text{Utilización atribuible de p.a (\%)} = \frac{\text{DHD principio activo}}{\text{DHD Subgrupo químico}} \times 100$$

$$\text{Utilización atribuible de subgrupo químico (\%)} = \frac{\text{DHD subgrupo químico}}{\text{DHD subgrupo farmacológico}} \times 100$$

El análisis de utilización se ha realizado a nivel autonómico para cada año del estudio realizado.

Población total en Castilla y León

Haciendo uso de los datos de consumo, estimamos la prevalencia de la Enfermedad Mental Grave tratada con fármacos en nuestra comunidad para cada año de estudio. Para ello consideramos la fórmula que define la Estimación de Prevalencia de Enfermos-Día (EPED):

$$\text{EPED} = \frac{\text{DDDs de p.a. consumidas en un año}^*}{365 \text{ días}}$$

DDDs, dosis diarias definidas absolutas; p.a., principio activo. * referidas a una determinada población y año.

A partir de este parámetro se ha calculado la Estimación de Prevalencia, se calcula el número de personas tratadas con antipsicóticos del total de la población, a nivel autonómico y provincial, según la fórmula:

$$\text{Prevalencia Estimada (\%)} = \frac{\text{EPED}^*}{\text{Nº de habitantes}} \times 100$$

*referidos a una misma población,- autonómica y provincial – y año.

La expresión del consumo por habitante y día proporciona una idea aproximada del volumen de población tratada. En el caso de fármacos utilizados de forma continua y en una sola indicación, como es nuestro caso, se considera que el consumo expresado de esta forma parece coincidir con los datos de morbilidad (Capellà D, 1983).

Para los cálculos se han utilizado utilizado las proyecciones y estimaciones intercensales de población de hecho publicadas por el Instituto Nacional de Estadística (Tabla 3), realizándose los cálculos para la población residente para cada uno de los años considerados en el presente estudio (<http://www.ine.es>). En dicha estimación se han tenido en cuenta los flujos migratorios previstos y los observados posteriormente.

Castilla y León tiene una población de 2.546.078 habitantes en 2012, consta de nueve provincias y es la región más extensa de España y de Europa, en este sentido, como hemos explicado anteriormente podemos considerar que los datos referentes a consumo de medicamentos puede extrapolarse al global de toda España.

Tabla 3. CIFRAS POBLACIONALES EN CYL. PERIODO 2006 – 2012. INE. Cifras de población. Padrón municipal: Cifras oficiales de población desde 2006)

<i>Total</i>							
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<i>Ávila</i>	167.818	168.638	171.815	171.680	171.896	172.704	171.265
<i>Burgos</i>	363.874	365.972	373.672	375.563	374.826	375.657	374.970
<i>León</i>	498.223	497.387	500.200	500.169	499.284	497.799	494.451
<i>Palencia</i>	173.153	173.281	173.454	173.306	172.510	171.668	170.713
<i>Salamanca</i>	353.110	351.326	353.404	354.608	353.619	352.986	350.564
<i>Segovia</i>	156.598	159.322	163.899	164.854	164.268	164.169	163.701
<i>Soria</i>	93.503	93.593	94.646	95.101	95.258	95.223	94.522
<i>Valladolid</i>	519.249	521.661	529.019	532.575	533.640	534.874	534.280
<i>Zamora</i>	197.492	197.237	197.221	195.665	194.214	193.383	191.612
Castilla y León	2.523.020	2.528.417	2.557.330	2.563.521	2.559.515	2.558.463	2.546.078

Figura 1. GRAFICO CIFRAS POBLACIONALES EN CASTILLA Y LEON. PERIODO 2006-2012

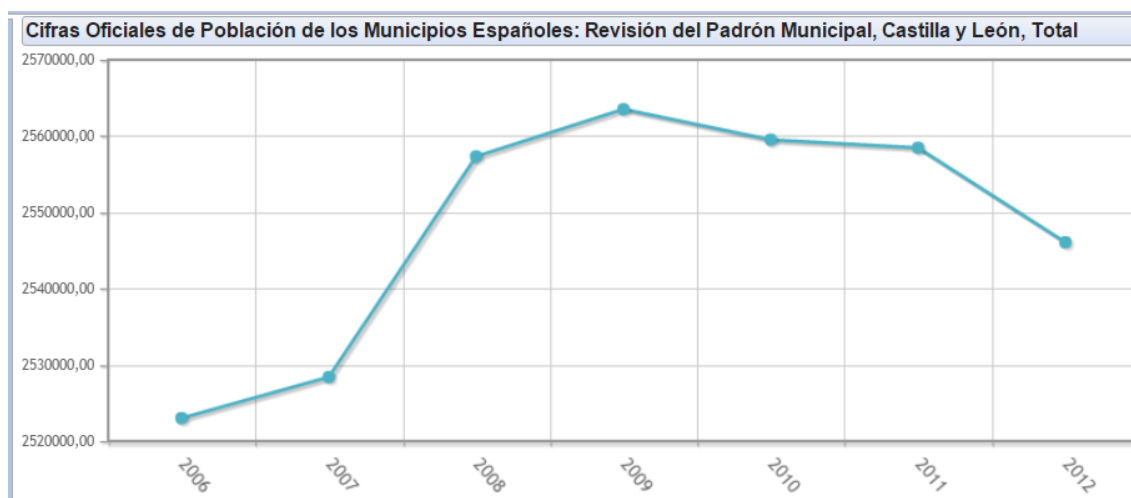


Figura 2. GRAFICO CIFRAS POBLACIONALES POR PROVINCIAS EN CASTILLA Y LEON. PERIODO 2006-2012

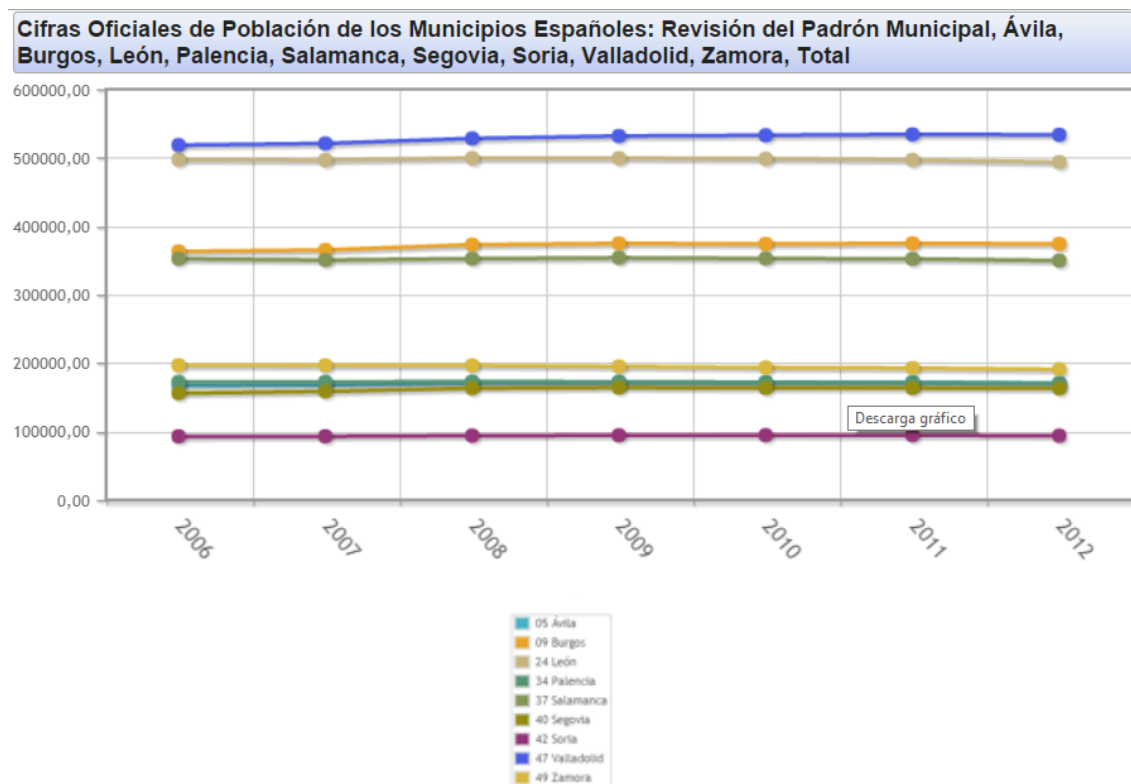
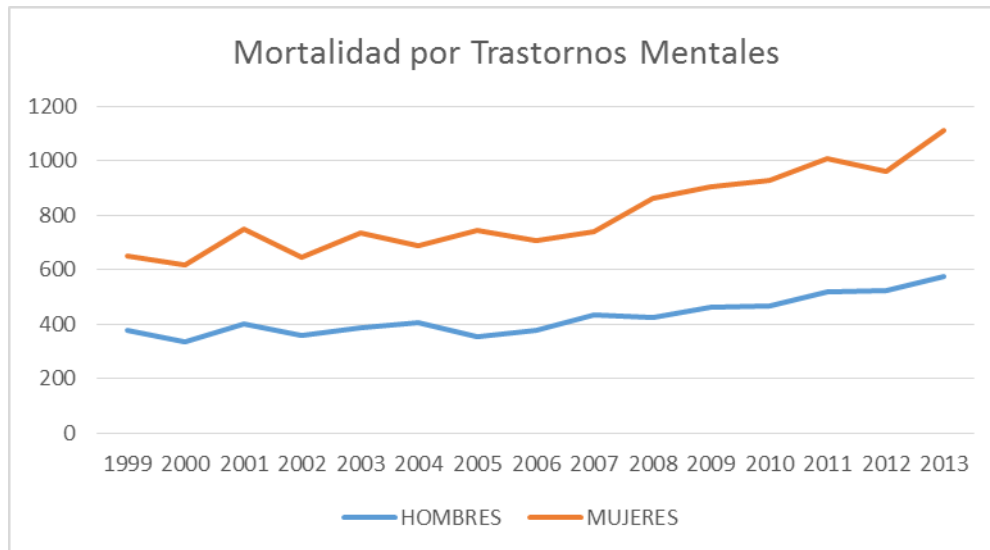


Figura 3. Mortalidad por trastornos mentales en España. INE. Defunciones por causa de muerte, trastornos mentales y del comportamiento



4.5 ANÁLISIS ECONÓMICO

El consumo de medicamentos también puede expresarse en términos de gasto, bien en moneda constante para su aplicación administrativa o bien en unidades de coste estandarizadas para su aplicación fármaco epidemiológico.

Según la unidad de medida y métodos aplicados obtendremos diferentes indicadores que nos permiten analizar las tendencias de gasto de Antipsicóticos.

4.5.1 Unidades Técnicas de medida

Coste atribuible

Para todos los antipsicóticos se han calculado y se expresan los costes totales atribuibles por cada principio activo por cada año estudiado. Asimismo, se expresan los costes totales por grupos y subgrupos terapéuticos.

Los costes se han calculado multiplicando el número de envases dispensados por el precio de cada especialidad (IVA incluido). No se trata, por tanto, del coste al Sistema de Salud, sino del coste global a la sociedad, con independencia de quien lo financie.

Al igual que se realizó con el consumo, se calculan los porcentajes de costes atribuibles por cada grupo terapéutico y año respecto al total de los mismos, con el objeto de poder reflejar la evolución en el conjunto de estos.

Coste tratamiento día (CTD)

El CTD (Coste Tratamiento Día) se puede definir como el coste a precio de venta al público con impuestos incluidos (PVP IVA) de la DDD de un determinado principio activo. Su utilización permite comparar el CTD de especialidades que tienen la misma composición o que siendo ésta diferente se utiliza en la misma indicación. Esta comparación permite establecer la eficiencia de los distintos medicamentos o especialidades de la misma o similar composición, y para los que se asume idéntica eficacia, siendo un método cuantitativo de utilidad en un Estudio de Utilización de Medicamentos. Adicionalmente permite definir la eficiencia de medicamentos con igual eficacia (Martín LH, 1993; Díaz M, 2000).

En el presente trabajo, calculamos el Coste Tratamiento Día (CTD) para cada principio activo antipsicótico a partir de valores anuales, a nivel autonómico y según la siguiente fórmula:

$$\text{CTD "PA"} = \frac{\text{Coste anual de un principio activo}}{\text{DDDs anual de un principio activo}}$$

DDD: dosis diaria definida

Este parámetro proporciona una estimación del tratamiento diario con un determinado fármaco, siempre que se trate de tratamientos crónicos como es el caso de la Esquizofrenia (Arnau JM, 2000).

Coste constante por 1000 habitantes y día (CHD)

De manera similar a estudios realizados en otros grupos de fármacos (Abasolo-Osinaga E, 2005; Machado-Alba JE, 2009), para conocer la distribución del gasto de antipsicóticos en las diferentes áreas y poder establecer comparaciones, expresamos el coste constante por 1.000 habitantes y día –CHD– de cada principio activo referido a un área geográfica determinada.

En el presente trabajo, calculamos el CHD de los diferentes principios activos antipsicóticos a partir del coste constante derivado de su dispensación a nivel autonómico para cada año de estudio (valorado en días) y según la siguiente fórmula:

$$\text{CHD (coste/1.000 hab/día)} = \frac{\text{coste constante anual de un p.a.} \times 1.000}{365 \text{ días} \times \text{nº de habitantes}}$$

Asimismo, el carácter aditivo del parámetro CHD - considerando una misma población y año-, nos permite analizar el gasto procedente de los distintos subgrupos químicos.

Evaluación económica e impacto de medidas reguladoras

El incremento del coste de la vida para un periodo dado puede distorsionar un estudio económico, ya que se compararían los costes en un momento histórico determinado con los costes de otro momento, y no se tendría en cuenta el incremento del coste de la vida. Para evitar esta situación y también para evaluar el impacto económico de las medidas reguladoras tendentes a la contención del gasto en medicamentos, se ha realizado el análisis de los costes a euros constantes correspondientes al año 2012, con la siguiente fórmula:

$$\text{Costes constantes} = \text{costes corrientes} \times \frac{\text{IPC mes final}}{\text{IPC mes inicial}}$$

Final: diciembre 2012

Inicial: diciembre de cada uno de los años del periodo 2006-2012

Se ha partido del año 2012 como base y para el cálculo de los euros constantes correspondientes al parámetro a analizar, se multiplica el valor correspondiente a los euros corrientes de cada año por el factor de corrección calculado según el Índice de Precios al Consumo (IPC) acumulado anual, según la tabla 4 y la fórmula que se expone anteriormente.

Se ha preferido actualizar los costes a 2012 con la idea de que estos ofrezcan una perspectiva más cercana a la realidad que se pretende identificar. Para más datos puede consultarse la página Web: <http://www.ine.es>

Se incluyen en la base de datos los valores del IPC- base 2011 (periodo 2006-2012) correspondientes a cada mes de Diciembre, al ser el valor final más elevado de cada año (INE. Índice de Precios de Consumo)

Tabla 4. Índice precios de consumo (IPC). Base 2011

<i>Castilla y León</i>	<i>Índice</i>						
	2006M12	2007M12	2008M12	2009M12	2010M12	2011M12	2012M12
<i>IPC</i>	90,214	94,245	95,236	95,912	98,951	101,597	104,726

4.6 ANÁLISIS NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

4.6.1 Base de datos FEDRA

En la base de datos FEDRA® versión 2.0 (Farmacovigilancia Española, Datos Reacciones Adversas), perteneciente al Sistema Español de Farmacovigilancia y previo permiso del SEFV-H, se incluyen todos los casos de sospechas de RAMs notificados al SEFV-H desde 1982, comunicados por profesionales sanitarios mediante Tarjeta Amarilla o vía on line a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia (CAFV), por la industria farmacéutica o incluso por los propios ciudadanos (desde 2013), codificados según el diccionario MedDRA. Así como los casos procedentes de las revisiones bibliográficas, de los estudios de profesionales sanitarios no comunicados por la industria farmacéutica, y de las notificaciones telemáticas transmitidas por la industria farmacéutica a una base de datos intermedia, denominada Pre-FEDRA. La información que introducen directamente los centros, bien de las tarjetas amarillas, como del seguimiento de revistas médicas españolas, y de las notificaciones que remiten los laboratorios farmacéuticos titulares de la autorización de comercialización (TAC), recogidas de los profesionales sanitarios bien de manera espontánea, bien de los estudios post-autorización (EPA) o de las publicaciones o revistas, se cargan en FEDRA®.

Posteriormente, los técnicos del SEFV-H evalúan estas notificaciones y, mediante un proceso de validación, incorporan esa información en FEDRA® versión 2.0 (Lázaro E, 2008).

El resultado de numerosas pruebas piloto desde 2002 ha servido para elaborar las instrucciones (AEMPS, 2007) necesarias para la transmisión electrónica de sospechas de RA o ICSR. La obligación de realizar electrónicamente el intercambio de informe de seguridad de un caso individual (Individual Case Safety Report, ICSR) en Farmacovigilancia se ratifica en el

nuevo Reglamento 726/2004 y en el nuevo Real Decreto 1344/2007, que sustituye al RD 711/2002. Tal como se describe en el RD 1344/2007 se concreta en el envío expeditivo (máximo en 15 días) de los ICSR con RA “graves” de los que se tenga conocimiento a través de su notificación en España.

Los profesionales sanitarios, la industria e incluso los propios ciudadanos, deben notificarlo en las tarjetas amarillas o vía on line (tarjeta amarilla electrónica) a través de una página web que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) pone a disposición (<https://www.notificaram.es>) a los CAFV correspondientes, desde los que se evalúa la información, se codifica y se carga en FEDRA®. También pueden los profesionales de la salud notificar al TAC correspondiente el medicamento sospechoso de ser la causa de la RA; el responsable de FV (del que todo TAC debe disponer) lo comunicará de forma expeditiva si son RA “graves” al CAFV correspondiente al lugar del notificador. Toda esta información se reúne, codificada adecuadamente, en FEDRA® VERSION 2.0 (ver figura 4).

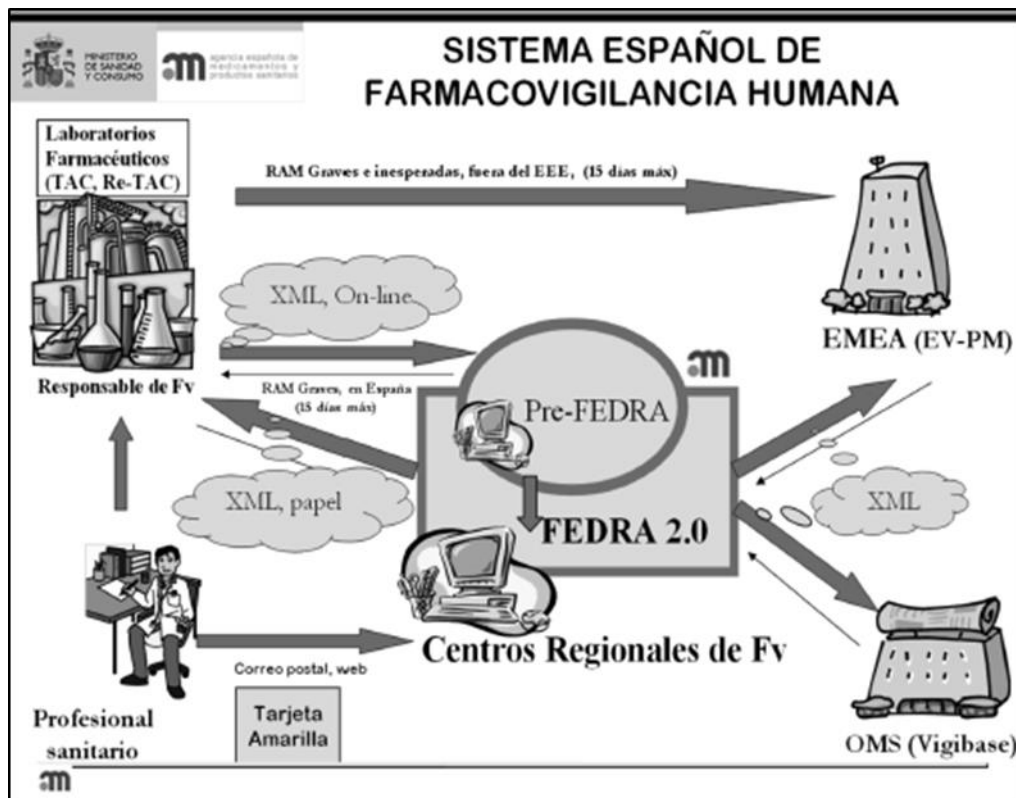


FIG 4. El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) dispone de la base de datos FEDRA® en su nueva versión 2.0, para poder servir a los distintos agentes en el cumplimiento de las recomendaciones normativas

Desde el 1 de agosto de 2007 se puso en funcionamiento la versión final de FEDRA® VERSION 2.0 y desde el 10 de junio de 2008, se están recibiendo de los TAC los ICSR en formato electrónico (por carga on-line o por transmisión en XML).

Dentro de la base FEDRA, se clasifica como notificación espontánea de sospecha de RAM a toda “observación individual no procedente de un estudio, independientemente si procede de

una publicación o si el profesional sanitario lo ha comunicado directamente al CAFV o a la industria farmacéutica (Lázaro E, 2008).

En el presente trabajo analizamos todas aquellas notificaciones espontáneas de sospechas de RAMs, tanto comunicadas por Tarjeta Amarilla (sistema de notificación espontánea, que consiste en un impreso estandarizado que recoge la información necesaria para evaluar una sospecha de reacción adversa a un fármaco (Sánchez A, 1993) como por cualquiera de las otras vías de notificación indicadas entre los años 1992- 2012, ambos inclusive en las que participasen fármacos antipsicóticos. Hemos introducido estas vías alternativas debido al aumento en su número de comunicaciones- en especial de la industria farmacéutica-, durante los años que corresponden a nuestro estudio.

Para el tratamiento de la información de sospechas de RAM, hemos respetado los “Criterios para la utilización de los datos de la Base de Datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia “SEFV/1/CT- (División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios para la utilización de los datos de la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV/1/CT)) y las “Normas para la correcta interpretación y utilización de los datos del SEFV” SEFV/2/CT (División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Normas para la utilización de los datos de la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV/2/CT))). A este respecto hemos tenido en especial consideración que, para cualquier notificación, no hay certeza de que el fármaco sospechoso haya causado la reacción adversa comunicada.

La gravedad y causalidad de las notificaciones son examinadas y evaluadas diariamente en cada Centro Regional de Farmacovigilancia. La intensidad de la reacción adversa se clasifica en cuatro categorías (Capellá D, 1983):

- Leve: no interfieren con la actividad habitual del paciente, son de corta duración, son autolimitadas y no requieren intervención del personal de la salud ni prolongación del tiempo de internamiento y en general, no se necesita la suspensión del medicamento.
- Moderada: interfieren con la actividad habitual del paciente, requiere intervención del personal de salud para una mejor solución, aumento del tiempo de estancia hospitalaria, implica la modificación del tratamiento, aunque no necesariamente la suspensión del medicamento causante de la reacción.
- Severa o Grave: constituye una amenaza para la vida del paciente, requiere hospitalización o la prolongación de la misma, la suspensión del medicamento causante de la reacción y la administración de un tratamiento específico para el manejo clínico de la reacción.
- Letal: contribuye indirecta o directamente a la causa de muerte del paciente.

En Farmacovigilancia una reacción adversa a medicamentos es denominada aceptable cuando su frecuencia y severidad son lo suficientemente compensadas por la frecuencia y magnitud del beneficio terapéutico del fármaco.

Los criterios para la evaluación de la relación causal en cada notificación, entre la administración del fármaco sospechoso y la aparición de la reacción adversa, están inspirados en el algoritmo de KARCH-LASAGNA (Karch F, 1977).

La reproducibilidad del método se asegura mediante un protocolo estandarizado cerrado, por el que se recoge la información fundamental en una serie de criterios (Capellá D, 1983; Matute P, 2003; Sánchez A, 1993):

- secuencia temporal, entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción,
- conocimiento previo de la reacción adversa,
- el efecto de la retirada del fármaco sospechoso,
- el efecto de la re exposición,
- la existencia de una causa alternativa la fármaco,
- la información adicional de factores del paciente y
- las exploraciones complementarias para establecer el diagnóstico diferencial

Los 5 primeros criterios son los que constituyen el algoritmo de KARCH-LASAGNA como tal (Karch F, 1977).

Para cada criterio se dispone de una serie de respuestas cerradas y codificadas en una escala numérica estandarizada, siendo más elevado su valor cuanto más verosímil sea el criterio. Una vez elegidos dichos valores, se aplica el Algoritmo de KARCH-LASAGNA modificado por Naranjo (Naranjo CA, 1981) siendo uno de los más frecuentemente utilizados para la evaluación de RAM. El mismo utiliza diez preguntas que pueden responderse con sí, no, se desconoce; respuestas según las cuales, se asignan puntajes, que finalmente, al sumarse, dan un resultado que se corresponde con el grado de causalidad y se genera el resultado de la evaluación.

De esta manera una RAM queda clasificada según la evaluación de causalidad en (Matute P, 2003; Sánchez A, 1993):

- Definida (valor >8): Alteraciones en las pruebas de laboratorio, con secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento. No se puede explicar por la enfermedad concurrente, ni por otros fármacos o sustancias. Respuesta a la retirada del fármaco plausible (farmacológicamente, patológicamente). El evento debe ser confirmado como definitivo farmacológica y fenomenológicamente, usando si fuera necesaria la re exposición al fármaco.
- Probable (valor 6-7): Alteraciones en las pruebas de laboratorio, con secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento. Improbable que se atribuya a la enfermedad concurrente o a otros fármacos o sustancias. Respuesta a la retirada del fármaco clínicamente razonable. No es necesaria la información de re exposición.
- Posible (valor 4-5): Alteraciones en las pruebas de laboratorio, con secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento. Puede ser explicado

también por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias. No se dispone de la información sobre la retirada del fármaco o esta es confusa.

- Condicional (valor 1-3): Alteraciones en las pruebas de laboratorio. Imprescindible obtener más datos para poder hacer una evaluación apropiada, o se precisa de mayor información o simplemente la documentación disponible está siendo sometida a revisión.
- Improbable (valor <0): Alteraciones en las pruebas de laboratorio, con secuencia temporal improbable (pero no imposible) en relación con la administración del medicamento. Puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros fármacos o sustancias.
- No clasificada: Notificación que sugiere una reacción adversa. No puede ser juzgada debido a que la información es insuficiente o contradictoria. Datos incompletos o contradictorios y que no pueden ser corregidos o verificados.

Actualmente, existen dos escalas para expresar el resultado de valoración de causalidad: la clásica del Sistema Español de Farmacovigilancia y la clasificación de la Unión Europea sobre causalidad denominada Sistema ABO. Las categorías de este sistema son asimilables a las categorías de SEFV, según lo cual la categoría A comprende “Definida o cierta” y “Probable”, la categoría B corresponde a “Posible” y la categoría O correspondiente a “Condicional”

El acceso a esta base de datos se realizó desde el Centro de Estudios sobre la Seguridad de los Medicamentos (CESME) de la Universidad de Valladolid, mediante un ordenador que dispone del protocolo de comunicaciones adecuado, a través de la red telefónica. La participación de los órganos competentes en materia de farmacovigilancia de la Comunidad de Castilla y León, se lleva a cabo a través de dicho centro, el cual recibe, analiza, codifica y registra las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos mediante las tarjetas amarillas, ya posee los permisos y las claves de acceso que permiten la conexión con la base de datos en el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (Madrid) desde un terminal remoto, actuando a estos efectos como Centro Regional de Farmacovigilancia en el ámbito territorial de Castilla y León (Portal de salud Castilla y León, 2015).

En este trabajo se ha llevado cabo un estudio observacional con diseño caso – no caso, en la base de datos FEDRA® versión 2.0, previo permiso del SEFV-H. Para nuestro estudio, se han considerado todas las notificaciones espontáneas comunicadas para el periodo correspondiente entre el 01/01/1995 y el 31/12/2012, independientemente de quien haya notificado. Los fármacos antipsicóticos se clasifican en dos grandes grupos: de primera generación, convencionales o típicos (clorpromazina, levopromazina, flufenazina, perfenazina, trifluoperazina, tioproperazina, haloperidol, droperidol, periciazina, pipotiazina, zuclopentixol, pimozida, tiaprida y amisulprida) y de segunda generación o atípicos (risperidona, aripiprazol, paliperidona, clotiapina, clozapina, olanzapina, quetiapina, asenapina, sertindol y ziprasidona).

La base de datos se facilita en 1 hoja de cálculo (formato.xls) donde se recogen las notificaciones de sospechas de RA relacionadas con Antipsicóticos correspondientes a cada año en estudio, considerando como referencia para la búsqueda la fecha de inicio de la RA (campo obligatorio). La hoja de cálculo presenta las pestañas “pacientes”, “notificaciones”, “fuentes primarias”, “emisores”, “RAM” y “fármacos”.

Según nuestras observaciones, cada caso queda identificado inequívocamente por la combinación de las variables “numero de notificación” y “año. Las operaciones más relevantes realizadas en la base de datos, a efectos de interpretación, han sido:

- Incluir el Código ATC en sus niveles para cada principio activo o producto notificado, considerando como referencia la especialidad farmacéutica registrada en aquellos casos donde fuese necesario.
- Identificar las variables recogidas en cada pestaña. Para identificar los acrónimos con los que se nombran las variables, así como la codificación aplicada en sus correspondientes categorías, se utiliza el Manual del usuario FEDRA 2.0 (Lázaro E, 2008).
- En el caso de la codificación de las reacciones adversas y las indicaciones terapéuticas de los medicamentos asociados a dichas reacciones se mantiene la terminología del diccionario MedDRA (Carvajal A, 2002; ICH, 2010), codificándose en: términos de alto nivel (HItRAM), órganos o sistemas afectados (SOC), y términos de bajo nivel (LLT) para la indicación terapéutica.
- Reestructurar en un único registro la información de las diversas fuentes primarias, RAM y fármacos notificados en cada caso. En el proceso se mantiene el orden de registro, especialmente importante en las reacciones adversas y fármacos al ser reflejo de su gravedad y grado de sospecha, respectivamente. Para ello, se generan grupos de variables identificadas según dicho orden. Así, por ejemplo, una notificación con 3 fármacos (presentada en 3 registros) queda reestructurada en un único registro con las variables fármaco 1, fármaco 2 y fármaco 3.
- Fundir en un archivo “definitivo” la información original con registro único por caso (“pacientes”, “Notificaciones”) y la información reestructurada (“fuentes primarias”, “RAM” y “Fármacos”) mediante su identificación por número de notificación y año. Se obtiene así una base de datos con una única entrada para cada caso notificado en la que está registrada toda la información disponible.

Nuestro criterio de consulta fue buscar en estas bases de datos, cuatro datos fundamentales, que nos ayudaran a cuantificar el riesgo en una tabla 2x2:

- Número de tarjetas amarillas de la **asociación** fármaco antipsicótico- reacción (a)
- Número de tarjetas amarillas del **fármaco antipsicótico** (a+b)
- Número de tarjetas amarillas de la **reacción** desde la fecha de comercialización del fármaco antipsicótico (a+c)
- Número de tarjetas amarillas desde la fecha de comercialización (a+b+c+d)

4.6.2 ANÁLISIS CUANTITATIVO DE NOTIFICACIONES ESPONTÁNEAS DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Se han propuesto diferentes análisis estadísticos de la información de las bases de datos de notificaciones de sospechas de RAM. En general, son métodos cuantitativos de detección de señales basados en procedimientos matemáticos para buscar en las bases de datos desproporcionalidades estadísticas e identificar una posible señal. Existen diversas definiciones de “señal”, pero se centran en la “información notificada sobre una posible relación causal entre un evento adverso y un fármaco, siendo previamente la relación desconocida o incompletamente documentada.”

La WHO define una “señal” como la información sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un fármaco, siendo la relación indeterminada o incompletamente documentada previamente. Por lo general, es necesario tener más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del evento y la calidad de la información. Una señal es una hipótesis junto con datos y argumentos, y es importante tener en cuenta que una señal no sólo es algo incierto, sino también de naturaleza preliminar.

Similar a la vigente en la Unión Europea, que se puede consultar en el Real Decreto legislativo español, Real Decreto 577/2013, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. “Señal”: Información en farmacovigilancia procedente de una o varias fuentes que sugiere una posible nueva asociación causal o un nuevo aspecto de una asociación conocida entre un medicamento y un acontecimiento o agrupación de acontecimientos adversos, que se juzga suficientemente verosímil como para justificar acciones encaminadas a su verificación.

Como resultado, estos procedimientos ofrecen unos estimadores que tienen como única función alertar, y que no implican necesariamente una relación causal.

Estos estimadores indican la probabilidad de que una asociación fármaco-reacción sea una señal y permiten priorizar aquellas asociaciones que merezcan una evaluación cuidadosa y en profundidad (Almenoff JS, 2007).

El Comité de Seguridad de Medicamentos del Reino Unido, utiliza como estimador de desproporcionalidad la relación entre las proporciones de notificación (proportional reporting ratio (PRR) = $[a / [a+b]] / [c / [c+d]]$), y consideran que una asociación es una señal cuando el PRR es > 2 , la $\chi^2 > 4$ y el número de notificaciones con la asociación es > 3 (Evans SJ, 2001).

En Holanda, utilizan como estimador la odds ratio de notificación (reporting odds ratio (ROR) = $[axd] / [cxb]$) y consideran que se encuentran ante una señal cuando el límite inferior del intervalo de confianza al 95% de la ROR es superior a 1 (Van Puijenbroek EP, 2002).

La EMA ha publicado también, una Guía para aplicar procedimientos cuantitativos para la detección de señales con la base de datos Eudravigilance, en cuyo módulo de análisis ha incorporado el PRR como medida de desproporcionalidad en la actual versión 7. (Eudravigilance Expert Working Group. Guideline on the use of statistical signal detection methods in the Eudravigilance Data Analysis System. 2006)

En nuestro estudio, para el cálculo de la desproporcionalidad entre los antipsicóticos y el desenlace mortal, se han utilizado los estimadores PRR, ROR y χ_2 . Para ello se han considerado casos aquellas notificaciones en las que el desenlace de alguna de las reacciones notificadas fuese la muerte del paciente, expuestos serán aquellas notificaciones que contenían alguno de los principios activos seleccionados, independientemente de que estos hubiesen sido considerados sospechosos o no de haber causado la reacción y controles serán las notificaciones de reacciones adversas a cualquier medicamento, antipsicótico o no, sin desenlace mortal.

Sobre la base de estos hechos y considerando el escenario clínico, los siguientes criterios / parámetros (con umbrales relevantes) se definieron para analizar los datos de farmacovigilancia:

1. Número de casos de muerte (al menos 3 casos);
2. Significativo Ratio de Información Probabilidades, ROR (es decir, límite inferior del IC del 95% > 1 y al menos 3 casos) de muerte (Van Puijenbroek EP, 2002);
3. Estimador de desproporcionalidad PRR fuese mayor o igual a dos (Evans SJ, 2001);
4. Chi cuadrado (χ_2) mayor o igual a cuatro y $P < 0.005$.

Uniendo estos cuatro indicadores hemos establecido un criterio de desproporcionalidad más restrictivo y riguroso de lo que es habitual, por tanto, si se utilizan sólo unos u otros criterios por separado. Con el fin de analizar los datos de utilización de medicamentos en una perspectiva de salud pública, los siguientes grupos fueron creados para señales caracterizados en términos de fuerza, en base a la consistencia de los criterios antes mencionados:

- A. Los antipsicóticos con muy fuerte señal de mortalidad (es decir, la coherencia entre todos los criterios): todos los criterios superan los umbrales pertinentes;
- B. Los antipsicóticos con una señal moderada de mortalidad (es decir, la mayoría de los criterios se cumplen): al menos 3 de cada 4 criterios superan los umbrales pertinentes;
- C. Los antipsicóticos con señal débil de mortalidad (es decir, la mayoría de los criterios no se cumplen): solamente 2 (o menos) de los 4 criterios superan los umbrales pertinentes;

Para el cálculo de la desproporcionalidad entre los antipsicóticos y los eventos cardiovasculares, también se han utilizado los estimadores PRR, ROR y χ_2 . Para ello se han considerado casos aquellas notificaciones en las que las reacciones notificadas fuesen

arritmias, torsade de pointes, accidente cerebrovascular, cardiopatías o muerte súbita del paciente, identificados usando Standardised MedDRA Queries (SMQs), es decir, agrupaciones de términos MedDRA, normalmente establecido a un nivel preferido que se refieren a una condición médica definida o área de interés. Este estudio se basa en MedDRA versión 14.1, utilizándose para nuestro estudio los siguientes términos SMQs: sobre arritmia cardíaca (SMQ) [20000050], Torsade de pointes/ prolongación del intervalo QT (SMQ) [20000001], muerte súbita (SMQ) [20000150], hemorragias del sistema nervioso central y enfermedades cerebrovasculares (SMQ) [20000061], cardiopatía isquémica (SMQ) [20000043]. Se han considerado expuestas aquellas notificaciones que contenían alguno de los principios activos seleccionados, independientemente de que estos hubiesen sido considerados sospechosos o no de haber causado la reacción cardiovascular y controles serán aquellas notificaciones en las que las reacciones adversas notificadas no sean las reacciones cardiovasculares seleccionadas.

En resumen, se recogió una amplia gama de eventos clínicos: 1) TdP, incluyendo prolongación del intervalo QT, 2) Accidente cerebrovascular (ACV), incluyendo hemorrágicos o no 3) Arritmia ventricular (AV), incluyendo bradiarritmias y taquiarritmias, 4) Cardiopatía Isquémica (CI), incluyendo infarto de miocardio y 5) muerte súbita cardíaca (MS), incluyendo la repentina.

Sobre la base de este enfoque anterior, en el presente estudio, estos eventos clínicos se combinaron la siguiente manera: (a) los informes de TdP se analizaron con anomalías QT, ya que están fuertemente entrelazados con un alto grado de riesgo atribuible a los medicamentos (TdP es una llamada evento médico designado, es decir, un evento raro y serio con alto componente atribuible a las drogas (Poluzzi E ,2013; Hochberg AM, 2009); (b) Los informes AV se analizaron por separado con los eventos de MS, ya que no se correlacionan estrictamente con TdP y llevan un grado reducido de riesgo atribuible a las drogas (Raschi E, 2013).

Sobre la base de estos hechos y considerando el escenario clínico en el que dichos eventos cardiovasculares generalmente, los siguientes criterios / parámetros (con relevante umbrales) se definieron para analizar los datos de farmacovigilancia:

1. Número de casos de anomalías para TdP / CI / AV/ ACV/ MS (al menos 3 casos para evento cardiovascular);
2. Significativo Ratio de Información Probabilidades, ROR (es decir, límite inferior del IC del 95% > 1 y al menos 3 casos) (Van Puijenbroek EP, 20002), de TdP / anomalías QT/ AV/ ACV/ MS, ajustado por factores de confusión en el estrato sin drogas en la lista por Arizona CERT (modificadores del efecto) (Poluzzi E ,2013);
3. Estimador de desproporcionalidad PRR (proportional reporting ratio) fuese mayor o igual a dos (Evans SJ, 2001);
4. Chi cuadrado (χ^2) mayor o igual a cuatro y $P < 0.005$

Uniando estos cuatro indicadores hemos establecido un criterio de desproporcionalidad más restrictivo y riguroso de lo que es habitual, por tanto, si se utilizan sólo unos u otros criterios por separado. Con el fin de analizar los datos de utilización de medicamentos en una perspectiva de salud pública, los siguientes grupos fueron creados para señales caracterizados en términos de fuerza, en base a la consistencia de los criterios antes mencionados:

- A. Los antipsicóticos con muy fuerte señal cardiovascular (es decir, la coherencia entre todos los criterios): todos los criterios superan los umbrales pertinentes;
- B. Los antipsicóticos con una señal moderada cardiovascular (es decir, la mayoría de los criterios se cumplen): al menos 3 de cada 4 criterios superan los umbrales pertinentes;
- C. Los antipsicóticos con señal débil cardiovascular (es decir, la mayoría de los criterios no se cumplen): solamente 2 (o menos) de los 4 criterios superan los umbrales pertinentes;

4.6.3 UNIDADES TECNICAS DE MEDIDA

ASOCIACION DEL RIESGO

Chi Cuadrado

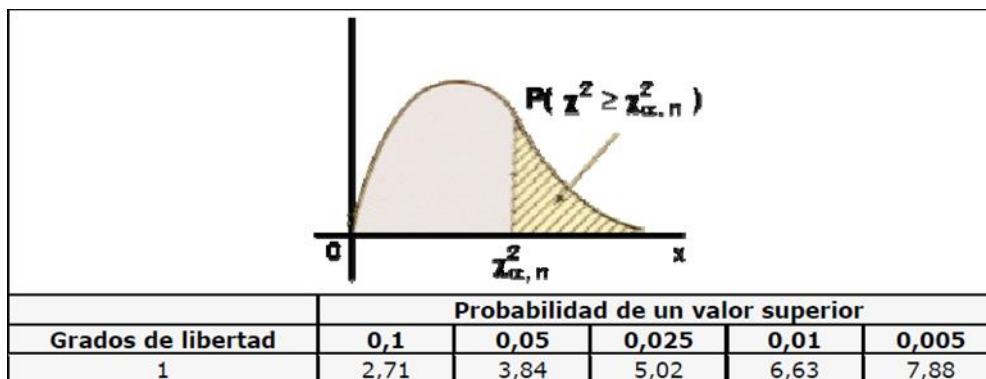
La existencia de asociación entre variables se hace utilizando el test de Chi cuadrado (χ^2) de Mantel - Haenszel, con su correspondiente corrección de continuidad de Yates si fuera el caso. La corrección de continuidad de Yates se usa en el caso de tablas de contingencia en las que se encuentran celdas con bajo número de observaciones, como es nuestro caso.

A la vista de este resultado, lo que tenemos que hacer ahora es plantear un contraste de hipótesis entre la hipótesis nula (H_0 : No hay asociación entre las variables) y la hipótesis alternativa (H_1 : Sí hay asociación entre las variables). Bajo la hipótesis nula de independencia, se sabe que los valores del estadístico χ^2 se distribuyen según una distribución conocida denominada ji-cuadrado, que depende de un parámetro llamado "grados de libertad" (g.l.).

Para el caso de una tabla de contingencia entre dos variables dicotómicas (Tabla 2x2), como ocurre en este estudio, los g.l. son 1 y la expresión del estadístico χ^2 puede simplificarse y obtenerse como:

$$\chi^2 = \frac{n(ad - bc)^2}{(a + b)(c + d)(a + c)(b + d)}$$

TABLA 5. DISTRIBUCION DE CHI CUADRADO



Habitualmente en todo caso, la hipótesis de asociación suele haber sido comprobada previamente al desarrollo del protocolo.

CUANTIFICACION DEL RIESGO

Odds Ratio

Cálculo de la tasa de exposición. El primer cálculo a desarrollar es el de las tasas de exposición entre los sujetos casos y los controles, de acuerdo al siguiente planteamiento:

TABLA 6. Esquema básico de información en un estudio de casos y controles

Variable independiente	Variable dependiente		
	Presente	Ausente	
			TOTAL
Presente	a	b	F1 (a+b)
Ausente	c	d	F2 (c+d)
Total	C1 (a+c)	C2 (b+d)	N

Fuente: Elaboración propia con los datos de

$$\text{Tasa Exposición en casos} = \frac{a}{C_1} * 100 \text{ o bien } = \frac{a}{(a+b)}$$

$$\text{Tasa Exposición en controles} = \frac{b}{C_2} * 100$$

$$\text{o bien } = \frac{b}{(b+d)}$$

La valoración estadística de las tasas de exposición encontradas puede efectuarse mediante la aplicación de un test de comparación de proporciones, la que determinará si la diferencia existente puede o no ser explicada por el azar (H0) o por la presencia de la variable independiente en estudio (H1) (Manso G, 2010).

PROPORTIONAL REPORTING RATIO, PRR

Este es un método que mide la proporción de notificaciones en la base de datos que contienen una combinación particular de fármaco-evento, y compara esta proporción con la de las notificaciones con el mismo evento pero con el resto de fármacos, en la misma base de datos. Si la PRR para una combinación de fármaco-evento particular (RAM) es significativamente alta, y no es una reacción reconocida, puede representar una señal (Evans SJ, 2001).

$$PRR = a / (a+b) // c / (c+d)$$

En este estadístico de desproporcionalidad, la hipótesis nula es que la proporción de notificaciones que contienen la RAM de una enfermedad concreta es la misma, independientemente de si contienen el fármaco en estudio o no. En este caso el valor de PRR sería 1.

Así, si el PRR es superior a la unidad, y si el límite inferior del IC95% es superior a 1, significa que la proporción de notificaciones que contienen juntos el fármaco y una RAM de una patología es mayor de la esperada, en base al número de notificaciones de esa RAM con otros fármacos que existen en ese momento en la base de datos.

REPORTING ODDS RATIO, ROR

Existe otro método cuantitativo muy similar al PRR, que es el ROR (Reporting Odds Ratio) (Van Puijenbroek EP, 2003), en este otro planteamiento estadístico, la hipótesis nula se describe de forma similar, como la razón entre las posibilidades de que una notificación cualquiera contenga una reacción RAM determinada y de que no la contenga es la misma independientemente de que contenga o no el fármaco determinado. De forma similar a lo descrito con el PRR, si el valor del ROR es superior a la unidad y el límite inferior del intervalo de confianza al 95% de probabilidades es superior a la unidad, significa que la probabilidad de que una notificación contenga juntos un fármaco y una RAM determinados es mayor de la esperada en base al número de notificaciones de la reacción determinada con otros fármacos.

$$ROR = (axd) / (cxb)$$

Donde a/b es la razón entre la probabilidad de que una notificación del fármaco F contenga la reacción R y la probabilidad de que no la contenga, y donde c/d es la razón entre la probabilidad de que una notificación de cualquier otro fármaco contenga la reacción R y la probabilidad de que no la contenga.

Estrictamente hablando el odds ratio indica la magnitud de asociación entre exposición y outcome (en otras palabras, el riesgo de haber estado expuesto dada la enfermedad). Esta interpretación es compleja y difícil de entender, por lo que se permite su interpretación considerando el riesgo asociado o no a la exposición. Como el odds ratio es un buen estimador del riesgo relativo (calculado en estudios prospectivos), se utiliza esta propiedad para facilitar la comprensión del indicador. Si el cociente calculado determina un valor de 1, esto significa que no hay asociación entre las variables analizadas (la exposición positiva o negativa no hace diferencia respecto al riesgo de enfermar). Un valor mayor que 1 indica una mayor frecuencia de exposición de la variable independiente entre los enfermos (casos). Por tanto, el factor actúa asociándose con un mayor riesgo de enfermar. Finalmente, si el valor del OR calculado es inferior a 1, esto indica mayor frecuencia de exposición entre los sujetos sanos (controles). En este caso, la presencia del factor se asocia reduce el riesgo de enfermar (actuando como un factor de protección). La valoración estadística de las asociaciones encontradas debe realizarse mediante el cálculo de los correspondientes intervalos de confianza. De acuerdo con esto, la interpretación final del OR queda dada por el siguiente esquema:

TABLA 7. Interpretación del valor de odds ratio

Valor odds ratio	Intervalo de confianza		Tipo de asociación
	Inferior	Superior	
1			No evidencia de asociación
Mayor de 1	>1	>1	Significativa, riesgo
Mayor de 1	< 1	> 1	No significativa
Menor de 1	< de 1	< de 1	Significativa, protección
Menor de 1	< de 1	> de 1	No significativa

Fuente:elaboración propia

Para el cálculo del intervalo de confianza se recurre a diferentes métodos. Uno de los más utilizados es el Woolf que utiliza la siguiente fórmula;

$$IC OR = (Ln OR) \pm Z \sqrt{a+1/b+1/c+1/d}$$

RESULTADOS

En el presente apartado se ofrecen todos los resultados del trabajo realizado a través de figuras y tablas. Dichos resultados se han dividido en apartados que se corresponden con los objetivos del estudio:

1. Estudio datos oferta de antipsicóticos en Castilla y León, 2006-2012.
2. Estudio datos consumo de antipsicóticos en Castilla y León, 2006-2012.
3. Estudio datos coste de antipsicóticos en Castilla y León, 2006-2012.
4. Análisis de señales de riesgo entre antipsicóticos y mortalidad en España, 1995-2012.
5. Análisis de señales de riesgo entre antipsicóticos y reacciones cardiovasculares en España, 1995-2012.

5.1 DATOS OFERTA DE ANTIPSICÓTICOS EN CASTILLA Y LEÓN, 2006-2012.

Datos adaptados de los catálogos de Especialidades Farmacéuticas, 2006-2012 (CGCOF. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. 2006-2012).

Tendremos en cuenta que en nuestro estudio se han excluido, el subgrupo químico N05AN (litio) y dentro del subgrupo químico N05AL, se ha excluido a sulpirida y sulpirida+diazepam, al no considerarse indicados en el tratamiento de la enfermedad a estudio.

5.1.1 Número de principios activos, genéricos, especialidades y presentaciones de fármacos antipsicóticos presentes en la oferta. Subgrupos Químicos.

SUBGRUPO QUÍMICO	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
principios activos	2	2	2	2	2	2	2
N05AA genéricos	0	0	0	0	0	0	0
especialidades	2	2	2	2	2	2	2
presentaciones	8	8	8	8	8	8	8
principios activos	3	4	3	3	3	2	3
N05AB genéricos	0	0	0	0	0	0	0
especialidades	3	4	3	3	3	2	3
presentaciones	7	8	7	7	7	4	6
principios activos	2	2	2	2	2	2	2
N05AC genéricos	0	0	0	0	0	0	0
especialidades	2	2	2	2	2	2	2
presentaciones	4	4	4	4	4	4	4

	principios activos	1	1	1	1	2	2	2
N05AD	genéricos	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	3	3	3	2	3	3	3
	presentaciones	8	7	8	7	8	8	9
	principios activos	1	2	2	2	2	2	2
N05AE	genéricos	0	0	0	0	0	0	4
	especialidades	2	3	3	3	2	2	2
	presentaciones	8	13	13	11	9	9	26
	principios activos	1	1	1	1	1	1	1
N05AF	genéricos	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	2	1	1	1	1	1	1
	presentaciones	14	7	7	7	7	7	7
	principios activos	1	1	1	1	1	1	1
N05AG	genéricos	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	2	2	2	2	2	2	2
	presentaciones	3	3	3	3	3	3	3
	principios activos	3	3	3	3	3	4	4
N05AH	genéricos	0	0	0	8	15	19	13
	especialidades	4	4	4	5	5	7	6
	presentaciones	14	15	15	50	73	89	101
	principios activos	3	3	3	3	3	3	4
N05AL	genéricos	0	1	1	4	5	7	5
	especialidades	9	9	9	9	9	9	9
	presentaciones	22	25	25	32	35	41	32
	principios activos	3	3	3	4	4	4	4
N05AX	genéricos	14	31	32	37	30	28	30
	especialidades	11	20	22	22	21	22	13
	presentaciones	68	271	298	307	247	251	170

Se observa en este periodo por oferta de principios activos que los subgrupos N05AA, N05AC, N05AF, N05AG se mantienen. Otros aumentan como N05AD, N05AE, N05AH, N05AL y N05AX y otros disminuyen como N05AB.

En el caso de especialidades farmacéuticas genéricas (EFG), su oferta tiende al alza en los subgrupos N05AX (comercializado en primer lugar), N05AL, N05AH y N05AE (comercializado en último lugar). El resto de subgrupos (N05AA, N05AB, N05AC, N05AD, N05AF, N05AG) no tienen comercializadas EFG.

En el caso de especialidades su oferta solo aumenta en el grupo N05AH y en el grupo N05AX, aunque en este caso en el año 2012 descendió su oferta casi a valores del año 2006. Se mantiene en los subgrupos N05AA, N05AC, N05AD, N05AG, N05AL y en el caso de N05AB fluctúa, para al final mantenerse. Descenderá el número de especialidades en N05AE y N05AF.

En el caso de presentaciones comercializadas su oferta se aumentará en los subgrupos N05AB, N05AD, N05AE, N05AH, N05AL y N05AX, se mantiene en N05AA, N05AC, N05AG y disminuirá solamente en N05AF.

5.1.2 Número de principios activos, genéricos, especialidades y presentaciones de fármacos antipsicóticos presentes en la oferta. Principios activos.

PRINCIPIO ACTIVO		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Clorpromazina	genéricos	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	1	1	1	1	1	1	1
	N05AA presentaciones	4	4	4	4	4	4	4
Levomepromazina	genéricos	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	1	1	1	1	1	1	1
	presentaciones	4	4	4	4	4	4	4
Flufenazina	genéricos	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	1	1	1	1	1	1	1
	presentaciones	2	2	2	2	2	2	2
perfenazina	genéricos	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	1	1	1	1	1	1	1
	N05AB presentaciones	2	1	1	1	1	1	1
trifluoperazina	genéricos	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	1	1	1	1	1	1	1
	presentaciones	3	3	3	3	3	3	3
tioproperazina	genéricos	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	0	1	0	0	0	0	0
	presentaciones	0	1	0	0	0	0	0
periciazina	genéricos	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	1	1	1	1	1	1	1
	N05AC presentaciones	3	3	3	3	3	3	3
pipotiazina	genéricos	0	0	0	0	0	0	0

	especialidades	1	1	1	1	1	1	1
	presentaciones	1	1	1	1	1	1	1
haloperidol								
	genéricos	0	1	0	0	0	0	0
	especialidades	3	3	3	2	2	2	2
N05AD	presentaciones	8	7	8	7	7	7	7
droperidol								
	genéricos	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	0	0	0	0	1	1	1
	presentaciones	0	0	0	0	1	1	1
sertindol								
	genéricos	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	0	1	1	1	1	1	1
N05AE	presentaciones	0	5	5	4	4	4	4
ziprasidona								
	genéricos	0	0	0	0	0	0	4
	especialidades	2	2	2	2	1	1	1
	presentaciones	8	8	8	7	5	5	22
zuclopentixol								
N05AF	genéricos	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	2	1	1	1	1	1	1
	presentaciones	14	7	7	7	7	7	7
pimozida								
N05AG	genéricos	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	2	2	2	2	2	2	2
	presentaciones	3	3	3	3	3	3	3
clozapina								
	genéricos	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	1	1	1	1	1	1	1
	presentaciones	2	2	2	2	2	2	2
olanzapina								
	genéricos	0	0	0	0	1	0	6
	especialidades	2	2	2	2	2	3	2
N05AH	presentaciones	8	9	9	9	11	14	57
quetiapina								
	genéricos	0	0	0	8	14	19	7
	especialidades	1	1	1	2	2	2	2
	presentaciones	4	4	4	40	52	85	108
asenapina								
	genéricos	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	0	0	0	0	0	0	1
	presentaciones	0	0	0	0	0	0	2

RESULTADOS

tiaprida	genéricos	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	1	1	1	1	1	1	1
	N05AL presentaciones	3	3	3	3	3	3	3
amisulprida	genéricos	0	1	1	4	5	7	5
	especialidades	1	1	1	1	1	1	1
	presentaciones	4	7	7	14	17	20	17
risperidona	genéricos	14	31	32	37	30	28	30
	especialidades	9	13	15	12	11	11	11
	presentaciones	61	264	291	297	237	240	160
aripirazol	genéricos	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	1	1	1	1	1	1	1
	N05AX presentaciones	6	6	6	6	6	7	6
paliperidona	genéricos	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	0	0	0	1	1	1	1
	presentaciones	0	0	0	3	3	3	3
clotiapina	genéricos	0	0	0	0	0	0	0
	especialidades	1	1	1	1	1	1	1
	presentaciones	1	1	1	1	1	1	1

En el caso de la oferta por principios activos se observa que la oferta de genéricos aumenta en el caso de ziprasidona, olanzapina, quetiapina, amisulprida y risperidona. El resto de principios activos no tendrán comercializada ninguna EFG.

La oferta de especialidades aumenta en el caso de droperidol, sertindol, quetiapina y risperidona, en este último caso la tendencia es a la baja. Disminuye en haloperidol y ziprasidona. Desaparece la especialidad que contenía tioproperazina y en cambio aparecen dos especialidades nuevas, una con paliperidona y otra con asenapina. El resto de principios activos se mantienen.

La oferta de presentaciones aumenta en el caso de ziprasidona, olanzapina, quetiapina, risperidona y amisulprida. Disminuirá en el caso de perfenazina, sertindol y zuclopentixol. Aunque la tendencia de la mayoría es mantenerse.

5.2 DATOS CONSUMO DE ANTIPSICOTICOS EN CASTILLA Y LEÓN, 2006-2012

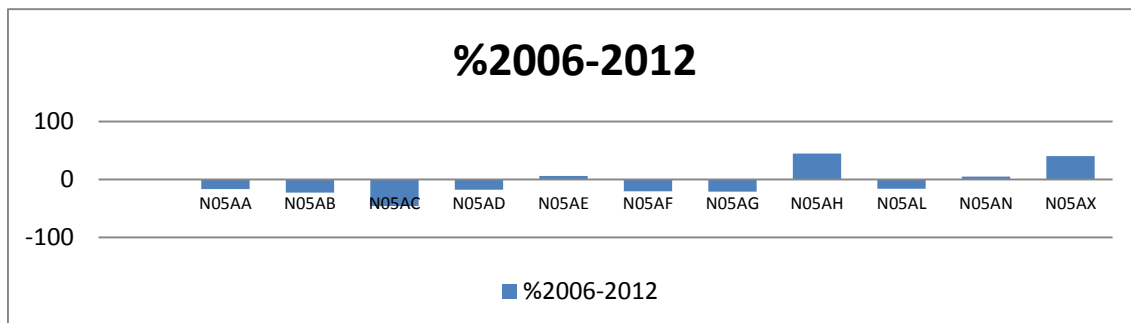
5.2.1. Número de envases de antipsicóticos dispensados (miles de envases).

AÑO	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	%2006-2012	TOTAL
CASTILLA- LEÓN	664.014	680.448	703.704	717.340	733.632	741.835	709.757	6,89	495.0730

El número de envases aumenta progresivamente hasta 2011, en el 2012 hay un descenso. Aunque el promedio es positivo.

5.2.2. Utilización de antipsicóticos medida en Dosis Diaria Definidas por 1.000 habitantes y día (DHD). Subgrupos Químicos.

N05A	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	TOTAL	%2006-2012
N05AA	0,17479	0,1714	0,1704	0,1621	0,1517	0,1547	0,1459	1,1313	-16,49
N05AB	0,40751	0,3828	0,3738	0,3605	0,3362	0,3444	0,3156	2,5210	-22,55
N05AC	0,18842	0,1797	0,1616	0,1499	0,1313	0,1213	0,1021	1,0346	-45,79
N05AD	0,75705	0,7295	0,7040	0,6757	0,6599	0,6462	0,6228	4,7953	-17,73
N05AE	0,25744	0,2791	0,2915	0,2999	0,3336	0,3019	0,2732	2,0368	6,14
N05AF	0,24150	0,2298	0,2350	0,2178	0,2086	0,2041	0,1915	1,5286	-20,67
N05AG	0,08435	0,0794	0,0717	0,0704	0,0682	0,0676	0,0666	0,5084	-21,02
N05AH	3,56177	3,8350	4,1249	4,3903	4,6767	5,0331	5,1596	30,781	44,86
N05AL	1,54016	1,5576	1,5542	1,5125	1,4572	1,4047	1,2896	10,316	-16,26
N05AN	0,82270	0,9119	0,9450	0,9370	0,9344	0,8983	0,8630	6,3125	4,9
N05AX	3,07275	3,40042	3,6888	3,9879	3,9009	4,1050	4,3139	26,469	40,24



Todos tienen valores negativos excepto cuatro grupos que son N05AE y N05AN con unos valores muy pequeños y con unos valores muy elevados N05AH y N05AX.

5.2.3. Utilización de antipsicóticos medida en Dosis Diaria Definidas por 1.000 habitantes y día (DHD). Principios activos.

PRINCIPIO ACTIVO	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	TOTAL	%2006-2012
CLORPROMAZINA	0,0364	0,033	0,031	0,028	0,025	0,024	0,023	0,204	-36,05
LEVOMEPRIMAZINA	0,1383	0,137	0,139	0,133	0,125	0,13	0,122	0,927	-11,32
FLUFENAZINA	0,3634	0,35	0,343	0,334	0,316	0,326	0,298	2,333	-17,77
PERFENAZINA	0,0195	0,02	0,017	0,016	0,018	0,017	0,016	0,127	-14,18
TRIFLUOPERAZINA	0,0244	0,012	0,012	0,009	0,001	0		0,059	-99,98
TIOPROPERAZINA									
PERICIAZINA	0,1344	0,129	0,132	0,125	0,107	0,098	0,094	0,823	-29,66
PIPOTIAZINA	0,0539	0,049	0,029	0,024	0,023	0,022	0,007	0,21	-85,95
HALOPERIDOL	0,757	0,729	0,704	0,675	0,659	0,646	0,622	4,795	-17,73
SERTINDOL		0	0,001	0,001	0,001	0	0	0,006	-0,2
ZIPRASIDONA	0,2574	0,278	0,29	0,298	0,331	0,301	0,272	2,03	5,9
ZUCLOPENTIXOL	0,2415	0,229	0,235	0,217	0,208	0,204	0,191	1,528	-20,67
PIMOZIDA	0,0843	0,079	0,071	0,07	0,068	0,067	0,066	0,508	-21,02
CLOZAPINA	0,1352	0,152	0,163	0,178	0,188	0,201	0,223	1,243	65,23
OLANZAPINA	2,2657	2,331	2,399	2,436	2,452	2,567	2,538	16,99	12,06
QUETIAPINA	1,0564	1,248	1,46	1,678	1,932	2,147	2,201	11,72	108,4
ASENAPINA						0,005	0,079	0,085	1.238,98
CLOTIAPINA	0,1043	0,103	0,101	0,096	0,103	0,111	0,116	0,735	11,62
TIAPRIDA	0,1528	0,158	0,183	0,203	0,221	0,239	0,229	1,387	50,15
AMISULPRIDA	0,3399	0,403	0,414	0,41	0,395	0,371	0,335	2,671	-1,44
RISPERIDONA	2,8006	3,003	3,176	3,091	2,789	2,776	2,448	20,08	-12,57
ARIPIRAZOL	0,272	0,396	0,465	0,516	0,606	0,731	0,773	3,761	184,3
PALIPERIDONA			0,047	0,379	0,504	0,596	1,091	2,619	2.212,45
TOTAL GENERAL	11,10	11,75	12,32	12,76	12,85	13,28	13,34	87,43	

Todos los valores son negativos, excepto para ziprasidona, clozapina, olanzapina, quetiapina, clotiapina, tiaprida, con valores medios y aripiprazol, paliperidona y asenapina con valores muy elevados.

5.2.4. Utilización atribuible de Principio activo de antipsicóticos (porcentajes de utilización).

<i>PRINCIPIO ACTIVO</i>	<i>2006</i>	<i>2007</i>	<i>2008</i>	<i>2009</i>	<i>2010</i>	<i>2011</i>	<i>2012</i>
<i>CLORPROMAZINA</i>	0,33	0,29	0,25	0,22	0,21	0,18	0,17
<i>LEVOMEPRIMAZINA</i>	1,24	1,17	1,13	1,05	0,98	0,98	0,92
<i>FLUFENAZINA</i>	3,27	2,98	2,78	2,62	2,46	2,46	2,24
<i>PERFENAZINA</i>	0,18	0,17	0,14	0,13	0,14	0,13	0,12
<i>TRIFLUOPERAZINA</i>	0,22	0,1	0,1	0,07	0,01	0	0
<i>TIOPROPERAZINA</i>	0	0	0	0	0	0	0
<i>PERICIAZINA</i>	1,21	1,1	1,07	0,99	0,84	0,52	0,71
<i>PIPOTIAZINA</i>	0,48	0,42	0,24	0,19	0,18	0,17	0,06
<i>HALOPERIDOL</i>	6,81	6,2	5,71	5,29	5,13	4,86	4,67
<i>SERTINDOL</i>	0	0,005	0,01	0,01	0,013	0,006	0,005
<i>ZIPRASIDONA</i>	2,32	2,37	2,36	2,34	2,58	2,27	2,04
<i>ZUCLOPENTIXOL</i>	2,17	1,95	1,91	1,71	1,62	1,54	1,43
<i>PIMOZIDA</i>	0,76	0,67	0,58	0,55	0,53	0,51	0,5
<i>CLOZAPINA</i>	1,22	2,14	1,33	1,4	1,47	1,52	1,67
<i>OLANZAPINA</i>	20,4	19,83	19,48	19,09	19,07	19,33	19,03
<i>QUETIAPINA</i>	9,51	10,62	11,85	13,15	15,26	16,16	16,5
<i>ASENAPINA</i>	0	0	0	0	0	0,04	0,6
<i>CLOTIAPINA</i>	0,94	0,88	0,82	0,75	0,8	0,84	0,87
<i>TIAPRIDA</i>	1,38	1,35	1,47	1,59	1,72	1,8	1,72
<i>AMISULPRIDA</i>	3,06	3,43	3,37	3,22	3,08	2,8	2,51
<i>RISPERIDONA</i>	25,21	25,55	25,78	24,22	21,7	20,91	18,35
<i>ARIPIPRAZOL</i>	2,45	3,37	3,78	4,05	4,71	5,5	5,8
<i>PALIPERIDONA</i>	0	0	0,38	2,97	3,93	4,49	8,18

Todos los principios activos van disminuyendo su porcentaje de utilización, excepto clozapina, quetiapina, asenapina, tiaprida, aripiprazol y paliperidona.

5.2.5. Prevalencia Estimada de Esquizofrenia tratada farmacológicamente en Castilla y León.

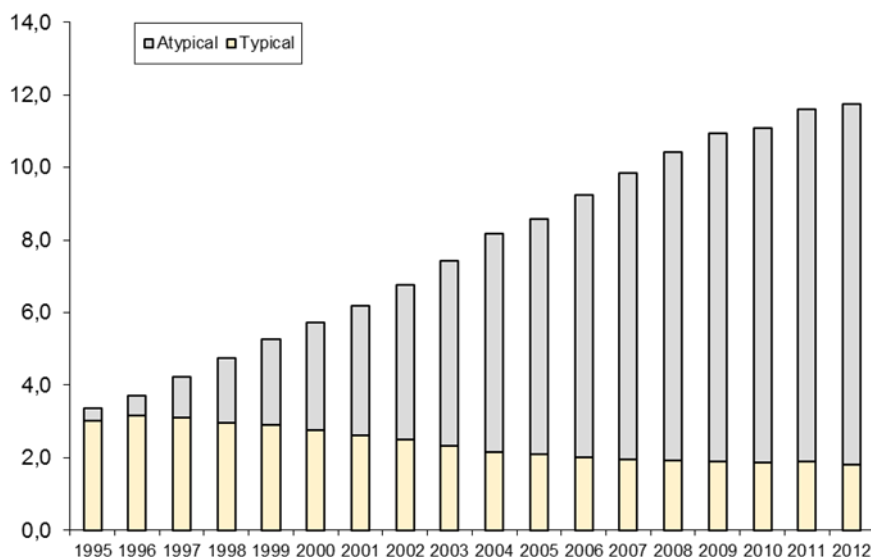
<i>AÑO</i>	<i>DDDS</i>	<i>EPED</i>	<i>PREVALENCIA ESTIMADA</i>
<i>2006</i>	10043776,23	27517,19515	1,11085076
<i>2007</i>	10669037,37	29230,23936	1,17571551
<i>2008</i>	11251597,77	30826,29525	1,23213510
<i>2009</i>	11696673,62	32045,68116	1,27644321
<i>2010</i>	11729914,10	32136,75097	1,28590262
<i>2011</i>	12078221,24	33091,01710	1,32819906
<i>2012</i>	12076065,35	33085,11055	1,33443863

Observamos como la prevalencia de la esquizofrenia tratada farmacológicamente va aumentando desde el comienzo de nuestro estudio.

En conclusión, durante el periodo de tiempo que se ha considerado (2006-2012), y agrupándolo con los resultados obtenidos de otro estudio parecido que se realizó para el periodo 1995-2006 y del cual tenemos los datos (Treceño C, 2008), se puede observar que el consumo de antipsicóticos en Castilla y León ha experimentado un crecimiento de un 250 %, ha pasado de 3,3 DDD/1.000 habitantes y día a 11,7 DDD/1.000 habitantes y día. Respecto al consumo por medicamentos, en 2012 el medicamento más prescrito es olanzapina, aunque durante la mayor parte de esos 17 años fue risperidona, observamos que quetiapina y risperidona mantienen consumos elevados y destaca el drástico incremento en el uso de paliperidona. En 2012 el haloperidol es sólo el sexto antipsicótico más consumido (figura 2).

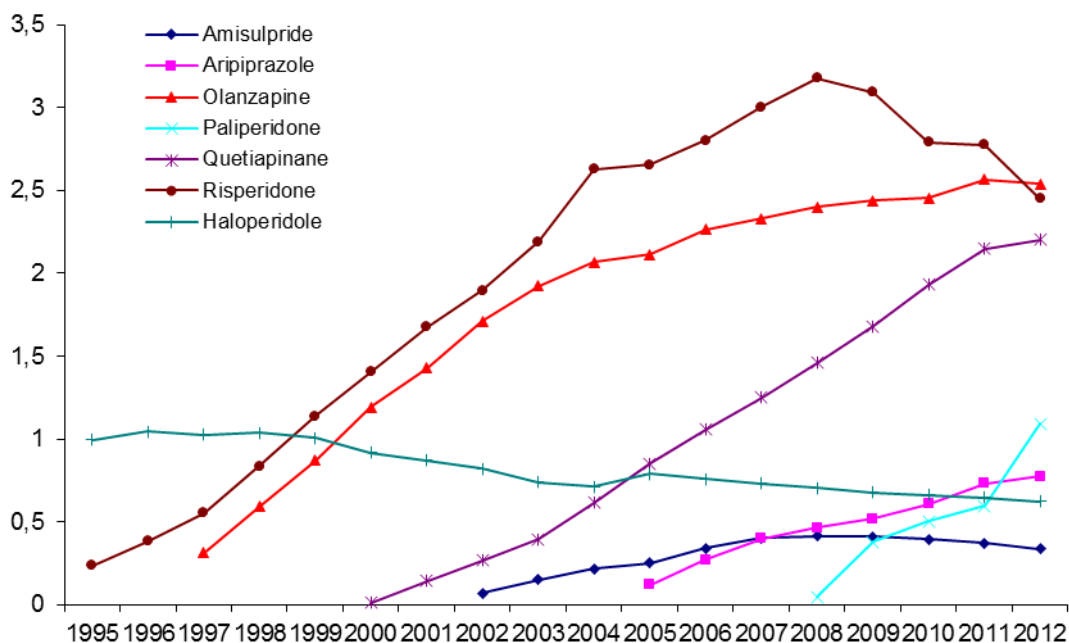
Entre 1995 y 2012, el consumo de medicamentos antipsicóticos de primera generación se redujo de manera paulatina desde las 3.0 DDD/1.000 hasta las 1,8 DDD/1.000. En el mismo periodo de tiempo, el número de prescripciones de antipsicóticos atípicos o de segunda generación se incrementó considerablemente desde las 0,3 DDD/1.000 hasta las 9,9 DDD/1.000. (Figura 1).

Figura 1. Consumo de antipsicóticos en Castilla y León, 1995-2012. (España)



La risperidona y la olanzapina experimentan un incremento drástico en su consumo hasta 2005 que se atenúa ligeramente aunque un año después recupera la tendencia y vuelve a incrementarse (Figura 2). El consumo de risperidona experimenta un cambio de tendencia drástico en 2008 coincidiendo con la comercialización de la paliperidona, después de 14 años de incremento constante comienza a disminuir.

Figura 2. Medicamentos antipsicoticos más consumidos (DHD) en Castilla y León, 1995-2012. (España)



5.3. DATOS COSTE DE ANTIPSICOTICOS EN CASTILLA Y LEÓN, 2006-2012

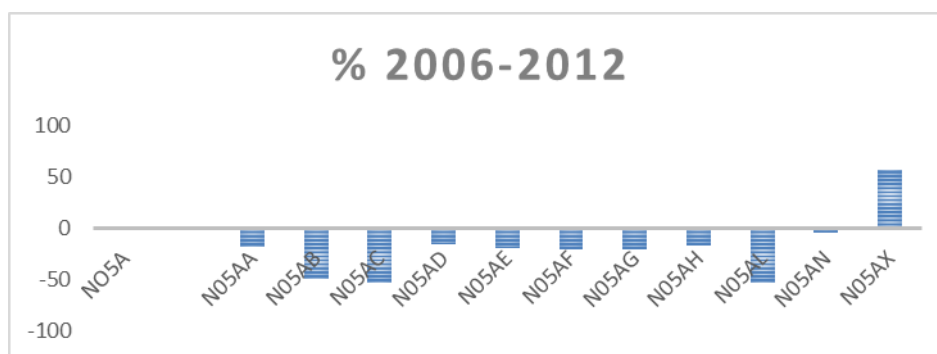
5.3.1. Coste de antipsicoticos, expresado en millones de euros constantes.

NOSA	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	% 2006-2012
COSTE EUROS CONSTANTES (MILLONES)	32,08	34,17	36,38	38,08	39,8	39,08	36,5	13,78

A partir del 2011 el coste comienza a disminuir aunque el balance de coste sigue siendo positivo.

5.3.2. Coste constante de antipsicóticos por 1.000 habitantes y día (CHD). Subgrupos químicos.

N05A	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	% 2006-2012
N05AA	0,1016	0,09950	0,09776	0,09466	0,08908	0,09065	0,08332	-18
N05AB	0,0428	0,03304	0,03219	0,03162	0,02410	0,02332	0,02168	-49,34
N05AC	0,0280	0,02639	0,02221	0,02012	0,01815	0,01700	0,01311	-53,22
N05AD	0,1727	0,16971	0,16273	0,15690	0,15504	0,15277	0,14598	-15,47
N05AE	1,1468	1,21322	1,24284	1,27612	1,39438	1,23985	1,12366	-20,02
N05AF	0,1542	0,14545	0,14984	0,13866	0,13062	0,12831	0,12268	-20,46
N05AG	0,0213	0,01974	0,01794	0,01776	0,01723	0,01717	0,01696	-20,66
N05AH	16,012	16,9826	18,2209	18,4075	18,5960	16,7561	13,1942	-17,6
N05AL	1,9387	2,12171	1,84989	1,61551	1,50359	1,17126	0,90374	-53,38
N05AN	0,1064	0,10715	0,11103	0,11010	0,10979	0,10554	0,10140	-4,71
N05AX	15,752	16,7389	17,9273	19,6928	21,5919	23,2728	24,6037	56,2



Observamos en nuestros resultados como el grupo N05AX es el único que tiene un balance positivo y muy elevado a diferencia del resto.

5. 3.3 Coste constante de antipsicóticos por 1.000 habitantes y día (CHD). Principios activos.

PRINCIPIO ACTIVO	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	%2006-2012
CLOPRIMAZINA	0,0108	0,0101	0,0095	0,0089	0,0080	0,0075	0,0082	-24,28
LEVOMEPRIMAZINA	0,0907	0,0893	0,0881	0,0857	0,0810	0,0830	0,0751	-17,25
FLUFENAZINA	0,0237	0,0226	0,0221	0,0214	0,0200	0,0206	0,0191	-19,44
PERFENAZINA	0,0029	0,0030	0,0026	0,0025	0,0028	0,0026	0,0025	-14,38
TRIFLUOPERAZINA	0,0160	0,0072	0,0073	0,0076	0,0012	0,0000		-99,96
TIOPROPERAZINA	0,0000							0,00
PERICIAZINA	0,0167	0,0160	0,0161	0,0151	0,0133	0,0123	0,0115	-31,28
PIPOTIAZINA	0,0112	0,0103	0,0060	0,0049	0,0048	0,0046	0,0015	-86,03
HALOPERIDOL	0,1727	0,1697	0,1627	0,1569	0,1550	0,1527	0,1459	-14,89
SERTINDOL		0,0040	0,0075	0,0111	0,0108	0,0058	0,0045	14,33
ZIPRASIDONA	1,1468	1,2092	1,2352	1,2649	1,3835	1,2340	1,1190	-2,42
ZUCLOPENTIXOL	0,1542	0,1454	0,1498	0,1386	0,1306	0,1283	0,1226	-20,46
PIMOZIDA	0,0213	0,0197	0,0179	0,0177	0,0172	0,0171	0,0169	-20,66
CLOZAPINA	0,2416	0,2702	0,2907	0,3174	0,3354	0,3546	0,2756	14,08
OLANZAPINA	10,698	10,741	11,006	11,118	11,101	9,0661	4,9048	-54,15
QUETIAPINA	5,0571	5,9556	6,9094	6,9573	7,1445	7,2761	7,4253	46,83
ASENAPINA						0,0431	0,5715	1.224,7
CLOTIAPINA	0,0151	0,0149	0,0146	0,0139	0,0149	0,0160	0,0168	11,46
TIAPRIDA	0,0801	0,0822	0,0957	0,1062	0,1156	0,1249	0,1199	49,65
AMISULPRIDA	1,2030	1,4183	1,1564	0,9433	0,8509	0,5866	0,4759	-60,43
RISPERIDONA	13,884	13,870	14,284	14,025	14,648	14,852	10,626	-23,46
ARIPIPRAZOL	1,8678	2,8681	3,3881	3,7507	4,4854	5,4500	5,8227	211,74
PALIPERIDONA			0,2550	1,9164	2,4581	2,9707	8,1540	3.096,5

Todos tienen valores negativos, excepto sertindol, clozapina, tiaprida y aripiprazol con valores positivos pero no muy elevados, mientras que asenapina y paliperidona tienen un coste muy elevado.

5.3.4 Coste atribuible de antipsicóticos (porcentaje de coste). Subgrupos químicos

N05A	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
N05AA	0,28641	0,264240	0,245417	0,227761	0,204174	0,210951	0,206593
N05AB	0,12065	0,087742	0,080824	0,076090	0,055247	0,054282	0,053766
N05AC	0,07899	0,070085	0,055780	0,048431	0,041621	0,039560	0,032507
N05AD	0,48680	0,450692	0,408532	0,377509	0,355363	0,355490	0,361960
N05AE	3,23251	3,221740	3,119994	3,070417	3,195934	2,885069	2,786143
N05AF	0,43478	0,386256	0,376173	0,333630	0,299387	0,298579	0,304188
N05AG	0,06027	0,052423	0,045052	0,042742	0,039501	0,039956	0,042067
N05AH	45,1345	45,09748	45,74132	44,28951	42,62212	38,99052	32,71531
N05AL	5,46464	5,634222	4,643923	3,886993	3,446243	2,725467	2,240844
N05AN	0,29994	0,284563	0,278747	0,264907	0,251640	0,245602	0,251431
N05AX	44,40040	44,45054	45,00422	47,38200	49,48875	54,15451	61,00518

Todos presentan una disminución excepto el subgrupo N05AX que aumenta progresivamente cada año.

5.3.5 Coste atribuible de antipsicóticos (porcentaje de coste). Principios activos

PRINCIPIO ACTIVO	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
CLORPROMAZINA	0,03055	0,02695	0,02400	0,02151	0,01849	0,01766	0,02035
LEVOMEPRIMAZINA	0,25585	0,23728	0,22140	0,20624	0,18567	0,19328	0,18623
FLUFENAZINA	0,06701	0,06020	0,05554	0,05159	0,04604	0,04807	0,04749
PERFENAZINA	0,00832	0,00815	0,00673	0,00614	0,00642	0,00619	0,00627
TRIFLUOPERAZINA	0,04530	0,01938	0,01855	0,01835	0,00278		
TIOPROPERAZINA							
PERICIAZINA	0,04734	0,04262	0,04047	0,03643	0,03053	0,02876	0,02861
PIPOTIAZINA	0,03165	0,02746	0,01530	0,01200	0,01108	0,01079	0,00389
HALOPERIDOL	0,48680	0,45069	0,40853	0,37750	0,35536	0,35549	0,36196
SERTINDOL		0,01063	0,01901	0,02690	0,02482	0,0135	0,01135
ZIPRASIDONA	3,23251	3,21110	3,10098	3,04351	3,17110	2,87152	2,77479
ZUCLOPENTIXOL	0,43478	0,38625	0,37617	0,33363	0,29938	0,29857	0,30418
PIMOZIDA	0,06027	0,05242	0,04505	0,04274	0,03950	0,03995	0,04206
CLOZAPINA	0,68101	0,71761	0,72992	0,76390	0,76887	0,82514	0,68339
OLANZAPINA	30,1563	28,5250	27,6294	26,7523	25,4438	21,0963	12,1615
QUETIAPINA	14,2545	15,8151	17,3452	16,7396	16,3752	16,9312	18,4113
ASENAPINA						0,10039	1,41726
CLOTIAPINA	0,04260	0,03960	0,03674	0,03358	0,03415	0,03738	0,04176
TIAPRIDA	0,22600	0,21982	0,24036	0,25567	0,26497	0,29075	0,29751
AMISULPRIDA	3,39098	3,76637	2,90321	2,26971	1,95045	1,36510	1,18023
RISPERIDONA	39,1356	36,8342	35,8584	33,7463	33,5740	34,5598	26,3496
ARIPIPRAZOL	5,26479	7,61633	8,50545	9,02458	10,2806	12,6819	14,4374
PALIPERIDONA			0,64036	4,61106	5,63406	6,91273	20,2180

Porcentaje con balance positivo en el coste en clozapina, quetiapina, asenapina, tiaprida y muy elevado en aripiprazol y paliperidona. El resto presentan un porcentaje a la baja.

5.3.6 Media Ponderada del Coste tratamiento día (MP-CTD) de antipsicóticos. Subgrupos químicos.

CTD	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	% 2006-2012
N05AA	0,95358	0,94886	0,93917	0,95409	0,95486	0,94861	0,96453	1,05
N05AB	1,47637	0,82232	0,79735	1,01244	1,28537	1,30596	0,21484	-85,45
N05AC	0,33297	0,33069	0,32897	0,32727	0,33038	0,33189	0,32904	-1,18
N05AD	0,22812	0,23263	0,23114	0,23219	0,23494	0,23640	0,23437	2,74
N05AE	4,45456	10,4346	10,6159	10,6743	10,5639	10,9811	11,2184	151,84
N05AF	0,63869	0,63285	0,63756	0,63654	0,62599	0,62854	0,64034	0,26
N05AG	0,25349	0,24844	0,25025	0,25233	0,25261	0,25365	0,25465	0,46
N05AH	11,4398	11,2989	11,2389	10,6294	10,1450	16,1283	13,9025	21,53
N05AL	5,977878	5,949058	5,222232	4,726040	4,577101	3,77499	3,12048	-47,8
N05AN	0,129343	0,117506	0,117500	0,117495	0,117495	0,11749	0,11749	-9,16
N05AX	11,8219	11,8491	17,1827	16,8482	17,5199	17,778	19,33	63,5

Los costes de tratamiento más elevados serán con los subgrupos N05AE, N05AX y N05AH.

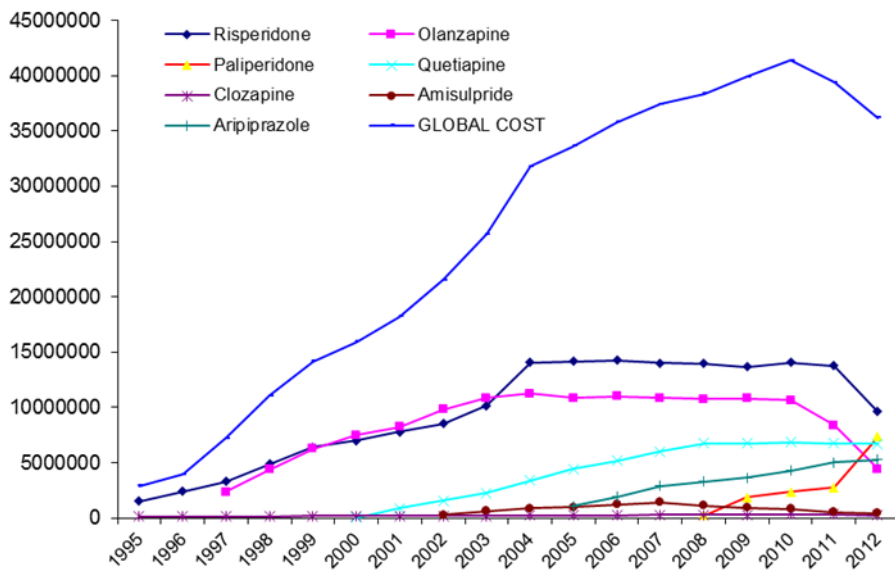
5.3.7 Coste Tratamiento día (CTD) de antipsicóticos. Valores máximo y mínimo según subgrupo químico y año.

CTD	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	% 2006-2012
CLORPROMAZINA	0,2975	0,2994	0,3049	0,3115	0,3107	0,3118	0,352	18,4
LEVOMEPRIMAZINA	0,6559	0,6494	0,6342	0,6425	0,6441	0,6367	0,612	-6,681
FLUFENAZINA	0,0654	0,0646	0,0644	0,0641	0,0634	0,0632	0,064	-2,022
PERFENAZINA	0,1511	0,1507	0,1507	0,1507	0,1507	0,1507	0,150	-0,235
TRIFLUOPERAZINA	0,6561	0,6068	0,5821	0,7974	1,0711	1,092		66,418
TIOPROPERAZINA	0,6036							
PERICIAZINA	0,1249	0,12369	0,12197	0,12027	0,12338	0,12489	0,122	-2,300
PIPOTIAZINA	0,2080	0,207	0,207	0,207	0,207	0,207	0,207	-0,508
HALOPERIDOL	0,2281	0,2326	0,2311	0,2321	0,2349	0,2364	0,234	2,7374
SERTINDOL		6,0922	6,3621	6,4323	6,3954	6,8830	7,113	16,757
ZIPRASIDONA	4,4545	4,3424	4,2538	4,2420	4,1684	4,0981	4,105	-7,841
ZUCLOPENTIXOL	0,6386	0,6328	0,6375	0,6365	0,6259	0,6285	0,640	0,2584
PIMOZIDA	0,2534	0,2484	0,2502	0,2523	0,2526	0,2536	0,254	0,4563
CLOZAPINA	1,7860	1,7767	1,7768	1,7765	1,7766	1,7567	1,233	-30,95
OLANZAPINA	4,7219	4,6076	4,5863	4,5630	4,5265	3,5313	1,931	-59,08
QUETIAPINA	4,7868	4,7698	4,7311	4,1452	3,6972	3,3889	3,372	-29,54
ASENAPINA						7,3065	7,220	-1,180
CLOTIAPINA	0,1448	0,1446	0,1446	0,1446	0,1446	0,1446	0,144	-0,145
TIAPRIDA	0,5244	0,5224	0,5226	0,5227	0,5228	0,5225	0,522	-0,336
AMISULPRIDA	3,5390	3,51842	2,78800	2,29531	2,15055	1,57803	1,420	-59,85
RISPERIDONA	4,9575	4,61775	4,49697	4,53613	5,25032	5,34830	4,3400	-12,45
ARIPIPRAZOL	6,8644	7,23143	7,28188	7,25859	7,40109	7,45293	7,525	9,630
PALIPERIDONA			5,40391	5,05351	4,86852	4,97730	7,469	38,23

Los costes de tratamiento con balances más elevados serán con clorpromazina, trifluoperazina, haloperidol, sertindol, aripiprazol y paliperidona.

En resumen, si valoramos los costes del tratamiento obtenidos en nuestro periodo de estudio junto con los datos de otro estudio (Treceño C, 2007) realizado desde 1995 hasta 2006. Observaremos que se produce un incremento drástico entre 1995 y 2010 alcanzando un 1300 % desde los 2,900,000 euros de 1995 hasta los 41,000,000 de 2010 (figura 3), sin embargo, en los últimos dos años se aprecia un descenso del 12%, siendo especialmente acusado para los medicamentos que conllevan un gasto más elevado a lo largo de la serie histórica, risperidona y olanzapina, responsables en 2012 respectivamente del 26,6% y del 14,4%, aunque la olanzapina, a pesar de ser el medicamento más consumido, es solo el quinto en función de los costes que representa por detrás, además de la risperidona, la paliperidona, la quetiapina y el aripiprazol (Figura 1).

Figura 1. Coste en euros constantes de los medicamentos antipsicóticos más consumidos en Castilla y León, 1995-2012. (España)



5.4. DATOS DESENLACE MORTAL CON ANTIPSICÓTICOS EN ESPAÑA, 1995-2012.

5.4.1. Desenlace mortal en grupo N05A.

GRUPO N05A	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
	mue ^{rtos} exp / no exp	no mue ^{rtos} exp/ no exp			
TOTALES	200/3489	5003/180749	2,07 (1,79-2,39)	2,03 (1,76-2,33)	100,79
ATÍPICOS	140/3549	2835/182917	2,55 (2,14-3,03)	2,47 (2,10-2,92)	120,46
TÍPICOS	97/3592	2724/183028	1,81 (1,48-2,23)	1,79 (1,47-2,18)	33,35

- Señal tipo A en todo el grupo N05A y atípicos
- Señal tipo B en típicos

5.4.2. Desenlace mortal en Atípicos.

ATÍPICOS	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
	mue ^{rtos} exp / no exp	no mue ^{rtos} exp/ no exp			
RISPERIDONA	46/3418	1023/160875	2,12 (1,57-2,85)	2,07 (1,56-2,75)	25,58
ARIPIPRAZOL	9/2479	252/101078	1,46 (0,75-2,83)	1,44 (0,76-2,74)	1,24
PALIPERIDONA	9/1966	223/76806	1,58 (0,81-3,07)	1,55 (0,82-2,95)	1,82
CLOTIAPINA	6/3683	104/185648	2,91 (1,28-6,63)	2,80 (1,29-6,11)	7,09
CLOZAPINA	5/3495	249/165141	0,95 (0,39-2,30)	0,95 (0,40-2,66)	0,01
OLANZAPINA	47/3292	661/149005	3,22 (2,39-4,34)	3,07 (2,33-4,06)	66,21
QUETIAPINA	29/3031	499/130882	2,51 (1,72-3,66)	2,43 (1,70-3,46)	24,65
ASENAPINA	2/1264	51/42976	1,33 (0,32-5,48)	1,32 (0,34-5,15)	0,16
SERTINDOL	1/3257	15/144669	2,96 (0,39-22,42)	2,84 (0,43-18,94)	1,22
ZIPRASIDONA	7/2774	138/114611	2,10 (0,98-4,48)	2,04 (0,99-4,21)	3,81

- Señal tipo A: Risperidona, clotiapina, olanzapina, quetiapina. Siendo Olanzapina la que presenta valores más elevados.
- Señal tipo B: Ziprasidona
- Señal tipo C: Aripiprazol, paliperidona, clozapina, asenapina, sertindol

En el grupo de atípicos todos los principios activos han tenido casos.

5.4.3. Desenlace mortal en Típicos.

TÍPICOS	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
	muertos exp /no exp	no muertos exp/ no exp			
CLORPROMAZINA	9/3680	118/185634	3,85 (1,95-7,58)	3,65 (1,94-6,85)	17,58
LEVOPROMAZINA	17/3672	259/185493	3,32 (2,03-5,42)	3,17 (2,00-5,03)	25,68
FLUFENAZINA	2/3687	87/185665	1,16 (0,28-4,70)	1,15 (0,29-4,54)	0,04
PERFENAZINA	3/3686	98/185654	1,54 (0,49-4,87)	1,53 (0,50-4,65)	0,55
TRIFLUOPERAZINA	1/3688	47/185705	1,07 (0,15-7,77)	1,07 (0,15-7,44)	0
TIOPROPERAZINA	1/3688	5/185747	10,07 (1,18-86,24)	8,56 (1,43-51,25)	6,81
HALOPERIDOL	38/3394	637/159691	2,81 (2,02-3,90)	2,71 (1,98-3,69)	41,25
DROPERIDOL	2/1811	19/69456	4,04 (0,94-17,35)	3,75 (1,00-14,02)	4,13
PERICIAZINA	0/3689	17/185735			
PIPOTIAZINA	0/3689	5/185747			
ZUCLOPENTIXOL	8/1805	85/69390	3,62 (1,75-7,48)	3,39 (1,75-6,59)	13,79
PIMOZIDA	0/3689	42/185710			
TIAPRIDA	5/3684	87/185665	2,90 (1,18-7,14)	2,79 (1,19-6,56)	5,86
AMISULPRIDA	4/2902	69/122170	2,44 (0,89-6,69)	2,36 (0,91-6,13)	3,21

- Señal tipo A: Clorpromazina, levopromazina, haloperidol, zuclopentixol, tiaprida. Siendo clorpromazina el que presenta un valor más elevado.
- Señal tipo B: Tioproperazina, droperidol, amisulprida
- Señal tipo C: Flufenazina, perfenazina, Trifluoperazina

En este grupo, hay tres principios activos que no han tenido ningún caso.

5.4.4. Desenlace mortal en Formulaciones Depot grupo N05A.

GRUPO N05A	FORMAS DEPOT	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	χ_2
		mue- rtos exp /no exp	no mu- ertos exp/ no exp			
TOTALES		26/174	376/4627	1,84 (1,20-2,81)	1,78 (1,20-2,66)	8,11
	RISPERIDONA	11/121	166/3082	1,69 (0,89-3,19)	1,65 (0,90-2,99)	2,65
	ARIPIPAZOL	*				
ATÍPICOS	PALIPERIDONA	6/31	83/995	2,32 (0,94-5,72)	2,23 (0,96-5,20)	3,53
	OLANZAPINA	1/73	17/1796	1,45 (0,19-11,02)	1,42 (0,21-9,68)	0,13
	FLUFENAZINA	1/199	54/4949	0,46 (0,06-3,35)	0,47 (0,07-3,30)	0,62
TÍPICOS	PIPOTIAZINA	0/200	5/4998			
	ZUCLOPENTIXOL	7/174	56/4255	3,06 (1,37-6,80)	2,83 (1,39-5,77)	8,29

* No comercializado

En este caso se observa que el grupo N05A en formas Depot tiene una señal tipo C

- Señal tipo A: Zuclopentixol
- Señal tipo B: Paliperidona
- Señal tipo C: Risperidona, Olanzapina y Flufenazina

5.4.5. Desenlace mortal formas orales versus formas depot.

GRUPO N05A	P. ACTIVOS	F.GALÉNICA	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
			muertos exp /no exp	no muertos exp/ no exp			
TOTALES	Oral		200/3489	5203/80749	2,07 (1,79-2,39)	2,03 (1,76-2,33)	100,79
	Depot		26/174	376/4627	1,84 (1,20-2,81)	1,78 (1,20-2,66)	8,11
ATÍPICOS	RISPERIDONA	Oral	46/3418	1023/160875	2,12 (1,57-2,85)	2,07 (1,56-2,75)	25,58
		Depot	11/121	166/3082	1,69 (0,89-3,19)	1,65 (0,90-2,99)	2,65
	PALIPERIDONA	Oral	9/1966	223/76806	1,58 (0,81-3,07)	1,55 (0,82-2,95)	1,82
		Depot	6/1931	83/995	2,32 (0,94-5,72)	2,23 (0,96-5,20)	3,53
TÍPICOS	OLANZAPINA	Oral	47/3292	661/149055	3,22 (2,39-4,34)	3,07 (2,33-4,06)	66,21
		Depot	1/1973	17/1796	1,45 (0,19-11,02)	1,42 (0,21-9,68)	0,13
	FLUFENAZINA	Oral	2/3687	87/185665	1,16 (0,28-4,70)	1,15 (1,75-6,59)	0,04
		Depot	1/199	54/4949	0,46 (0,06-3,35)	0,47 (0,07-3,30)	0,62
PIPOTIAZINA	Oral	0/3689	5/185747				
	Depot	0/200	5/4998				
ZUCLOPENTIXOL	Oral	8/1805	85/69390	3,62 (1,75-7,48)	3,39 (1,75-6,59)	13,79	
	Depot	7/174	56/4255	3,06 (1,37-6,80)	2,83 (1,39-5,77)	8,29	

En este caso al comparar las formas orales Vs depot, se obtiene que la señal de riesgo en las formas orales es del tipo A, mientras que en el otro tipo es del B.

- Señal tipo A: Risperidona oral, olanzapina oral, zuclopentixol oral y depot.
- Señal tipo B: Paliperidona depot.
- Señal tipo C: Risperidona depot, Paliperidona oral, olanzapina depot, flufenazina oral y depot.

5.4.6. Desenlace mortal en atipicos estratificados por sexo y edad.

ATIPICOS	SEXO	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂	EDAD	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
		muestras	no muertes					muestras	no muertes			
		exp / no exp	exp / no exp					exp / no exp	exp / no exp			
RISPERIDONA	hombre	25/1764	473/63331	1,90 (1,27-2,85)	1,85 (1,26-2,72)	9,94	adolescente	23/1367	554/85523	2,60 (1,71-3,96)	2,53 (1,69-3,79)	21,34
	mujer	21/1510	503/95411	2,64 (1,70-4,09)	2,57 (1,69-3,92)	20,22	adulto	20/1577	333/52822	2,01 (1,28-3,17)	1,95 (1,27-3,00)	9,48
ARIPRAZOL	hombre	4/1279	130/39978	0,96 (0,36-2,61)	0,96 (0,37-2,53)	0,01	adolescente	6/964	91/52217	3,57 (1,56-8,18)	3,41 (1,57-7,43)	10,36
	mujer	5/1088	110/59697	2,49 (1,02-6,12)	2,43 (1,03-5,74)	4,26	adulto	1/941	6/26625	4,72 (0,57-39,21)	4,18 (0,68-25,72)	2,51
PALIPERIDONA	hombre	6/1009	118/30220	1,52 (0,67-3,47)	1,50 (0,68-3,28)	1,02	adolescente	5/732	85/39501	3,17 (1,28-7,85)	3,05 (1,30-7,18)	6,99
	mujer	3/869	98/45458	1,60 (0,51-5,06)	1,58 (0,52-4,84)	0,66	adulto	1/941	6/26625	4,72 (0,57-39,21)	4,18 (0,68-25,72)	2,51
CLOTIAPINA	hombre	5/1898	52/73324	3,71 (1,48-9,31)	3,48 (1,50-8,04)	9,03	adolescente	4/1478	44/101022	6,21 (2,23-7,32)	5,78 (2,26-14,79)	16
	mujer	1/1633	51/109809	1,32 (0,18-9,55)	1,31 (0,19-9,15)	0,01	adulto	2/1706	5/58920	13,81 (2,68-71,26)	10,15 (3,14-32,79)	16,96
CLOZAPINA	hombre	1/806	161/64994	0,22 (0,03-1,60)	0,23 (0,03-1,61)	0,01	adolescente	2/1404	211/88039	0,59 (0,15-2,39)	0,60 (0,15-2,38)	0,55
	mujer	4/15403	76/97897	3,34 (1,22-9,14)	3,22 (1,24-8,39)	6,21	adulto	2/1659	16/53981	4,07 (0,93-17,70)	3,73 (1,01-13,78)	4,11
OLANZAPINA	hombre	30/1693	330/58750	3,15 (2,16-4,60)	2,98 (2,11-4,20)	39,78	adolescente	5/1330	278/78629	1,06 (0,44-2,58)	1,06 (0,44-2,54)	0,02
	mujer	12/1465	310/88377	2,34 (1,31-4,17)	2,29 (1,31-3,99)	8,75	adulto	7/1551	47/49738	4,78 (2,16-10,59)	4,29 (2,14-8,57)	18,12

QUETIAPINA	hombre	10/1564	204/51701	1,62 (0,86-3,06)	1,59 (0,87-2,92)	2,25	adolescente	8/1216	107/68434	4,21 (2,05-8,65)	3,98 (2,04-7,79)	18,08
	mujer	17/1335	282/77484	3,50 (2,14-5,73)	3,36 (2,11-5,34)	28,26	adulto	9/1417	71/44448	3,98 (1,98-7,97)	3,64 (1,96-6,75)	17,68
							anciano					
ASENAPINA	hombre	0/629	24/16983				adolescente					
	mujer	1/1444	25/25224	1,79 (0,24-13,23)	1,76 (0,26-12,04)	0,05	adulto	1/438	20/21577	2,46 (0,33-18,39)	2,39 (0,35-16,24)	0,83
							anciano	0/603	2/15690			
SERTINDOL	hombre	0/1675	13/57133				adolescente					
	mujer	1/1444	2/85660	29,66 (2,69-327,30)	20,11 (4,05-99,71)	18,45	adulto					
							anciano					
ZIPRASIDONA	hombre	4/1426	64/45341	1,99 (0,72-5,46)	1,93 (0,74-5,00)	1,84	adolescente					
	mujer	3/1221	70/67689	2,38 (0,75-7,56)	2,32 (0,76-7,04)	2,29	adulto	2/1098	48/59569	2,26 (0,55-9,31)	2,21 (0,57-8,60)	1,35
							anciano	1/1297	3/39128	10,06 (1,05-96,74)	7,79 (1,43-42,58)	6,11

5.4.7. Desenlace mortal en típicos estratificados por sexo y edad.

TÍPICOS	SEXO	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂	EDAD	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
		muer-tos exp/ no exp	no muer-tos exp/ no exp					muer-tos exp/ no exp	no muer-tos exp/ no exp			
CLORPROMAZINA	hombre	9/1894	66/73310	5,28 (2,63-10,61)	4,76 (2,58-8,81)	27,34	adolescente	5/1477	35/101031	9,77 (3,82-24,98)	8,68 (3,82-19,73)	34,33
	mujer	0/1634	49/109811				anciano	3/1705	18/58907	5,76 (1,69-19,57)	5,08 (1,78-14,49)	10,09
LEVOPROMAZINA	hombre	10/1893	132/73244	2,93 (1,54-5,58)	2,80 (1,54-5,09)	11,77	adolescente	4/1478	96/100970	2,85 (1,05-7,75)	2,77 (1,06-7,25)	4,59
	mujer	7/1627	124/109736	3,81 (1,78-8,17)	3,66 (1,78-7,53)	13,66	adulto	3/1705	36/58889	2,88 (0,89-9,36)	2,73 (0,92-8,12)	4,87
FLUFENAZINA	hombre	1/1902	50/73326	0,77 (0,11-5,88)	0,78 (0,11-5,40)	0,07	adolescente	1/1707	6/58919	5,75 (0,69-47,81)	5,07 (0,83-31,16)	3,36
	mujer	1/1633	34/109826	1,98 (0,27-14,46)	1,95 (0,28-13,47)	0,47	adulto					
PERFENAZINA	hombre	1/1902	26/73350	1,48 (0,20-10,94)	1,47 (0,21-10,03)	0,15	adolescente					
	mujer	2/1629	70/109793	1,93 (0,47-7,86)	1,90 (0,48-7,46)	0,86	adulto	3/1479	14/101052	14,64 (4,20-51,00)	12,23 (4,38-34,20)	31,24
TRIFLUOPERAZINA	hombre	1/1902	25/73351	1,54 (0,21-11,39)	1,52 (0,22-10,41)	0,18	adolescente					
	mujer						adulto					
TIOPROPERAZINA	hombre	1/1902	2/73374	19,29 (1,75-21,82)	13,19 (2,66-65,40)	11,55	adolescente					
	mujer						adulto					
							anciano					

HALOPERIDOL	hombre	19/1752	307/62863	2,22 (1,39-3,54)	2,15 (1,39-3,33)	11,88	adolescente					
	mujer	18/1500	318 (94693	3,57 (2,22-5,76)	3,44 (2,19-5,40)	31,2	adulto	5/1377	180/84937	1,71 (0,70-4,17)	1,69 (0,71-4,03)	1,44
							anciano	13/1579	101/52664	4,29 (2,40-7,67)	3,92 (2,32-6,55)	28,86
DROPERIDOL	hombre	1/925	9/27318	3,28 (0,42-25,93)	3,05 (0,48-19,62)	1,43	adolescente					
	mujer	1/802	10/41100	5,12 (0,66-40,08)	4,75 (0,73-30,82)	3,01	adulto	1/669	6/35606	8,87 (1,07-73,78)	7,75 (1,26-47,62)	5,98
							anciano	1/856	1/24106	28,16 (1,76-450,63)	14,58 (3,64-58,39)	13,08
PERICIAZINA	hombre						adolescente					
	mujer						adulto					
							anciano					
PIPOTIAZINA	hombre						adolescente					
	mujer						adulto					
							anciano					
ZUCLOPENTIXOL	hombre	6/920	55/27272	3,23 (1,39-7,53)	3,01 (1,41-6,46)	8,29	adolescente					
	mujer	2/801	29/41081	3,54 (0,84-14,85)	3,37 (0,88-12,91)	3,4	adulto	6/664	45/35567	7,14 (3,04-16,80)	6,42 (3,02-13,66)	27,72
							anciano	0/857	4/24103			
PIMOZIDA	hombre						adolescente					
	mujer						adulto					
							anciano					
TIAPRIDA	hombre	3/1900	50/73326	2,32 (0,72-7,43)	2,24 (0,75-6,73)	2,11	adolescente					
	mujer	2/1632	34/109826	3,96 (0,95-16,49)	3,79 (0,99-14,60)	4,17	adulto	3/1479	33/101033	6,21 (1,90-20,27)	5,78 (1,95-17,09)	12
							anciano	0/1708	16/58909			
AMISULPRIDA	hombre	3/1490	33/48330	2,95 (0,90-9,63)	2,79 (0,94-8,24)	3,53	adolescente					
	mujer	1/1279	33/72223	1,71 (0,23-12,52)	1,69 (0,24-11,67)	0,29	adulto	3/1149	30/63611	5,54 (1,69-18,17)	5,12 (1,74-15,10)	10,11
							anciano	1/1358	0/41650			30,65

En resumen, de todos los datos obtenidos en nuestro periodo de estudio y que hemos presentado anteriormente, podemos concluir que se han obtenido 189.441 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a cualquier medicamento, de las cuales 5.203 notificaciones correspondían a fármacos antipsicóticos. Además, 200 casos de muerte ocurrieron en pacientes que recibían medicación antipsicótica.

Los valores de PRR de 2,03 (1,76-2,33) y de ROR de 2,07 (1,79-2,39) $P= 0$, muestran la existencia de desproporcionalidad significativa con señal muy fuerte (tipo A, que es la que nos interesa y vamos a estudiar), en todo el grupo de los antipsicóticos, pero si se analizan por separado, se observa desproporcionalidad con señal tipo A sólo en el grupo de los atípicos, mientras que, existe desproporcionalidad con señal tipo B en el de los típicos (Tabla 5.4.1).

Por principios activos, existiría desproporcionalidad con señal tipo A para cuatro principios activos atípicos: risperidona, quetiapina, olanzapina y clotiapina (Tabla 5.4.2) y para cinco principios activos típicos: clorpromazina, levopromazina, haloperidol, tiaprida y zuclopentixol, en cuyo caso presenta desproporcionalidad en las formas depot (Tabla 5.4.3).

La edad media de los casos de muerte fue de 58.8 años (rango 19-97 años). En cuanto al sexo, el número de casos de muerte fue parecido en hombres y en mujeres (91 casos -89 casos), sin embargo, la edad media de los casos de mortalidad en hombres fue de 51,7 años, en atípicos de 47,6 años y en típicos de 49,8 años; en el caso de las mujeres fue de 66,1 años, en atípicos de 63,7 años y en típicos de 61,5 años. Si bien se observan las siguientes excepciones, al analizar por principios activos: en cuanto a la edad, olanzapina, quetiapina, clorpromazina y haloperidol, presentan desproporcionalidad significativa en el grupo de ancianos (rango de edad: de 66 a 97), en cuanto al sexo, risperidona y quetiapina tienen desproporcionalidad en mujeres y clotiapina, clorpromazina y zuclopentixol en hombres (Tabla 5.4.4).

TABLA 5.4.1. Estimadores de desproporcionalidad para antipsicóticos y desenlace mortal en FEDRA, 1995-2012.

<i>Drogas</i>	<i>Casos muerte</i>	<i>ROR IC95%</i>	<i>PRR IC95%</i>	<i>χ^2</i>
<i>TOTALES</i>	200	2,07 (1,79-2,39)	2,03 (1,76-2,33)	100,79
<i>ATIPICOS</i>	140	2,55 (2,14-3,03)	2,47 (2,10-2,92)	120,46
<i>TIPICOS</i>	97	1,81 (1,48-2,23)	1,79 (1,47-2,18)	33,35

$P= 0$

TABLA 5.4.2. Estimadores de desproporcionalidad para atípicos y desenlace mortal en FEDRA, 1995-2012.

<i>P. ACTIVOS ATÍPICOS</i>	<i>Casos muerte</i>	<i>ROR IC95%</i>	<i>PRR IC95%</i>	<i>χ₂</i>
<i>RISPERIDONA</i>	46	2,12 (1,57-2,85)	2,07 (1,56-2,75)	25,58
<i>CLOTIAPINA</i>	6	2,91 (1,28-6,63)	2,80 (1,29-6,11)	7,09
<i>OLANZAPINA</i>	47	3,22 (2,39-4,34)	3,07 (2,33-4,06)	66,21
<i>QUETIAPINA</i>	29	2,51 (1,72-3,66)	2,43 (1,70-3,46)	24,65

P= 0 excepto clotiapina P= 0,007

TABLA 5.4.3. Estimadores de desproporcionalidad para típicos y desenlace mortal en FEDRA, 1995-2012.

<i>P. ACTIVOS TÍPICOS</i>	<i>Casos Muerte</i>	<i>ROR IC95%</i>	<i>PRR IC95%</i>	<i>χ₂</i>
<i>CLORPROMAZINA</i>	9	3,85 (1,95-7,58)	3,65 (1,94-6,85)	17,58
<i>LEVOPROMAZINA</i>	17	3,32 (2,03-5,42)	3,17 (2,00-5,03)	25,68
<i>HALOPERIDOL</i>	38	2,81 (2,02-3,90)	2,71 (1,98-3,69)	41,25
<i>TIAPRIDA</i>	5	2,90 (1,18-7,14)	2,79 (1,19-6,56)	5,86
<i>ZUCLOPENTIXOL</i>	8	3,62 (1,75-7,48)	3,39 (1,75-6,59)	13,79
	7*	3,06 (1,37-6,80)	2,83 (1,39-5,77)	8,29

* Formulación depot, P= 0,0040

P= 0 excepto tiaprida P= 0,0155, zuclopentixol P= 0,0002

TABLA 5.4.4 Estimadores de desproporcionalidad ajustados por sexo y edad para antipsicóticos y desenlace mortal en FEDRA, 1995-2012.

Drogas	Sexo	Casos muerte	ROR IC95%	PRR IC95%	χ^2	Grupo edad	Casos muerte	ROR IC95%	PRR IC95%	χ^2
RISPERIDONA	mujer	21	2,64 (1,70-4,09)	2,57 (1,69-3,92)	20,22	adulto	23	2,60 (1,71-3,96)	2,53 (1,69-3,79)	21,34
	hombre	5	3,71 (1,48-9,31)	3,48 (1,50-8,04)	9,03	adulto	4	6,21 (2,23-7,32)	5,78 (2,26-14,79)	16
OLANZAPINA	hombre	30	3,15 (2,16-4,60)	2,98 (2,11-4,20)	39,78	anciano	7	4,78 (2,16-10,59)	4,29 (2,14-8,57)	18,12
	mujer	12	2,34 (1,31-4,17)	2,29 (1,31-3,99)	8,75					
QUETIAPINA	mujer	17	3,50 (2,14-5,73)	3,36 (2,11-5,34)	28,26	adulto	8	4,21 (2,05-8,65)	3,98 (2,04-7,79)	18,08
						anciano	9	3,98 (1,98-7,97)	3,64 (1,96-6,75)	17,68
CLORPROMAZINA	hombre	9	5,28 (2,63-10,61)	4,76 (2,58-8,81)	27,34	adulto	5	9,77 (3,82-24,98)	8,68 (3,82-19,73)	34,33
						anciano	3	5,76 (1,69-19,57)	5,08 (1,78-14,49)	10,09
LEVOPROMAZINA	hombre	10	2,93 (1,54-5,58)	2,80 (1,54-5,09)	11,77	adulto	4	2,85 (1,05-7,75)	2,77 (1,06-7,25)	4,59
	mujer	7	3,81 (1,78-8,17)	3,66 (1,78-7,53)	13,66					
HALOPERIDOL	hombre	19	2,22 (1,39-3,54)	2,15 (1,39-3,33)	11,88	anciano	13	4,29 (2,40-7,67)	3,92 (2,32-6,55)	28,86
	mujer	18	3,57 (2,22-5,76)	3,44 (2,19-5,40)	31,2					
ZUCLOPENTIXOL	hombre	6	3,23 (1,39-7,53)	3,01 (1,41-6,46)	8,29	adulto	6	7,14 (3,04-16,80)	6,42 (3,02-13,66)	27,72
TIAPRIDA	NS					adulto	3	6,21 (1,90-20,27)	5,78 (1,95-17,09)	12

5.5. DATOS REACCIONES CARDIOVASCULARES CON ANTIPSICÓTICOS EN ESPAÑA, 1995-2012.

5.5.1. Datos reacciones adversas cardiovasculares en grupo N05A.

CARDIOPATIA ISQUÉMICA

GRUPO N05A	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
	SI C.I. exp / no exp	NO C.I. exp / no exp			
TOTALES	22/779	5181/183459	1,00 (0,65-1,53)	1,00 (0,66-1,53)	0,002
ATÍPICOS	21/780	2954/185686	1,69 (1,10-2,61)	1,69 (1,10-2,66)	5,75
TÍPICOS	7/794	2814/185826	0,58 (0,28-1,23)	0,58 (0,28-1,23)	2,08

La señal en este tipo de reacción adversa es para todo el grupo de tipo C, al igual que el obtenido con los típicos, no así con atípicos que es del tipo B.

MUERTE SÚBITA

GRUPO N05A	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
	SI M.S. exp / no exp	NO M.S. exp / no exp			
TOTALES	18/96	5185/184142	6,66 (4,02-11,02)	6,64 (4,02-10,98)	72,65
ATÍPICOS	15/99	2960/186367	9,54 (5,54-16,44)	9,50 (5,52-16,33)	91,73
TÍPICOS	6/108	2815/186512	3,68 (1,62-8,38)	3,68 (1,62-8,36)	11,08

La señal para este caso en el grupo N05A es tipo A y al analizarlo individualmente se obtiene el mismo resultado.

TORSADE DE POINTES

GRUPO N05A	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
	SI T.P. exp / no exp	NO T.P. exp / no exp			
TOTALES	49/199	5154/184039	8,79 (6,42-12,03)	8,72 (6,39-11,90)	269,04
ATÍPICOS	31/217	2944/186249	9,04 (6,19-13,19)	8,95 (6,16-13,02)	191,91
TÍPICOS	20/228	2801/186392	5,84 (3,69-9,23)	5,80 (3,68-9,15)	73,19

En este caso, tanto el grupo N05A, como atípicos y típicos presentan señal tipo A.

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

GRUPO N05A	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
	SI A.C.V exp /no exp	NO A.C.V exp/ no exp			
TOTALES	67/793	5136/183445	3,02 (2,35-3,88)	2,99 (2,34-3,83)	80,41
ATÍPICOS	62/798	2913/185668	4,95 (3,81-6,43)	4,87 (3,77-6,29)	174,07
TÍPICOS	9/851	2812/185769	0,70 (0,36-1,35)	0,70 (0,36-1,35)	1,15

En este caso el grupo N05A presenta señal tipo A, al igual que al analizarlo individualmente con los atípicos, no así con los típicos, que tendrán señal tipo C.

ARRITMIAS

GRUPO N05A	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
	SI ARRT exp /no exp	NO ARRT exp/ no exp			
TOTALES	98/1636	5105/182602	2,14 (1,74-2,63)	2,12 (1,73-2,60)	54,2
ATÍPICOS	57/1677	2918/184789	2,15 (1,65-2,81)	2,13 (1,64-2,77)	32,26
TÍPICOS	44/1690	2777/184930	1,73 (1,28-2,34)	1,72 (1,28-2,32)	12,4

Al igual que el anterior, el grupo en conjunto y los atípicos presentarán señales tipo A, mientras que en los típicos será tipo B.

5.5.2 Datos reacciones adversas cardiovasculares en Atípicos.

CARDIOPATIA ISQUÉMICA

ATÍPICOS	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
	SI C.I. exp /no exp	NO C.I. exp/ no exp			
RISPERIDONA	9/765	1060/163528	1,81 (0,94-3,51)	1,81 (0,94-3,48)	3,23
ARIPIPRAZOL	3/592	258/102965	2,02 (0,65-6,33)	2,01 (0,65-6,21)	1,53
PALIPERIDONA	2/472	230/78300	1,44 (0,36-5,82)	1,44 (0,36-5,74)	0,27
CLOTIAPINA	3/798	107/188533	6,62 (2,10-20,91)	6,47 (2,12-19,80)	13,88
CLOZAPINA	1/776	253/167860	0,85 (0,12-6,10)	0,86 (0,12-6,06)	0,02
OLANZAPINA	8/746	700/151551	2,32 (1,15-4,68)	2,31 (1,15-4,61)	5,89
QUETIAPINA	1/701	527/133212	0,36 (0,05-2,57)	0,36 (0,05-2,57)	1,13
ASENAPINA	0				
SERTINDOL	0				
ZIPRASIDONA	0				

De diez principios activos, solo tres no habrán tenido notificación. El resto presentarán:

- Señal tipo A: Clotiapina, olanzapina
- Señal tipo B: Aripiprazol
- Señal tipo C: Risperidona, paliperidona, clozapina, quetiapina

MUERTE SÚBITA

ATÍPICOS	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
	SI M.S exp / no exp	NO M.S exp/ no exp			
RISPERIDONA	5/102	1064/164191	7,56 (3,08-18,60)	7,53 (3,08-18,45)	27,03
ARIPIPIRAZOL	1/59	260/103498	6,75 (0,93-48,88)	6,72 (0,94-48,36)	4,8
PALIPERIDONA	0				
CLOTIAPINA	1/113	109/189218	15,36 (2,13-111,00)	15,23 (2,15-108,11)	13,19
CLOZAPINA	0				
OLANZAPINA	7/94	701/152253	16,17 (7,48-34,98)	16,02 (7,46-34,41)	91,83
QUETIAPINA	1/83	527/133830	3,06 (0,43-22,02)	3,06 (0,43-21,90)	1,37
ASENAPINA	0				
SERTINDOL	0				
ZIPRASIDONA	3/69	142/117316	35,92 (11,18-115,46)	35,20 (11,21-110,54)	95,58

De diez tipos de principios activos, solo cuatro no habrán tenido ninguna notificación.

- Señal tipo A: Risperidona, olanzapina y ziprasidona
- Señal tipo B: Aripiprazol, clotiapina
- Señal tipo C: quetiapina

TORSADA DE POINTES

ATIPICOS	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
	SI T.P exp /no exp	NO T.P exp/ no exp			
RISPERIDONA	3/238	1066/164055	1,94 (0,62-6,07)	1,94 (0,62-6,04)	1,35
ARIPIPRAZOL	1/191	260/103366	2,08 (0,29-14,91)	2,08 (0,29-14,77)	0,56
PALIPERIDONA	1/145	231/78627	2,35 (0,33-16,85)	2,34 (0,33-16,67)	0,76
CLOTIAPINA	0				
CLOZAPINA	12/229	242/168407	36,47 (20,13-66,05)	34,79 (19,73-61,75)	374,76
OLANZAPINA	4/233	704/152114	3,71 (1,38-9,99)	3,69 (1,38-9,90)	7,74
QUETIAPINA	3/221	525/133692	3,46 (1,10-10,84)	3,44 (1,11-10,72)	5,14
ASENAPINA	0				
SERTINDOL	1/235	15/147691	41,90 (5,51-318,48)	39,34 (5,87-263,58)	37,27
ZIPRASIDONA	6/202	139/117183	25,04 (10,93-57,36)	24,05 (10,85-53,27)	128,93

De diez tipos de principios activos, solamente dos no habrán tenido notificación. El resto tendrán:

- Señal tipo A: clozapina, olanzapina, quetiapina y ziprasidona
- Señal tipo B: sertindol
- Señal tipo C: risperidona, aripiprazol, paliperidona

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

ATÍPICOS	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
	SI A.C.V exp /no exp	NO A.C.V exp/ no exp			
RISPERIDONA	29/799	1040/163494	5,71 (3,92-8,31)	5,58 (3,87-8,04)	101,26
ARIPIRAZOL	0				
PALIPERIDONA	6/468	226/78304	4,44 (1,96-10,04)	4,35 (1,97-9,64)	12,23
CLOTIAPINA	2/858	108/188743	4,07 (1,00-16,50)	4,01 (1,01-15,87)	4,53
CLOZAPINA	1/833	253/167803	0,80 (0,11-5,68)	0,80 (0,11-5,64)	0,05
OLANZAPINA	14/798	694/151549	3,83 (2,25-6,53)	3,78 (2,24-6,37)	25,53
QUETIAPINA	7/765	521/133148	2,34 (1,11-4,95)	2,32 (1,11-4,86)	4,01
ASENAPINA	1/316	52/43924	2,67 (0,37-19,40)	2,64 (0,38-18,47)	1,03
SERTINDOL	0				
ZIPRASIDONA	2/727	143/116658	2,24 (0,55-9,08)	2,23 (0,56-8,84)	1,36

De diez tipos de principios activos, solamente dos no habrán tenido notificación. El resto tendrán:

- Señal tipo A: risperidona, paliperidona, olanzapina, quetiapina
- Señal tipo B: clotiapina
- Señal tipo C: clozapina, asenapina y ziprasidona

ARRITMIAS

ATÍPICOS	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
	SI ARRT exp /no exp	NO ARRT exp/ no exp			
RISPERIDONA	9/1582	1060/162711	0,87 (0,45-1,69)	0,87 (0,46-1,68)	0,16
ARIPIPRAZOL	3/1103	258/102454	1,08 (0,35-3,38)	1,08 (0,35-3,33)	0,03
PALIPERIDONA	4/916	228/77856	1,49 (0,55-4,02)	1,48 (0,56-3,93)	0,63
CLOTIAPINA	1/1733	109/187598	0,99 (0,14-7,12)	0,99 (0,14-6,99)	0,24
CLOZAPINA	16/1590	238/167046	7,06 (4,25-11,75)	6,68 (4,15-10,76)	71,67
OLANZAPINA	13/1494	695/150853	2,89 (1,09-3,28)	2,87 (1,09-3,22)	5,29
QUETIAPINA	6/1370	522/132543	1,11 (0,50-2,49)	1,11 (0,50-2,47)	0,07
ASENAPINA	0				
SERTINDOL	2/1468	14/146458	14,25 (3,24-62,77)	12,60 (3,44-46,10)	11,43
ZIPRASIDONA	7/1224	138/116161	4,81 (2,25-10,31)	4,63 (2,24-9,56)	16,53

En este caso excepto la asenapina, todos han presentado alguna notificación.

- Señal tipo A: clozapina, olanzapina y ziprasidona
- Señal tipo B: sertindol
- Señal tipo C: risperidona, aripiprazol, paliperidona, clotiapina, quetiapina

5.5.3 Datos reacciones adversas cardiovasculares en Típicos.

CARDIOPATIA ISQUÉMICA

TÍPICOS	Nº	CASOS	ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
	SI C.I. exp /no exp	NO C.I. exp/ no exp			
CLORPROMAZINA	2/799	125/188515	3,78 (0,93-15,29)	3,73 (0,94-14,78)	4,01
HALOPERIDOL	3/766	672/162319	0,95 (0,30-2,95)	0,95 (0,31-2,93)	0,01
AMISULPRIDA	2/663	70/124409	5,29 (1,29-21,59)	5,17 (1,31-20,32)	6,88
PERFENAZINA	0				
TRIFLUOPERAZINA	0				
TIOPROPERAZINA	0				
LEVOPROMAZINA	0				
DROPERIDOL	0				
PERICIAZINA	0				
PIPOTIAZINA	0				
ZUCLOPENTIXOL	0				
PIMOZIDA	0				
TIAPRIDA	0				
FLUFENAZINA	0				

De catorce principios activos que conforman este grupo, solamente tres han presentado alguna notificación:

- Señal tipo A:
- Señal tipo B: clorpromazina y amisulprida
- Señal tipo C: haloperidol

MUERTE SÚBITA

TÍPICOS	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
	SI M.S exp /no exp	NO M.S exp/ no exp			
CLOPRIMAZINA	0				
LEVOPROMAZINA	1/113	275/189052	6,08 (0,85-43,72)	6,07 (0,85-43,28)	4,2
FLUFENAZINA	0				
PERFENAZINA	0				
TRIFLUOPERAZINA	0				
TIOPROPERAZINA	0				
HALOPERIDOL	3/102	672/162983	7,13 (2,26-22,54)	7,11 (2,26-22,34)	15,3
DROPERIDOL	0				
PERICIAZINA	0				
PIPOTIAZINA	0				
ZUCLOPENTIXOL	2/41	91/71154	38,14 (9,09-160,05)	37,34 (9,17-152,15)	67,49
PIMOZIDA	0				
TIAPRIDA	0				
AMISULPRIDA	0				

De catorce principios activos que conforman este grupo, solamente tres han presentado alguna notificación:

- Señal tipo A: haloperidol
- Señal tipo B: zuclopentixol
- Señal tipo C: levopromazina

TORSADA DE POINTES

TÍPICOS	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
	SI T.P exp/no exp	NO T.P exp/ no exp			
CLORPROMAZINA	1/247	126/189067	6,08 (0,85-43,64)	6,04 (0,85-42,68)	4,19
LEVOPROMAZINA	2/246	274/188919	5,61 (1,39-22,65)	5,57 (1,39-22,29)	7,45
FLUFENAZINA	2/246	87/189106	17,67 (4,33-72,19)	17,30 (4,37-68,48)	30,5
PERFENAZINA	0				
TRIFLUOPERAZINA	0				
TIOPROPERAZINA	0				
HALOPERIDOL	6/235	669/162850	6,22 (2,75-14,03)	6,17 (2,75-13,82)	25,38
DROPERIDOL	0				
PERICIAZINA	0				
PIPOTIAZINA	0				
ZUCLOPENTIXOL	0				
PIMOZIDA	2/246	40/189153	38,45 (9,24-159,96)	36,66 (9,43-142,60)	68,91
TIAPRIDA	3/245	89/189104	26,02 (8,18-82,77)	25,20 (8,22-77,44)	68,97
AMISULPRIDA	4/208	69/124864	34,80 (12,58-96,23)	32,95 (12,59-86,26)	92,39

En este caso de los catorce, la mitad habrán presentado notificación.

- Señal tipo A: haloperidol, tiaprida y amisulprida
- Señal tipo B:
- Señal tipo C: clorpromazina, levopromazina, flufenazina y pimozida

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

TIPIICOS	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
	SI A.C.V <i>exp/no exp</i>	NO A.C.V <i>exp/ no exp</i>			
CLORPROMAZINA	0				
LEVOPROMAZINA	2/858	274/188307	1,60 (0,40-6,45)	1,60 (0,40-6,37)	0,45
FLUFENAZINA	0				
PERFENAZINA	0				
TRIFLUOPERAZINA	0				
TIOPROPERAZINA	0				
HALOPERIDOL	5/822	670/162263	1,47 (0,61-3,56)	1,47 (0,61-3,53)	0,75
DROPERIDOL	0				
PERICIAZINA	0				
PIPOTIAZINA	0				
ZUCLOPENTIXOL	0				
PIMOZIDA	0				
TIAPRIDA	0				
AMISULPRIDA	2/751	71/124321	4,66 (1,14-19,05)	4,56 (1,16-17,93)	5,58

En este caso de todos los principios activos, solamente tres habrán tenido notificación y solamente de señal débil.

- Señal tipo C: amisulprida, haloperidol y levopromazina

ARRITMIAS

TÍPICOS	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
	SI ARRT exp /no exp	NO ARRT exp/ no exp			
CLORPROMAZINA	3/1731	124/187583	2,62 (0,83-8,25)	2,58 (0,84-7,91)	1,55
LEVOPROMAZINA	3/1731	273/187434	1,19 (0,38-3,72)	1,18 (0,39-3,66)	0,09
FLUFENAZINA	4/1730	85/187622	5,10 (1,87-13,93)	4,92 (1,89-12,83)	8,94
PERFENAZINA	0				
TRIFLUOPERAZINA	0				
TIOPROPERAZINA	0				
HALOPERIDOL	14/1567	661/161518	2,18 (1,28-3,72)	2,16 (1,28-3,63)	7,59
DROPERIDOL	2/829	19/70438	8,94 (2,08-38,46)	8,19 (2,19-30,65)	6,51
PERICIAZINA	0				
PIPOTIAZINA	0				
ZUCLOPENTIXOL	2/829	91/70366	1,87 (0,46-7,59)	1,85 (0,47-7,29)	0,16
PIMOZIDA	4/1730	38/187669	11,42 (4,07-32,03)	10,43 (4,10-26,51)	25,49
TIAPRIDA	5/1729	87/187620	6,24 (2,53-15,38)	5,95 (2,53-13,98)	16,04
AMISULPRIDA	7/1282	66/123790	10,24 (4,69-22,36)	9,36 (4,62-18,96)	44,43

En este caso de catorce principios activos, habrá habido notificación en nueve de ellos.

- Señal tipo A: flufenazina, haloperidol, pimozida, tiaprida y amisulprida
- Señal tipo B: clorpromazina, droperidol
- Señal tipo C: levopromazina, zuclopentixol

5.5.4 Datos reacciones adversas cardiovasculares en Atípicos estratificados por sexo y edad.

CARDIOPATIA ISQUÉMICA

ATIPIICOS	SEXO	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂	EDAD	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
		SI C.I	NO C.I					SI C.I	NO C.I			
		ex /no exp	exp/no exp					exp /no exp	exp/ no exp			
RISPERIDONA	hombre	6/457	492/64638	1,72 (0,77-3,88)	1,72 (0,77-3,82)	1,78	adolescente	4/418	573/86472	1,44 (0,54-3,88)	1,44 (0,54-3,84)	0,54
	mujer	3/323	521/96598	1,72 (0,55-5,39)	1,72 (0,55-5,34)	0,89	adulto	2/383	351/54016	0,80 (0,20-3,24)	0,80 (0,20-3,22)	0,09
ARIPRAZOL	hombre	2/357	132/40900	1,74 (0,43-7,04)	1,72 (0,43-6,85)	0,61	adolescente	3/142	94/53039	11,92 (3,73-38,07)	11,58 (3,76-35,71)	28,49
	mujer	1/250	114/60535	2,12 (0,30-15,27)	2,11 (0,30-14,54)	0,59	adulto					
							anciano					
PALIPERIDONA	hombre	1/278	123/30951	0,91 (0,13-6,50)	0,91 (0,13-6,40)	0,01	adolescente					
	mujer	1/206	100/46121	2,24 (0,31-16,13)	2,23 (0,32-15,73)	0,68	adulto	2/249	88/39984	3,65 (0,90-14,91)	3,59 (0,91-14,22)	3,73
							anciano					
CLOTIAPINA	hombre	3/475	54/74747	8,74 (2,72-28,06)	8,33 (2,76-25,17)	19,37	adolescente					
	mujer						adulto	2/436	46/102064	10,18 (2,46-42,06)	9,80 (2,51-38,16)	15,79
							anciano	1/394	6/60232	25,48 (3,06-212,13)	21,98 (3,57-135,30)	20,11
OLANZAPINA	hombre	6/453	354/59996	2,27 (1,01-5,13)	2,25 (1,01-5,01)	4,16	adolescente					
	mujer	2/314	320/89528	1,78 (0,44-7,19)	1,78 (0,44-7,11)	0,68	adulto	7/406	276/79553	4,97(2,33-10,59)	4,87 (2,33-10,19)	21,18
							anciano	1/374	53/50935	2,57 (0,35-18,63)	2,54 (0,36-17,76)	0,94

RESULTADOS

MUERTE SUBITA

ATIPICOS	SEXO	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂	EDAD	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
		SI M.S exp/ no exp	NO M.S exp/ no exp					SI M.S exp/ no exp	NO M.S exp/ no exp			
RISPERIDONA	hombre	3/62	495/65033	6,33 (1,99-20,32)	6,32 (1,99-20,08)	12,84	adolescente	2/47	575/86843	6,43 (1,56-26,52)	6,41 (1,56-26,32)	8,76
	mujer	2/42	522/96879	8,84 (2,13-36,60)	8,81 (2,14-36,29)	13,22	adulto	3/46	350/54353	10,13 (3,14-32,74)	10,05 (3,14-32,16)	9,13
OLANZAPINA	hombre	5/58	355/60385	14,66 (5,85-36,78)	14,47 (5,84-35,87)	57,8	adolescente	7/40	276/79919	50,67 (22,50-114,10)	49,44 (22,34-109,44)	82,93
	mujer	2/38	320/89804	14,77 (3,55-61,48)	14,68 (3,56-60,61)	24,24	adulto					
							anciano					
ZIPRASIDONA	hombre	2/44	66/46723	32,18 (7,64-135,48)	31,26 (7,73-126,39)	56,09	adolescente	2/32	98/60635	78,95 (18,40-338,72)	75,83 (18,67-307,96)	39,48
	mujer	1/27	72/68892	35,44 (4,75-264,30)	34,97 (4,81-253,94)	31,83	adulto	1/31	3/40394	434,34 (43,96-4291,40)	326,01 (57,59-1845,35)	184,13
							anciano					

TORSADE DE POINTES

ATÍPICOS	SEXO	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂	EDAD	SI T.P		NO T.P		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
		exp /no exp	exp /no exp					exp /no exp	exp /no exp					
RISPERIDONA	hombre	1/122	497/64973	1,07 (0,15-7,68)	1,07 (0,15-7,65)	0,2	adolescente							
	mujer	2/116	522/96805	3,20 (0,79-12,97)	3,19 (0,79-12,87)	2,96	adulto	2/130	575/86760	2,32 (0,57-9,40)	2,32 (0,57-9,34)	1,48		
							anciano	1/100	352/54299	1,54 (0,21-11,09)	1,54 (0,22-11,02)	0,19		
CLOZAPINA	hombre	9/114	153/66686	34,41 (17,14-69,08)	32,55 (16,61-63,04)	227,06	adolescente							
	mujer	3/115	77/99325	33,65 (10,47-108,19)	32,43 (10,53-99,89)	89,15	adulto	12/120	201/89323	44,44 (24,16-81,73)	41,99 (23,56-74,85)	437,18		
							anciano							
OLANZAPINA	hombre	2/119	358/60324	2,83 (0,70-11,50)	2,82 (0,70-11,37)	2,32	adolescente							
	mujer	2/114	320/89728	4,92 (1,21-20,00)	4,89 (1,21-19,73)	6,1	adulto	3/128	280/79831	6,68 (2,11-21,12)	6,62 (2,12-20,68)	14,01		
							anciano	1/99	53/51210	9,76 (1,34-71,27)	9,60 (1,36-67,57)	7,64		
QUETIAPINA	hombre						adolescente							
	mujer	3/107	296/78712	7,46 (2,35-23,62)	7,39 (2,36-23,15)	16,15	adulto	2/122	113/69528	10,09 (2,46-41,29)	9,93 (2,48-39,67)	15,83		
							anciano	1/93	79/45772	6,23 (0,86-45,25)	6,16 (0,87-43,69)	4,29		
ZIPRASIDONA	hombre	4/103	64/46664	28,32 (10,12-79,19)	26,71 (10,12-70,46)	72,28	adolescente							
	mujer	2/99	71/68820	19,58 (4,74-80,94)	19,07 (4,79-75,88)	18,21	adulto	5/115	45/60552	58,50 (22,81-150,05)	52,75 (22,52-123,59)	196,57		
							anciano							

RESULTADOS

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

ATÍPICOS	SEXO	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂	EDAD	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
		SI A.C.V exp/ no exp	NO A.C.V exp/ no exp					SI A.C.V exp/ no exp	NO A.C.V exp/ no exp			
RISPERIDONA	hombre	15/399	483/64696	5,04 (2,98-8,50)	4,91 (2,96-8,17)	41,61	adolescente	10/346	567/86544	4,41 (2,34-8,32)	4,35 (2,33-8,12)	22,01
	mujer	14/418	510/96503	6,34 (3,69-10,87)	6,19 (3,66-10,48)	54,31	adulto	19/461	334/53938	6,66 (4,15-10,66)	6,35 (4,06-9,93)	77,87
PALIPERIDONA	hombre	5/241	119/30988	5,40 (2,19-13,34)	5,23 (2,19-12,44)	12,94	adolescente	4/193	86/40040	9,65 (3,51-26,56)	9,26 (3,52-24,20)	21,45
	mujer	1/233	100/46094	1,98 (0,27-14,24)	1,97 (0,28-13,90)	0,48	adulto	2/301	5/27265	36,23 (7,00-187,49)	26,17 (8,07-84,87)	26,63
OLANZAPINA	hombre	6/400	354/60043	2,54 (1,13-5,74)	2,52 (1,13-5,60)	4,04	adolescente	4/343	279/79616	3,33 (1,23-8,98)	3,29 (1,24-8,77)	4,27
	mujer	9/415	313/89427	6,20 (3,17-12,10)	6,05 (3,15-11,61)	322,5	adulto	10/464	44/50845	24,90 (12,46-49,79)	20,48 (11,62-36,09)	164,29
QUETIAPINA	hombre	2/382	212/52883	1,31 (0,32-5,28)	1,30 (0,33-5,20)	0,14	adolescente	7/456	73/45409	9,55 (4,37-20,85)	8,80 (4,31-17,96)	40,69
	mujer	5/401	294/78418	3,33 (1,37-8,09)	3,29 (1,37-7,88)	5,78	adulto	7/456	73/45409	9,55 (4,37-20,85)	8,80 (4,31-17,96)	40,69
CLOTIAPINA	hombre						adolescente					
	mujer	2/442	50/111000	10,05 (2,44-41,41)	9,70 (2,48-37,87)	8,11	adulto	2/488	5/60138	49,29 (9,54-254,69)	35,50 (10,97-114,90)	37,13
ZIPRASIDONA	hombre	1/360	67/46407	1,92 (0,27-13,90)	1,91 (0,27-13,40)	0,44	adolescente	2/440	2/39985	90,88 (12,77-646,60)	45,94 (17,17-122,94)	49,04
	mujer	1/383	72/68536	2,49 (0,34-17,93)	2,47 (0,35-17,31)	0,87	adulto	2/440	2/39985	90,88 (12,77-646,60)	45,94 (17,17-122,94)	49,04

ARRITMIAS

ATIPIICOS	SEXO	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂	EDAD	SI ARRT		NO ARRT		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
		exp /no exp	NO exp					exp /no exp	NO exp					
RISPERIDONA	hombre	4/738	494/64356	0,71 (0,26-1,89)	0,71 (0,27-1,88)	0,49	adolescente	/01/17	65/4070	3,68 (0,48-28,09)	3,64 (0,49-26,97)	1,82		
	mujer	5/825	519/96096	1,12 (0,46-2,71)	1,12 (0,47-2,69)	0,07	adulto	4/623	573/86267	0,97 (0,36-2,59)	0,97 (0,36-2,58)	0,03		
							anciano	3/943	350/53456	0,49 (0,16-1,52)	0,49 (0,16-1,52)	1,61		
ARPIRAZOL	hombre	2/531	132/40726	1,16 (0,29-4,71)	1,16 (0,29-4,60)	0,04	adolescente							
	mujer	1/560	114/60225	0,94 (0,13-6,77)	0,94 (0,13-6,66)	0,19	adulto	3/413	94/52768	4,08 (1,29-12,92)	3,98 (1,30-12,18)	6,7		
							anciano							
PALIPERIDONA	hombre	4/434	120/30795	2,37 (0,87-6,43)	2,32 (0,88-6,11)	1,84	adolescente	1/12/	/09/2066	19,13 (2,25-163,08)	17,32 (2,48-120,88)	14,28		
	mujer						adulto	3/342	87/39891	4,02 (1,27-12,78)	3,92 (1,28-11,99)	6,53		
							anciano							
CLOZAPINA	hombre	11/738	151/66062	6,52 (3,52-12,08)	6,15 (3,46-10,92)	42,23	adolescente							
	mujer	5/834	75/98606	7,88 (3,18-19,54)	7,45 (3,18-17,46)	21,9	adulto	16/619	197/88824	11,65 (6,96-19,52)	10,85 (6,73-17,50)	131		
							anciano							
OLANZAPINA	hombre	2/709	358/59734	0,47 (0,12-1,89)	0,47 (0,12-1,89)	0,71	adolescente	1/17	/04/3745	55,07 (5,85-518,64)	44,26 (7,20-272,10)	9,55		
	mujer	1/777	321/89065	0,36 (0,05-2,55)	0,36 (0,05-2,54)	0,6	adulto	9/581	274/79378	4,49 (2,30-8,76)	4,38 (2,29-8,37)	20,02		
							anciano	3/896	51/50413	3,31 (1,03-10,62)	3,18 (1,06-9,57)	4,55		
QUETIAPINA	hombre	2/652	212/52613	0,76 (0,19-3,07)	0,76 (0,19-3,04)	0,01	adolescente							
	mujer	4/700	295/78119	1,51 (0,56-4,07)	1,51 (0,57-4,00)	0,27	adulto	5/523	110/69127	6,01 (2,44-14,78)	5,79 (2,45-13,70)	15,28		
							anciano	1/831	79/45034	0,69 (0,10-4,94)	0,69 (0,10-4,84)	0,14		

RESULTADOS

SERTINDOL	hombre	2/692	11/58103	15,27 (3,38-69,00)	13,07 (3,65-46,87)	11,96	adolescente							
	mujer						adulto	2/570	46/101930	7,77 (1,88-32,11)	7,49 (1,92-29,17)	5,71		
							anciano							
ZIPRASIDONA	hombre	4/587	64/46180	4,92 (1,78-13,55)	4,69 (1,81-12,17)	8,25	adolescente							
	mujer	3/623	70/68296	4,70 (1,48-14,96)	4,55 (1,50-13,81)	5,15	adulto	5/465	45/60202	14,39 (5,68-36,40)	13,05 (5,65-30,11)	44,08		
							anciano	1/744	3/39681	17,78 (1,85-171,12)	13,58 (2,48-74,27)	11,86		

5.5.5 Datos reacciones adversas cardiovasculares en Típicos estratificados por sexo y edad.

CARDIOPATIA ISQUÉMICA

TÍPICOS	SEXO	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂	EDAD	SIC.I		Nº CASOS	ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
		SI C.I	NO C.I					exp /no exp	exp/ no exp				
CLOPRIMAZINA	hombre	2/476	73/74728	4,30 (1,05-17,58)	4,21 (1,07-16,58)	4,91	adolescente						
	mujer						adulto anciano	2/436	38/102072	12,32 (2,96-51,23)	11,76 (3,04-45,53)	19,68	
HALOPERIDOL	hombre	3/456	333/64149	1,27 (0,41-3,96)	1,26 (0,41-3,92)	0,17	adolescente						
	mujer						adulto anciano	2/418 1/381	183/85896 113/53862	2,25 (0,56-9,08) 1,25 (0,17-8,98)	2,23 (0,56-8,89) 1,25 (0,18-8,81)	1,36 0,05	
AMISULPRIDA	hombre						adolescente						
	mujer	2/276	32/73226	16,58 (3,95-69,53)	15,67 (4,06-60,41)	27,36	adulto anciano	2/368	31/64392	11,29 (2,69-47,34)	10,67 (2,77-41,02)	17,52	

RESULTADOS

MUERTE SÚBITA

TÍPICOS	SEXO	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂	EDAD	SI M.S		Nº CASOS	ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
		exp /no exp	NO M.S					exp/ no exp	exp/ no exp				
HALOPERIDOL	hombre						adolescente						
	mujer	3/39	333/96154	22,21 (6,83-72,23)	22,02 (6,84-70,91)	55,93	adulto anciano	2/47 1/47	183/86217 113/54196	20,05 (4,83-83,15) 10,20 (1,40-74,60)	19,84 (4,86-81,09) 10,12 (1,41-72,65)	34,34 8,06	
ZUCLOPENTIXOL	hombre	1/28	60/28164	16,76 (2,24-125,21)	16,51 (2,28-119,41)	14,08	adolescente						
	mujer	1/14	30/41868	99,69 (12,70-782,23)	96,50 (13,09-711,63)	88,24	adulto anciano	2/20	49/36211	73,90 (16,82-324,75)	71,04 (17,05-296,09)	125,63	

TORSADE DE POINTES

TIPIICOS	SEXO	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	K ₂	EDAD	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	K ₂
		SI T.P	NO T.P					exp/ no exp	exp/ no exp			
LEVOPROMAZINA	hombre						adolescente					
	mujer	2/122	129/111241	14,14 (3,46-57,78)	13,94 (3,48-55,77)	12,62	adulto	1/136	99/102312	7,60 (1,05-54,87)	7,53 (1,06-53,34)	5,63
							anciano	1/102	38/60492	15,61 (2,12-114,76)	15,23 (2,18-106,47)	13,19
FLUFENAZINA	hombre	1/123	50/75105	12,21 (1,67-89,11)	11,99 (1,71-84,18)	2,06	adolescente					
	mujer	1/123	34/111336	26,62 (3,62-196,02)	25,89 (3,72-180,14)	5,47	adulto	2/135	34/102377	44,61 (10,61-187,54)	42,19 (10,86-163,94)	43,9
							anciano					
HALOPERIDOL	hombre	3/120	323/64495	4,99 (1,58-15,78)	4,96 (1,58-15,50)	5,78	adolescente					
	mujer	3/115	333/96078	7,53 (2,38-23,80)	7,47 (2,39-23,38)	10,68	adulto	5/127	180/86187	18,85 (7,62-46,62)	18,37 (7,60-44,37)	63,24
							anciano	1/100	113/54143	4,79 (0,66-34,65)	4,76 (0,67-33,82)	0,39
PIMOZIDA	hombre	2/122	55/75100	22,38 (5,40-92,80)	21,63 (5,48-85,38)	38,79	adolescente					
	mujer						adulto					
							anciano	1/102	20/60510	29,66 (3,94-223,10)	28,30 (4,14-193,51)	26,12
TIAPRIDA	hombre	2/122	51/75104	24,14 (5,81-100,27)	23,27 (5,91-91,66)	42	adolescente					
	mujer	1/123	35/111335	25,86 (3,52-100,27)	25,17 (3,61-175,27)	23,05	adulto	2/135	34/102377	44,61 (10,61-187,54)	42,19 (10,86-163,94)	43,9
							anciano	1/102	15/60515	39,55 (5,18-302,23)	37,14 (5,51-250,24)	34,89
AMISULPRIDA	hombre	2/106	34/49714	27,59 (6,54-116,30)	26,11 (6,70-101,76)	47,5	adolescente	1/107	3/2991	142,43 (13,16-1541,46)	107,07 (16,81-682,10)	92,19
	mujer	2/102	32/73400	44,98 (10,64-190,16)	42,39 (10,90-164,90)	79,38	adulto	2/120	31/64640	34,75 (8,22-146,84)	32,71 (8,44-126,81)	60,58
							anciano					

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

TÍPICOS	SEXO	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂	EDAD	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	X ₂
		S/A.C.V exp/no exp	NO A.C.V exp/no exp					S/A.C.V exp/no exp	NO A.C.V exp/no exp			
LEVOPROMAZINA	hombre						adolescente					
	mujer	2/442	129/110921	3,89 (0,96-15,77)	3,85 (0,97-15,27)	4,21	adulto					
							anciano	2/488	37/60106	6,66 (1,60-27,70)	6,37 (1,65-24,63)	4,49
HALOPERIDOL	hombre	5/392	321/64223	2,55 (1,05-6,21)	2,53 (1,05-6,07)	4,59	adolescente					
	mujer						adulto	3/349	182/85915	4,06 (1,29-12,76)	4,01 (1,30-12,37)	4,08
							anciano	1/455	113/53788	1,05 (0,15-7,51)	1,05 (0,15-7,38)	0,22
AMISULPRIDA	hombre						adolescente					
	mujer	2/396	32/73106	11,54 (2,76-48,31)	10,92 (2,84-42,04)	9,47	adulto	2/310	31/64450	13,41 (3,20-56,29)	1,66 (3,29-48,73)	11,38
							anciano					

RESULTADOS

ARRITMIAS

ESTUDIO FARMACOEPIDEMIOLOGICO DE UTILIZACION, RIESGO CARDIOVASCULAR Y MORTALIDAD CON FARMACOS ANTIPSICOTICOS

TIPIICOS	SEXO	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	K ₂	EDAD	Nº CASOS		ROR IC95%	PRR IC95%	K ₂
		SI ARRT	NO ARRT					SI ARRT	NO ARRT			
		exp /no exp	exp /no exp					exp /no exp	exp /no exp			
CLORPROMAZINA	hombre						adolescente					
	mujer	3/901	46/1105544	8,00 (2,48-25,77)	7,57 (2,52-22,71)	11,22	adulto	3/686	37/101822	12,03 (3,70-38,13)	11,21 (3,76-33,36)	18,66
LEVOPROMAZINA	hombre						adolescente					
	mujer	3/901	128/110462	2,87 (0,91-9,04)	2,83 (0,92-8,68)	1,96	adulto	2/687	98/101761	3,02 (0,74-12,28)	2,98 (0,75-11,78)	1,03
FLUFENAZINA	hombre	3/809	48/744419	5,75 (1,79-18,50)	5,47 (1,82-16,43)	6,99	adolescente					
	mujer	1/903	34/110556	3,60 (0,49-26,33)	3,53 (0,51-24,37)	0,17	adulto	4/685	32/101827	18,58 (6,55-52,68)	16,63 (6,58-42,02)	44,2
HALOPERIDOL	hombre	6/733	320/63882	1,63 (0,73-3,68)	1,62 (0,73-3,60)	0,88	adolescente					
	mujer	7/817	329/95376	2,48 (1,17-5,27)	2,45 (1,17-5,12)	4,65	adulto	7/615	178/85699	5,48 (2,56-11,71)	5,31 (2,56-11,03)	20,28
PIMOZIDA	hombre	3/809	72/74395	3,94 (1,20-12,19)	3,82 (1,26-11,29)	4,31	adolescente					
	mujer	1/903	48/110590	2,55 (0,35-18,50)	2,52 (0,36-17,54)	0,92	adulto	6/935	108/53308	3,17 (1,39-7,23)	3,05 (1,40-6,67)	6,43
TIAPRIDA	hombre	3/809	50/74417	5,52 (1,72-17,73)	5,26 (1,75-15,83)	6,58	adolescente					
	mujer	2/902	34/110556	7,21 (1,73-30,06)	6,86 (1,78-26,44)	5,04	adulto	3/686	33/101826	13,49 (4,13-44,10)	12,45 (4,20-36,89)	21,23
AMISULPRIDA	hombre						anciano					
	mujer	2/1023	14/59594	8,32 (1,89-36,66)	7,41 (2,02-27,12)	5,69						
DROPERIDOL	hombre	4/612	32/49208	10,05 (3,54-28,51)	9,05 (3,58-22,86)	21,26	adolescente					
	mujer	3/655	31/72847	10,76 (3,28-35,29)	9,90 (3,35-29,25)	16	adulto	3/490	30/64270	13,12 (3,99-43,12)	12,01 (4,07-35,47)	20,31
DROPERIDOL	mujer	2/421	9/41481	21,90 (4,72-101,65)	18,10 (5,15-63,62)	17,56	anciano	2/506	2/24484	48,33 (6,79-343,78)	24,66 (9,23-65,97)	25,24

En resumen, de todos los datos obtenidos en nuestro periodo de estudio y que hemos presentado anteriormente, podemos concluir que se han obtenido 189.441 notificaciones de sospechas de reacciones adversas a cualquier medicamento, de las cuales 5.203 notificaciones correspondían a fármacos antipsicóticos. Además, 232 casos de eventos cardiovasculares ocurrieron en pacientes que recibían medicación antipsicótica.

En la tabla 5.5.1, se muestran los valores obtenidos de los estimadores de desproporcionalidad (ROR, PRR y χ^2) para todo el grupo “antipsicóticos” frente a “reacciones cardiovasculares”, observando desproporcionalidad significativa con señal tipo A (muy fuerte, que será el objeto de nuestro estudio) para todo el grupo de antipsicóticos, aunque al analizarlos por separado, los atípicos si presentan señal tipo A, mientras que los típicos presentarán señal moderada o tipo B, ROR 95%IC =1,84 (1,47-2,31), PRR = 1,82 (1,46-2,26) y $\chi^2= 27,65$ P=0.

En la tabla 5.5.2, se muestran los valores obtenidos de los estimadores de desproporcionalidad, por sexo y grupo de edad, para todo el grupo y para cada evento cardiovascular seleccionado, observando que la mayoría de eventos cardiovasculares seleccionados afectan al sexo masculino en edad adulta (rango de edad 18-65 años, edad media = 52 años y medio) excepto en los casos de accidente cerebrovascular que afecta más al sexo femenino en edad avanzada (rango de edad 66-99 años, edad media= 70 años).

En la tabla 5.5.3, se han mostrado los valores calculados de los estimadores de desproporcionalidad, solamente con señal tipo A, diferenciando entre Atípicos o Típicos para cada evento cardiovascular seleccionado, observando que los casos de muerte súbita y torsade de pointes, se producen en los dos grupos, presentando siempre valores más elevados en el caso de los atípicos. Sin embargo, en los casos de ACV y arritmias, la señal muy fuerte tipo A, solo se produce con atípicos. Se han mostrado las tasas de desproporcionalidad para comparar los valores calculados de los estimadores de riesgo frente a todos los eventos cardiovasculares seleccionados, observando desproporcionalidad, a favor de los atípicos frente a los típicos, en los casos de ACV y muerte súbita.

En la tabla 5.5.4 se puede ver gráficamente el comportamiento de dichos principios activos a cada evento cardiovascular y en la tabla 5.5.5, se han mostrado los valores calculados de los estimadores de desproporcionalidad para cada principio activo para cada evento cardiovascular seleccionado con señal tipo A o muy fuerte. En primer lugar, al analizar por principios activos, observaremos que el único principio activo que presenta señal de riesgo para todos los eventos cardiovasculares seleccionados es Olanzapina, mientras que ziprasidona y haloperidol lo tendrán en tres tipos; en el caso de dos eventos, encontraremos el mayor número de principios activos: clozapina, amisulprida, tiaprida y risperidona y los que presentan señal de riesgo a un solo evento serán, paliperidona y flufenazina. En segundo lugar, al analizar por eventos cardiovasculares, observaremos que las señales de riesgo más fuertes se dan en Torsade de Pointes, seguido de muerte súbita. En el primer evento hay que destacar la fuerte señal de riesgo que se asocia con ziprasidona, clozapina, amisulprida y tiaprida, se producirá un señal moderada con haloperidol y débil con olanzapina y quetiapina; en el segundo caso, existe una fuerte asociación con ziprasidona y una asociación moderada con olanzapina, haloperidol y risperidona. En el resto de eventos cardiovasculares las señales de

riesgo serán moderadas, en el caso de arritmias, se darán en ocho principios activos de un total de once.

Tabla 5.5.1. ROR, PRR, χ^2 para antipsicóticos y reacciones cardiovasculares en FEDRA, 1995-2012.

DROGAS	Nº CASOS	ROR IC95%	PRR IC95%	χ^2
Totales	232	3,11 (2,71-3,57)	3,02 (2,65-3,44)	290,69
Atípicos	165	3,86 (3,29-4,54)	3,71 (3,18-4,32)	309,98

P= 0,00

Tabla 5.5.2. ROR, PRR, χ^2 para antipsicóticos y Arritmias, Accidente cerebrovascular (ACV), Torsade de Pointes, y Muerte súbita en FEDRA, 1995-2012.

CASOS	Nº CASOS	SEXO	GRUPO EDAD	ROR IC 95%	PRR IC95%	χ^2
Torsade de Pointes	49	masculino	adulto	8,79 (6,42-12,03)	8,72 (6,39-11,90)	262,71
Muerte súbita	18	IND	adulto	6,66 (4,02-11,02)	6,64 (4,02-10,98)	72,65
ACV	67	femenino	anciano	3,02 (2,35-3,88)	2,99 (2,34-3,83)	80,41
Arritmias	98	masculino	adulto	2,14 (1,74-2,63)	2,12 (1,73-2,60)	54,2

IND: igual número de casos. ADULTO: rango de edad (18-65 años). ANCIANO: rango de edad (66-99 años).

P= 0

Tabla 5.5.3. ROR, PRR, χ^2 para Atípicos y Típicos y Arritmias, ACV, Torsade de Pointes, y Muerte súbita en FEDRA, 1995-2012.

CASOS	DROGAS	Nº CASOS	ROR IC95%	PRR IC95%	χ^2
Muerte súbita	Atípicos	15	9,54 (5,54-16,44)	9,50 (5,52-16,33)	91,73
	Típicos	6	3,68 (1,62-8,38)	3,68 (1,62-8,36)	11,08
Torsade de Pointes	Atípicos	31	9,04 (6,19-13,19)	8,95 (6,16-13,02)	191,91
	Típicos	20	5,84 (3,69-9,23)	5,80 (3,68-0,15)	73,19
ACV	Atípicos	62	4,95 (3,81-6,43)	4,87 (3,77-6,29)	174,07
Arritmias	Atípicos	57	2,15 (1,65-2,81)	2,13 (1,64-2,77)	32,26

Atípicos P= 0

Típicos P= 0,0009, P= 0

CASOS	DROGAS	Nº CASOS	ROR IC95%	PRR IC95%	χ ²
ACV	ASG vs. AFG	71	6,65 (3,30-13,41)	6,53 (3,25-13,12)	37,28
Muerte súbita	ASG vs. AFG	21	2,38 (1,92-6,14)	2,37 (1,92-6,10)	4,41

ACV P= 0,005

MS P= 0,05

Tabla 5.5.4. Principios activos grupo N05A y Arritmias, ACV, Torsade de Pointes, y Muerte súbita en FEDRA, 1995-2012.

Drogas	Torsade de Pointes	Muerte súbita	ACV	Arritmia
<i>Ziprasidona</i>	+++	+++	—	†
<i>Clozapina</i>	+++	—	—	††
<i>Amisulprida</i>	+++	—	—	††
<i>Tiaprida</i>	+++	—	—	††
<i>Olanzapina</i>	†	††	††	†
<i>Haloperidol</i>	††	††	—	†
<i>Risperidona</i>	—	††	††	—
<i>Pimozida</i>	—	—	—	††
<i>Quetiapina</i>	†	—	†	—
<i>Paliperidona</i>	—	—	†	—
<i>Flufenazina</i>	—	—	—	†

— No significativo † ROR ≤ 2, PRR ≤ 5 †† ROR 8-2, PRR 20-5 ††† ROR ≥ 8, PRR ≥ 20

Tabla 5.5.5. ROR, PRR, χ_2 para principios activos atípicos versus principios activos típicos y Arritmias, ACV, Torsade de Pointes, y muerte súbita en FEDRA, 1995-2012.

ARRITMIA	ATIPICOS	ROR IC95%	PRR IC95%	χ_2	TIPICOS	ROR IC95%	PRR IC95%	χ_2
	CLOZAPINA	7,06 (4,25-11,75)	6,68 (4,15-10,76)	71,67	AMISULPRIDA	10,24 (4,69-22,36)	9,36 (4,62-18,96)	44,43
	ZIPRASIDONA	4,81 (2,25-10,31)	4,63 (2,24-9,56)	16,53	PIMOZIDA	11,42 (4,07-32,03)	10,43 (4,10-26,51)	25,49
	OLANZAPINA	2,89 (1,09-3,28)	2,87 (1,09-3,22)	5,29	TIAPRIDA	6,24 (2,53-15,38)	5,95 (2,53-13,98)	16,04
					FLUFENAZINA	5,10 (1,87-13,93)	4,92 (1,89-12,83)	8,94
					HALOPERIDOL	2,18 (1,28-3,72)	2,16 (1,28-3,63)	7,59

P= 0, excepto olanzapina P=0,0214, Flufenazina P=0,0004, Haloperidol P=0,0032

ACV	ATIPICOS	ROR IC95%	PRR IC95%	χ_2	TIPICOS	ROR IC95%	PRR IC95%	χ_2
	RISPERIDONA	5,71 (3,92-8,31)	5,58 (3,87-8,04)	101,26				
	OLANZAPINA	3,83 (2,25-6,53)	3,78 (2,24-6,37)	25,53				
	PALIPERIDONA	4,44 (1,96-10,04)	4,35 (1,97-9,64)	12,23				
	QUETIAPINA	2,34 (1,11-4,95)	2,32 (1,11-4,86)	4,01				

P= 0, excepto paliperidona P= 0,0001, quetiapina P= 0,0220

TORSADE D.POINTES	ATIPIICOS	ROR IC95%	PRR IC95%	χ_2	TIPICOS	ROR IC95%	PRR IC95%	χ_2
	CLOZAPINA	36,47 (20,13-66,05)	34,79 (19,73-61,75)	374,76	AMISULPRIDA	34,80 (12,58-96,23)	32,95 (12,59-86,26)	92,39
	ZIPRASIDONA	25,04 (10,93-57,36)	24,05 (10,85-53,27)	7,74	TIAPRIDA	26,02 (8,18-82,77)	25,20 (8,22-77,44)	68,97
	OLANZAPINA	3,71 (1,38-9,99)	3,69 (1,38-9,90)	5,14	HALOPERIDOL	6,22 (2,75-14,03)	6,17 (2,75-13,82)	25,38
	QUETIAPINA	3,46 (1,10-10,84)	3,44 (1,11-10,72)	128,93				

P= 0, excepto olanzapina P= 0,0054, quetiapina P= 0,0234

MUERTE SUBITA	ATIPIICOS	ROR IC95%	PRR IC95%	χ_2	TIPICOS	ROR IC95%	PRR IC95%	χ_2
	ZIPRASIDONA	35,92 (11,18-115,46)	35,20 (11,21-110,54)	95,58	HALOPERIDOL	7,13 (2,26-22,54)	7,11 (2,26-22,34)	15,3
	OLANZAPINA	16,17 (7,48-34,98)	16,02 (7,46-34,41)	91,83				
	RISPERIDONA	7,56 (3,08-18,60)	7,53 (3,08-18,45)	27,03				

P= 0 excepto haloperidol P=0,0001

CARDIOPATIA ISQUEMICA	ATIPIICOS	ROR IC95%	PRR IC95%	χ_2	TIPICOS	ROR IC95%	PRR IC95%	χ_2
	CLOTIAPINA	6,62 (2,10-20,91)	6,47 (2,12-19,80)	13,88				
	OLANZAPINA	2,32 (1,15-4,68)	2,31 (1,15-4,61)	5,89				

P= 0,0002, P= 0,0152

DISCUSIÓN

El consumo de antipsicóticos en España ha aumentado progresivamente de 1,51 DHD en 1985 (Santamaría B, 2002) a 8,17 en 2006 (AEMPS, 2006). A finales de los años 90, el consumo español era inferior al de los países nórdicos (Santamaría B, 2002), pero superior al de la zona mediterránea, donde España consumía 3,31 DHD de antipsicóticos en 1995 e Italia 2,54 DHD; pero 8 años después, en 2003, el consumo italiano había crecido hasta las 3,75 DHD mientras que el español alcanzaba las 7,08 DHD (AEMPS, 2006; Andretta M, 2005). El consumo de antipsicóticos atípicos representaba en ambos países en 2000 el 50% del total del consumo de antipsicóticos (AEMPS, 2006; Andretta M, 2005).

En 2005, el consumo español de antipsicóticos (7,69 DHD) (AEMPS, 2006) superaba al de Hungría (0,8 DHD), era similar al de Países Bajos (7,7 DHD), Eslovenia (7,8 DHD) y Portugal (7,9 DHD) pero sensiblemente inferior al de Serbia (18,3 DHD), Finlandia (17,4 DHD), Dinamarca (11,4 DHD), Islandia (11,5 DHD), Noruega (10,6 DHD), Alemania (9,8 DHD) y Suecia (9,2 DHD) (Ravera S, 2009), lo que sitúa el consumo español un 23% por debajo de la media de este grupo de países europeos. A partir de 2009, la salud mental en nuestro país, se ve negativamente afectada debido a la precariedad económica, al igual que en Grecia y Portugal, observándose un aumento en el consumo de antipsicóticos y psicofármacos en general. En el año 2009, se vendieron 123,708 millones de envases de psicofármacos, y en el último año, 2012, un total de 128,796 millones (un aumento de alrededor del 4%), aunque permanece prácticamente estancado el consumo de antipsicóticos, con cifras que van de 13,7 a 13,4 millones (Roca M, 2013).

Si nos fijamos en nuestra Comunidad Autónoma, Castilla y León, observamos que es la comunidad con la población más dispersa, envejecida y con mayor proporción de su gasto sanitario destinado a la atención primaria; concretamente, el 17,8 % de los recursos de la Gerencia Regional de Salud, cuando la media de las Comunidades españolas es del 13,8 %. (Informe Anual del Sistema Nacional de Salud de España, 2013 – Castilla y León).

En Castilla y León, el consumo de antipsicóticos se incrementó desde las 3,1 DHD de 1992 hasta las 6,7 DHD de 2001 (3,6 DHD frente a 6,1 DHD en España) aumentando hasta 11,7 DHD en 2012, lo que indica un patrón de uso muy similar entre el uso en Castilla y León y el uso global en España, sobre todo teniendo en cuenta el distinto perfil demográfico en Castilla y León que puede implicar un consumo sin estandarizar ligeramente más elevado (INE, 2015; García del Pozo J, 2003; Base de Datos de Medicamentos, 1989), de modo que en este estudio se evidencia el crecimiento en el consumo que ha tenido lugar entre los antipsicóticos en Castilla y León, debido en su totalidad a los antipsicóticos atípicos o de segunda generación ya que el consumo en los antipsicóticos clásicos disminuye, siendo risperidona el más consumido frente a olanzapina debido a la población envejecida, mayoritaria en nuestra comunidad. Siendo mucho más significativo y trascendente para las autoridades sanitarias que en los últimos 20 años, el gasto en productos farmacéuticos -, así como el gasto total en salud - han crecido más rápido que el producto nacional bruto de todos los países europeos (Ess SM, 2003), incluida España, donde el incremento en el coste de estos medicamentos en concreto, ha sido de más del 1.200 %, esto es debido no sólo al incremento en el consumo sino también al hecho de que el coste del tratamiento diario para los antipsicóticos atípicos es mucho más elevado comparado con los medicamentos clásicos.

Con el fin de atenuar este incremento, cuya tendencia resulta a todas luces insostenible, los gobiernos europeos se aplican para reducir o al menos frenar el gasto público en productos farmacéuticos. Sobre todo en el contexto de crisis en el que nos encontramos en la actualidad, tanto las autoridades sanitarias europeas como las españolas han implementado una serie de medidas legislativas de diversa índole cuya eficacia cuantificaremos en función de su influencia en el consumo y en el coste de los medicamentos antipsicóticos sometidos a estudio. Hay tres tipos de políticas de precios que pueden ser reconocidos: el control de precio del producto, usado por la mayoría de los países de la unión europea; precios de referencia, usados por primera vez en Alemania y Países Bajos y control de ganancia, usado en Reino Unido (Ess SM , 2003).

Demostrándose en una revisión que el control de precios de referencia puede reducir los gastos a corto plazo por el cambio de uso de drogas de marca por las de referencia, de menor coste, aumentando el consumo de las drogas de Referencia y reduciendo, sin embargo, el consumo de las drogas de marca. En conclusión, el índice de precios de referencia puede reducir el uso de los medicamentos de marca, incrementando el uso de los medicamentos genéricos, a los que se les ha reducido ligeramente el precio, en las diferentes subastas de precios de referencia que realiza el gobierno, fenómeno que se produce en España, al promover las Autoridades Sanitarias la prescripción por DOE, favoreciendo así la dispensación de medicamentos genéricos (Acosta A, 2014).

Hasta el año 2004, ninguna de las medidas llevadas a cabo por las autoridades sanitarias españolas con el fin de atenuar el gasto en medicamentos afectó a los medicamentos antipsicóticos, al estar enfocadas principalmente en la promoción de especialidades genéricas y la adopción de precios de referencia (Real Decreto 1035/1999, regulación Sistema Precios de Referencia), sin embargo los nuevos antipsicóticos mantenían el derecho de patente y ninguna de las especialidades clásicas se comercializó como especialidad genérica. Durante este tiempo se aprecia un incremento drástico en el consumo de olanzapina y risperidona siendo aún más marcado el incremento en el coste que casi se multiplicó en estos diez años desde los 3,900,000 euros de 1995 a los 34,000,000 de 2004.

Una de los aspectos controvertidos durante estos años fue la idoneidad del uso de olanzapina y especialmente risperidona (Marston L, 2014) en el tratamiento sintomático de trastornos del comportamiento en pacientes con deterioro cognitivo de leve a moderado, o en otras patologías no psicóticas como depresión no psicótica, o trastornos graves de ansiedad o del sueño que afectan sobre todo a pacientes ancianos. Este perfil del paciente se puede apreciar en otros países, así en Gran Bretaña un estudio de cohortes realizado entre 2007 y 2011 indicaba que el consumo de risperidona se concentraba hasta en un 60 % en pacientes con la patología descrita, siendo estos pacientes en su mayoría ancianos (Finkel S, 2005). Otro aspecto importante respecto al uso de risperidona, olanzapina o quetiapina en ancianos en patología no psicótica es el perfil de seguridad de estos medicamentos sobre todo en lo que se refiere al riesgo de accidente cerebrovascular; en este sentido no parece existir diferencia significativa de riesgo entre distintos antipsicóticos incluyendo haloperidol y benzodiazepinas (Layton D, 2005; Grupo de Demencias de la SEGG, 2005).

Con el fin de optimizar la prescripción de antipsicóticos atípicos y con el fin de realizar un control exhaustivo del motivo de las prescripciones de dichos antipsicóticos, especialmente en ancianos, en el año 2005 se implementó la obligatoriedad de un visado en las prescripciones de antipsicóticos atípicos en mayores de 75 años (DGFP, 2005) con el fin de que el médico de familia precisara el aval del especialista para poder dispensar el medicamento. Esta medida sólo consiguió ralentizar el consumo de olanzapina y risperidona durante un año, ya que después de 2006 su consumo volvió a incrementarse. En este sentido no parece probable que se produjera con anterioridad una prescripción inadecuada de estos medicamentos en ancianos ya que la obligatoriedad del aval del especialista para la dispensación de estos medicamentos sólo ralentizó el incremento en el consumo durante el primer año.

Después de 2005 se aprecia en el coste, aunque no en el consumo, una apreciable ralentización en el ritmo interanual de incremento en el coste de estos medicamentos, ya que no hay un cambio de tendencia en el consumo de estos medicamentos; esto fue debido al hecho de que en junio de 2005 (Suzuki H, 2013) se comercializó la risperidona genérica, entre 2005 y 2012 el CTD para este medicamento se redujo desde los 4,96 € diarios hasta los 4,34 €, aunque es preciso considerar en este sentido el hecho de que las presentaciones de risperidona inyectable de liberación prolongada no han comercializado especialidad genérica. Posteriormente la comercialización de EFG de Olanzapina y Quetiapina asimismo reduce el CTD para estos medicamentos. Este mismo comportamiento se da en otros países como Finlandia y Portugal donde las cuotas de mercado de risperidona y quetiapina genéricos, aumentaron sustancialmente (estimaciones de un año posterior a la política de intervención en comparación con antes, quetiapina: 6,80%. [3,92%, 9,68%]; risperidona: 11,13% [6,79%, 15,48%]) (Leopold C, 2014).

En el año 2006, según datos del Ministerio de Sanidad y Consumo, el gasto en recetas a nivel nacional del subgrupo ATC N05AH, ascendió a 217,09 millones de euros (2.276.730 envases), mientras que el gasto en recetas en el subgrupo ATC N05AX, sumaba 205,55 millones de euros. En total, el gasto de estos dos subgrupos supuso en el año 2006 el 3,81% de todo el gasto en recetas del SNS, creciendo a tasas interanuales del 10,46% en el subgrupo N05AH y del 14,49% en el subgrupo N05AX (Oliva-Moreno J, 2006). En Castilla y León, se observa el mismo comportamiento, únicamente el gasto ascendió en estos dos subgrupos N05AH y N05AX en el año 2006, suponiendo para el subgrupo N0AX una tasa interanual del 15,75% que irá aumentando hasta el año 2012 hasta alcanzar un valor del 24,60%, mientras que el subgrupo N05AH, en el año 2006 tiene un valor del 16,01%, que irá descendiendo progresivamente hasta el año 2012, donde alcanzará un valor del 13,19%.

A partir de 2009 debido a la crisis económica que sufre España, se puede observar la repercusión económica de estos consumos, medidos en precios de venta de laboratorio. El gasto aumentó de 1056,977 millones en 2009 a 1096,231 millones en 2010, y a partir de ahí se redujo de manera muy clara en los subgrupos de antipsicóticos, antidepresivos y tranquilizantes hasta alcanzar en 2012 la cifra total de 879,187 millones, debido a la aparición de fármacos genéricos,- factor más relevante para explicar esta reducción importantísima en el gasto farmacéutico-, a pesar de que el consumo en envases no se reduzca (Roca M, 2013).

Sin embargo, la eficacia de la acusada reducción del CTD de estos medicamentos se ve atenuada por la comercialización de la paliperidona, comercializado en octubre de 2007 (Yoon KS, 2012). El consumo de risperidona disminuye drásticamente, mientras que la tendencia del resto de medicamentos no se modifica, lo que permite deducir que pacientes bajo tratamiento con risperidona son derivados a su análogo estructural paliperidona (EMA, 2009), en este sentido no está claro que la paliperidona propicie una eficacia superior en el tratamiento de los síntomas psicóticos aunque es posible que el perfil de seguridad sea superior (Nussbaum AM, 2012; Kim SW, 2012); en cualquier caso es preciso valorar si la derivación de pacientes con risperidona a paliperidona se justifica en todos los casos teniendo en cuenta la efectividad de los dos medicamentos y la diferencia en su CTD (Zeidler J, 2013).

En España, en 2006, un estudio del Servicio Canario de Salud, evaluó los costes directos sanitarios y no sanitarios, observando que el coste de la esquizofrenia supuso el 2.7 % del coste sanitario total del Sistema Nacional de Sanidad. Esto supone un gasto que asciende casi a los 2.000 millones de euros, de los cuales un 53 % corresponde a costes directos sanitarios y un 47 % a los no sanitarios. El estudio apunta que el coste del tratamiento farmacológico asciende a un total de 252,9 millones de euros. El porcentaje de medicamentos más usados para tratar la esquizofrenia queda según la investigación de la siguiente forma: antipsicóticos (52.6 %), antidepresivos (37.5 %), benzodiacepinas (1.9 %) y antiepilépticos (5.8 %). Dentro de los antipsicóticos, el 65% son antipsicóticos atípicos y el 35 % antipsicóticos convencionales, como ha ocurrido en nuestro estudio (Oliva-Moreno J, 2006).

Entre 2010 y 2012 se aprecia un nuevo cambio de tendencia en la evolución de los costes de estos medicamentos. Como consecuencia de la crisis económica en España en mayo de 2010 se aprobaron una serie de medidas (RDL 4/2010 de racionalización del gasto farmacéutico con cargo al SNS y RDL 8/2010 de adopción de medidas extraordinarias para reducir el déficit público) que incidían en una drástica reducción en el precio de los medicamentos, así el CTD global se redujo más de un 10 % desde los 3,39 € diarios de 2010 hasta los 3,02 € diarios de 2012, después de 20 años de incrementos interanuales constantes y el coste total desde los 39.799.025,5 € de 2010 hasta los 36.497.321,1 € de 2012, Sin embargo, a pesar del éxito de estas medidas, es preciso valorar a medio plazo si pueden incidir en un riesgo en la calidad de la prestación farmacéutica a medio plazo.

Otro aspecto a valorar fue el nuevo sistema de copago por parte de los pacientes implantado en 2012 (Real Decreto Ley 16/2012, medidas urgentes para garantizar sostenibilidad del SNS y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones) que hacía que la gran mayoría de los pacientes pensionistas tuvieran que aportar una parte de su medicación. En este sentido existía la incertidumbre de que dicha aportación económica o copago pudiera derivar en una infrautilización de medicamentos en pacientes que necesitan la medicación. Sin poder descartar que este fenómeno haya acaecido en otros grupos terapéuticos sí podemos descartar que se haya producido en los usuarios de medicación antipsicótica, al menos en el primer año tras la implantación del copago, ya que no se aprecia un cambio de tendencia en el consumo de estos medicamentos durante 2012, si bien es preciso considerar que es probable que el paciente y sus cuidadores valoren estos medicamentos como imprescindibles debido a la gravedad de las patologías para las que están indicados.

Relacionado con el elevado costo de la esquizofrenia, se le viene dedicando especial atención a la eficacia de la farmacoterapia convencional versus novedosa, tanto en sus relaciones riesgo-beneficio y costo-beneficio, y más reciente la valoración del papel de esta como facilitador en la reinserción social del enfermo, en la prevención de recaídas y en la calidad de vida de este, que tiene como locus de dirección y ejecución de las acciones de salud su propia comunidad (Schiffman J, 2004; Burms T, 1991).

Un análisis de coste beneficio realizado en Inglaterra en el que se comparan estos dos tipos de farmacoterapia, concluye que, no hay ninguna desventaja en términos de calidad de vida y los síntomas, y los costes asociados son menores en el uso de antipsicóticos convencionales. Sin embargo, los resultados sugieren que los fármacos antipsicóticos convencionales, a pesar de ser sustancialmente más baratos, se utilizarán en el tratamiento de pacientes que no responden, o son intolerantes a la medicación actual, generalmente tratada con atípicos (Lewis SW, 2006).

Como se ha podido observar en nuestros resultados de consumo y costo, los antipsicóticos atípicos son a menudo considerados agentes de primera línea para el tratamiento de la esquizofrenia y son prometedoras alternativas de tratamiento para otras condiciones psiquiátricas, tales como la gestión de la agresión, la manía, la depresión y neurológicas (Worrel JA, 2000). Todos los resultados obtenidos en este estudio, fueron expuestos en un poster que se presentó en la reunión científica "EuroDURG 2014", en Groningen (Holanda), donde se debatieron en distintas sesiones educativas, a parte del uso racional del medicamento, el impacto de las intervenciones políticas y económicas, los indicadores de calidad, medidas de consumo de drogas y métodos básicos y avanzados (bio estadísticos) en la investigación de la utilización de medicamentos.

Pero por otra parte, como ya hemos señalado, junto al conocimiento de la realidad del uso de estos fármacos, es necesario evaluar del modo más preciso posible el perfil de riesgo asociado a estos medicamentos, tan utilizados en terapéutica, mediante el análisis de determinadas sospechas notificadas de reacciones adversas al subgrupo ATC N05A, antipsicóticos. La importancia de este estudio radica en la morbimortalidad a la que se asocian los fármacos, de manera, que se ha estimado que podrían ocupar entre el cuarto y sexto lugar de las causas más frecuentes de muerte (Lazarou J, 1998).

En el primer estudio caso-no caso que hemos realizado en la base de datos FEDRA, se ha podido cuantificar el riesgo basal por yatrogenia medicamentosa que presentan aquellos pacientes tratados con antipsicóticos en España de que se comunique su muerte al SEFV-H comparándolo con el riesgo de que se comunique su muerte al SEFV-H de todos los demás pacientes tratados con cualquier otro medicamento. Si bien dicha desproporcionalidad no puede atribuirse sin más al tratamiento, parece corroborar un posible exceso de riesgo de mortalidad en estos pacientes, lo cual es concordante con otros resultados como, por ejemplo, los de un estudio que comparó la mortalidad en pacientes con esquizofrenia tratados con antipsicóticos con la de otros pacientes sin esquizofrenia pertenecientes a la misma organización de asistencia sanitaria elegidos de manera aleatoria, en el que se obtuvo una tasa de mortalidad por todas las causas ajustada en el grupo de esquizofrénicos tratados cuatro veces mayor que en el grupo control (RR = 4,22; IC del 95%: 1,22 - 22,40) (Enger C, 2004).

Por otra parte, si bien existe desproporcionalidad en relación con la mortalidad en todo el subgrupo terapéutico, cuando se analiza por separado se observa en el grupo de los atípicos, pero no en el de los típicos (Tabla 5.4.1), lo que indicaría que los atípicos probablemente no presentan ventajas en cuanto al riesgo de mortalidad y que quizá presentan, al menos, los mismos riesgos de reacciones adversas graves que los típicos; ya que si bien las reacciones adversas más frecuentes con los típicos (sedación y efectos extrapiramidales) son las más comunes y afectan a la tolerabilidad y calidad de vida, sin embargo son menos graves y quizá se relacionan en menor medida con la mortalidad (Leucht S, 2013).

Por otra parte, el exceso de mortalidad puede tener como una de sus causas una mayor incidencia de reacciones adversas cardiovasculares, y es conocido que el síndrome metabólico (la asociación de patologías, relacionadas con obesidad, que tienen como factor patogénico común la insulinoresistencia), asociado a un riesgo aumentado de morbimortalidad, se produce con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con atípicos, con un riesgo que va de más a menos elevado con olanzapina, clozapina, risperidona y quetiapina (Clark SL, 2011), lo cual concuerda con los resultados de nuestro estudio, ya que la desproporcionalidad en el grupo de los atípicos se observa, cuando se analiza por principios activos, en risperidona, olanzapina, quetiapina y clotiapina (Tabla 5.4.2). Asimismo, se ha publicado que la incidencia de síndrome metabólico es mayor en mujeres: 51% vs 36% (McEvoy JP, 2005), lo cual parece concordar con los resultados de nuestro estudio, ya que cuando se analiza por sexo y edad, se observa la desproporcionalidad sobre todo en mujeres adultas (Tabla 5.4.4).

Otro dato observado, es que existe desproporcionalidad con olanzapina y quetiapina en ancianos (Tabla 5.4.4). En 2008, la AEMPS, publicó que el uso de antipsicóticos en pacientes ancianos con demencia, se asociaba a un aumento de mortalidad y en consecuencia, se tomaron medidas adecuadas, como la obligatoriedad de visado de inspección en pacientes mayores de 75 años. Un estudio realizado entre pacientes ancianos (Schneeweiss S, 2007), confirma que el riesgo de muerte es mayor en los atípicos (tasa de mortalidad de 1,47, 95% intervalo de confianza [IC] 1,39-1,56), en especial con risperidona, (tasa de mortalidad 2,14; IC 95%: 1,86-2,45). Otro estudio (Gill SS, 2007) no solo asocia ese riesgo a ancianos, sino también a una patología, la demencia, a corto plazo (razón de riesgo ajustada 1,31; IC 95%: 1,02-1,70) y a largo plazo (razón de riesgo ajustada 1,55; IC 95%: 1,15-2,7).

Si bien se ha pretendido que los atípicos eran superiores frente a los antiguos típicos, tanto en eficacia como en riesgo, dos metaanálisis (Geddes J, 2000; Davis JM, 2003) concluyeron que los típicos, elegidos con cuidado, no son inferiores a los atípicos. Más recientemente, ensayos amplios, aleatorios no han podido demostrar tampoco que los atípicos fueran más efectivos y seguros (CATIE 2005; CUTLASS 2006; EUFEST 2008) (McEvoy JP, 2005; Jones PB, 2006; Kahn RS, 2008). Esta falta de diferencias significativas en eficacia y riesgo entre unos antipsicóticos y otros parece confirmarse en un reciente y completo metaanálisis en el que se compararon 15 neurolépticos de primera y segunda generación y sus principales efectos adversos: aumento de peso, aumento de la prolactina, prolongación del intervalo QT, sedación y efectos secundarios extrapiramidales (Leucht S, 2013), concluyendo que haloperidol producía más efectos extrapiramidales y olanzapina menos; clozapina mayor sedación y risperidona menos; olanzapina mayor aumento de peso y el menor haloperidol; mientras que el incremento de

prolactina mayor fue con risperidona y el menor para quetiapina y el mayor riesgo de prolongación del intervalo QT fue con risperidona y el menor para haloperidol.

En cuanto a los típicos, si bien no se ha observado desproporcionalidad para el subgrupo en su conjunto, sí que se observa en cinco principios activos considerados por separado: clorpromazina, levopromazina, haloperidol, zuclopentixol y tiaprida (Tabla 5.4.3). Esta desproporcionalidad quizá esté relacionada con el uso de dosis altas en cuadros de agitación y psicosis agudas, para los que parecen reservados algunos de estos principios activos, como haloperidol, tiaprida y levopromazina (McEvoy JP, 1999; Chinchilla Moreno A, 2007) aunque se ha comprobado que dosis altas de antipsicóticos de alta potencia no son más eficaces ni tienen acción más rápida que dosis moderadas y sin embargo se asocian a una mayor incidencia de efectos adversos (Baldessarini RJ, 1988).

También se han estudiado las formas depot (Tabla 5.4.3), que actualmente en España se comercializan con 4 principios activos (flufenazina, pipotiazina, zuclopentixol y risperidona), no habiendo encontrado desproporcionalidad significativa nada más que con el zuclopentixol depot, del cual hay que reseñar que también se ha encontrado desproporcionalidad en su forma oral. Quizá este resultado pueda estar relacionado con el uso de este fármaco, a dosis probablemente elevadas, por ejemplo en la prevención de conductas violentas (Arango C, 2006).

Por último, se han observado diferencias en la aparición de desproporcionalidad si se consideran la edad y el sexo. La desproporcionalidad en el grupo de atípicos, se observa especialmente en el grupo de mujeres adultas (rango de edad: de 19 a 64) (Tabla 5.4.4), si bien existen las siguientes excepciones: en cuanto a la edad, olanzapina y quetiapina presentan desproporcionalidad significativa también en el grupo de ancianos (rango de edad: de 66 a 97); y en cuanto al sexo, olanzapina y clotiapina también en los hombres. Los estudios realizados sugieren que existen diferencias según el sexo en variables farmacocinéticas de los neurolépticos como absorción, biodisponibilidad, distribución y metabolismo hepático (Yonkers KA, 1992), y que las mujeres alcanzan niveles superiores de fármaco en sangre (Szymanski S, 1995) aunque hay otras revisiones sobre mortalidad con antipsicóticos que no observan diferencias significativas en cuanto al sexo (Saha S, 2007).

La mayor parte de los estudios realizados sobre diferencias de respuesta al tratamiento han sido realizados con los típicos y sugieren que las mujeres jóvenes requieren dosis más bajas de medicación que los hombres (Szymanski S, 1995), mientras que las mujeres postmenopáusicas requieren dosis más elevadas que los hombres (Seeman MV, 1986).

Una de las posibles explicaciones de estas diferencias son los cambios en los niveles de estrógenos (Szymanski S, 1996). Además, numerosos estudios encuentran que las mujeres muestran una respuesta más rápida y con un índice de respuesta más elevado (Seeman MV, 1986; Szymanski S, 1996). Asimismo, la mayoría de los estudios coinciden en que los síntomas extrapiramidales secundarios al tratamiento con neurolépticos son más frecuentes en mujeres (Seeman MV, 2010). Las mujeres en tratamiento con clozapina también sufren con más frecuencia que los hombres agranulocitosis y eosinofilia (Alvir JM, 1994). La elevación de la prolactina secundaria a los típicos y a risperidona es también más frecuente en mujeres y esto incrementa el riesgo de galactorrea, amenorrea y disfunción sexual (Melkersson KI, 2001).

Otra explicación para estas diferencias en cuanto a efectos adversos según el sexo, es que el tabaco puede disminuir los niveles de antipsicóticos en plasma, y hace unos años, se comprobó que los hombres esquizofrénicos fumaban más (85%) que las mujeres esquizofrénicas (47%) y quienes fumaban recibían dosis más altas de antipsicóticos (Goff DC, 1992). Otro estudio encontró que las dosis diarias de antipsicóticos aumentaban con la edad en pacientes que fumaban, pero disminuían con la edad en los que no lo hacían, sin efecto del sexo en las dosis (Salokangas RK, 1997).

El cumplimiento farmacológico es otro factor que puede influir en las diferencias halladas por sexo (Nasser EH, 2002). Diversos estudios encuentran que los hombres son menos cumplidores (Sellwood W, 1994; Smith CM, 1997). Otros, sin embargo, no encuentran diferencias (Buchanan RW, 1992). Todos estos datos inducen a pensar que las dosis de neurolépticos que se utilizan habitualmente, y que se basan en estudios realizados en pacientes masculinos, pueden ser demasiado elevadas para las mujeres con esquizofrenia, y que esto puede conllevar más efectos adversos y toxicidad en mujeres (Leung A, 2000).

Sorprende asimismo que, en general, la desproporcionalidad en la mortalidad en este tipo de pacientes, no esté asociada a la edad avanzada, ya que en las mujeres se asocia a edad adulta y en los típicos, analizados individualmente por sexo y edad (Tabla 5.4.4), la desproporcionalidad se observa especialmente en el grupo de hombres adultos (rango de edad: de 20 a 65 años). Esta ausencia de desproporcionalidad en ancianos (rango de edad: de 66 a 97) tratados con antipsicóticos con respecto a los enfermos de la misma edad que toman otros medicamentos, quizá sea debida a que en estos pacientes estos fármacos se usen a dosis más bajas, debido al posible riesgo de accidente cerebrovascular (Sacchetti E, 2010). Todos los resultados obtenidos en este estudio fueron expuestos y debatidos en una ponencia realizada, en el 11º Simposio Nacional sobre Tratamiento Aseritivo Comunitario en Salud Mental, celebrado en el Centro de Salud Quirinal y en el Hospital San Agustín de Avilés, en 2014.

En el segundo estudio caso-no caso que hemos realizado en la base de datos FEDRA es similar en sus objetivos, aunque no en el método utilizado, al estudio de cohortes realizado en base de datos de salud canadiense por Curkendal, en el cual el riesgo relativo ajustado fue significativamente mayor para la arritmia ventricular, 2,3 (IC del 95% = 1.2 a 4.3); insuficiencia cardíaca, 1,6 (IC 95% = 1,2 a 2,0); accidente cerebrovascular, 1,5 (IC 95% = 1,2 a 2,0); y la mortalidad cardiovascular, 2,2 (IC 95% = 1.7 a 2.8) (Curkendall SM, 2004). Se ha encontrado que aquellos pacientes tratados con antipsicóticos en España tienen una mayor prevalencia de morbilidad cardiovascular, aunque dicha desproporcionalidad no puede atribuirse sin más al tratamiento, parece corroborar un posible exceso de riesgo cardiovascular en estos pacientes, lo cual es concordante con otros resultados, como los del estudio Clamors, en el que se obtuvo un riesgo muy alto a cualquier evento cardiovascular ROR 4,32 (IC95%= 1,15 - 16,26) en pacientes con enfermedades mentales graves tratados con antipsicóticos (Bobes J, 2012). Por otra parte, si bien existe desproporcionalidad en relación a las distintas reacciones cardiovasculares, comentadas anteriormente, en todo el subgrupo terapéutico (Tabla 5.5.1); cuando se analiza por separado en este estudio, se observa que los atípicos presentan mayor riesgo que los típicos, ASG vs. AFG con $p < 0,005$ (Tabla 5.5.1) siendo olanzapina (Tabla 5.5.3) quien presenta mayor riesgo observado cómo confirma el estudio CATIE (Daumit GL, 2008), seguido de ziprasidona, risperidona y quetiapina. Cosa que no ocurre en otro estudio de

cohortes anterior, realizado por Mehta (Mehta S, 2011), en el cual al comparar el riesgo de eventos cardíacos graves en adultos mayores que toman antipsicóticos, se observó que los usuarios de típicos estaban en mayor riesgo en comparación con los atípicos con ROR 1,21 IC 95% (1,04-1,40).

En los casos de arritmias, ACV, Torsade de pointes y muerte súbita (Tabla 5.5.2), se observa que el riesgo afecta principalmente a adultos, excepto en los casos de ACV que afectan a ancianos, corroborando los datos del estudio realizado por Mundet-Tudurí, en el que la prevalencia de accidente vascular cerebral fue significativamente superior entre los tratados, tanto en adultos (odds ratio = 2,33) como en ancianos con ligera superioridad (odds ratio = 2,64) (Mundet-Tudurí X, 2013), corroborando que uno de los usos off-label de los antipsicóticos es en pacientes ancianos principalmente con demencia (Gareri P, 2014), observando en nuestro estudio que suele predominar el sexo femenino.

Concretando por tipos de reacciones adversas, los informes de casos de Torsade de Pointes y otras arritmias han planteado nuevas preocupaciones de que los efectos cardíacos de los antipsicóticos pueden ser un efecto directo de estas drogas y no sólo el resultado de un cambio en el perfil de factores de riesgo (Glassman AH, 2001; Reilly JG, 2000).

Torsade de pointes y otras arritmias se han descrito en pacientes que utilizan principalmente antipsicóticos típicos, en este estudio se observa principalmente en pacientes tratados con amisulprida, tiaprida y haloperidol (Tabla 5.5.4, Tabla 5.5.5) y en un grado mucho menor en pacientes que usan fármacos atípicos (Jackson T, 1997; Ravin DS, 1997), de modo que, no hay asociación de riesgo con relación de tasas ASG vs. APG $p < 0,3$, aunque se ha observado en este estudio una fuerte señal (tipo A) de riesgo en pacientes tratados con ziprasidona, matificando las conclusiones de Glassman que corroboran prolongación del intervalo QT, sin evidencia que sugiera que esto lleva a torsade de pointes o muerte súbita, siendo el uso generalizado el que demuestre si ziprasidona es totalmente seguro (Glassman AH, 2001) y clozapina.

En 2015, la organización AZCERT (Woosley RL, 2015), - elabora una lista de medicamentos con posible riesgo de Torsade de Pointes -, encontró pruebas que asocian a la ziprasidona con informes de Torsade de Pointes (Li XB, 2014), pero en casi todos los casos, sólo bajo ciertas condiciones (por ejemplo sobredosis, concomitante fármacos con riesgo de Torsade de Pointes, hipopotasemia, etc.) corroborando nuestros resultados, en relación con la existencia de este riesgo. En el caso de clozapina, no se sabe si está asociado de forma independiente con la prolongación patológica del intervalo QTc, al no existir pruebas suficientes que los corroboren, pero puede contribuir a la prolongación del intervalo QTc patológicos en pacientes con otros factores de riesgo (Law D, 2014); por ello, su uso debe ser compensado por una reducción en el riesgo de suicidio para la mayoría de los pacientes que toman clozapina, recomendando evaluación y seguimiento de la función cardíaca en los pacientes antes y después de iniciar el tratamiento (Merrill DB, 2005).

Con menor fuerza en la posible señal, aparecen la olanzapina y la quetiapina (Tabla 5.5.4, Tabla 5.5.5), corroborando las conclusiones extraídas de diferentes estudios, uno de ellos realizado por Raschi, donde se recogen los datos de utilización de medicamentos de 12 países europeos para evaluar posible riesgo torsadogénico frente a la exposición de antipsicóticos de la población durante el período 2005-2010 y otro realizado por Leucht, meta análisis con 15

fármacos antipsicóticos, donde se observa que amisulprida, ROR 0,66 (IC95%=0,39-0,91) presenta mayor desproporcionalidad, mientras que haloperidol ROR 0,11 (IC95%=0,03-0,19) tiene un comportamiento similar a quetiapina ROR 0,17 (IC95%= 0,06-0,29) y olanzapina ROR 0,22 (IC95%= 0,11-0,31) (Leucht S, 2013; Raschi E, 2013). Concluyendo que el mecanismo de atípicos bloquean repolarización de corrientes de potasio (Ray WA, 2004) y prolongan la repolarización ventricular (Ray WA, 2003; Siscovick DS, 1994), siendo el grado de prolongación del QTc dosis dependiente, de este modo, los efectos electrofisiológicos de algunos atípicos son comparables a los de los agentes más antiguos (Haddad PM, 2002).

Los pacientes pueden estar en mayor riesgo de desarrollar arritmias fatales cuando toman antipsicóticos, debido a que es más probable que ocurra prolongación del intervalo QT inducida por fármacos, coexistiendo con otros factores de riesgo, tales como la susceptibilidad individual, la presencia de síndromes de QT largo congénito, insuficiencia cardíaca, bradicardia, desequilibrio electrolítico, la sobredosis de un medicamento QTc prolongando, el sexo femenino, la moderación, la vejez, hepática o renal, y el estado metabolizador lento (Zemrak WR, 2008).

El riesgo debe ser visto en el contexto de los riesgos y beneficios del tratamiento antipsicótico en general. Parece prudente, cuando sea posible, para seleccionar los antipsicóticos que no están asociados con marcada prolongación del intervalo QTc. Si se justifica el uso de una droga que prolongue intervalo QTc, a continuación, se deben adoptar medidas para reducir el riesgo (Haddad PM, 2002).

Los informes de casos de ACV han planteado numerosas preocupaciones sobre un aumento del riesgo asociado directamente con el uso de fármacos antipsicóticos, numerosos estudios llegaron a la conclusión de que había cierta evidencia débil de que los fármacos antipsicóticos aumentan el riesgo de accidente cerebrovascular, pero no había evidencia clara de que este riesgo fue mayor con atípicos versus fármacos antipsicóticos convencionales (Gill SS, 2005; Herrmann N, 2004).

Hasta que el equipo de Douglas, investigó asociación entre el uso de los fármacos antipsicóticos típicos y atípicos y la incidencia de accidente cerebrovascular en pacientes con y sin demencia, observando que el uso de cualquier fármaco antipsicótico se asoció con una proporción de la tasa de accidente cerebrovascular de 1,73 (95% IC 1,60 a 1,87), 1,69 (95% IC 1,55 a 1,84) para los antipsicóticos típicos y 2,32 (95% IC 1,73 a 3,10) para los antipsicóticos atípicos y que en los pacientes que recibieron cualquier medicamento antipsicótico, las razones de tasas fueron 3,50 (95% IC 2,97-4,12) para las personas con demencia y 1,41 (95% IC 1,29-1,55) para los que no tienen demencia (Douglas IJ, 2008). Concluyendo, como en nuestro estudio, que todos los antipsicóticos se asocian con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y el riesgo podría ser mayor en los pacientes ancianos (Tabla 5.5.2) que recibieron antipsicóticos atípicos, cuya relación de tasas ($p < 0,005$) a favor de los ASG nos indica, especialmente en pacientes tratados con olanzapina, risperidona, quetiapina y paliperidona (tabla 5.5.5), que los que recibieron antipsicóticos típicos (Shin JY, 2013).

Las personas con demencia parecen estar en mayor riesgo de tener asociado un ACV que las personas sin demencia, por ello, cuando sea posible debemos evitar el uso de antipsicóticos atípicos en estos pacientes (Martínez L, 2009), llegando al punto que en 2004 el Comité del

Reino Unido sobre la Seguridad de los Medicamentos (CSM), recomendó evitar el uso de antipsicóticos atípicos en personas con demencia (Committee on Safety of Medicines, 2005), haciendo lo mismo España a través de la AEMPS (DGFP, 2005).

En último lugar, preocupa considerablemente los casos de notificación de muerte súbita asociados al consumo de este tipo de fármacos, sobre todo cuando distintos autores sugirieron aumento del riesgo de muerte súbita cardíaca en pacientes 30-74 años de edad tratados con fármacos antipsicóticos (Ray WA, 2009; Ray WA, 2001; Hennessy S, 2002).

Hay gran cantidad de datos que vinculan los antipsicóticos típicos con un mayor riesgo de muerte súbita cardíaca, debido a que bloquean repolarización corrientes de potasio in vitro (Ray WA, 2004; Ray WA, 2003) y prolongan el intervalo QT (Ray WA, 2003; Pearson EC, 2005; Wiseman LR, 1994); siendo este un importante mecanismo causal de las taquiarritmias ventriculares que a menudo conducen a la muerte súbita cardíaca (Monahan BP, 1990). Existen también numerosos informes de casos de torsade de pointes y muerte súbita en relación con el uso de los antipsicóticos típicos (Matsumoto S, 2001; Murray KT, 2004).

En la actualidad, se sabe menos acerca de la seguridad cardíaca de los fármacos antipsicóticos atípicos, que han sustituido en gran medida a los típicos en la práctica clínica, preocupándonos que estos medicamentos aumenten el riesgo de muerte súbita cardíaca en la misma medida que los medicamentos más antiguos, confirmándose en un estudio que la proporción de tasa de incidencia para los usuarios de atípicos, en comparación con los usuarios de típicos era 1,14 (IC 95%, 0,93 a 1,39) que los usuarios de antipsicóticos típicos y atípicos en la cohorte del estudio tenían un mayor riesgo relacionado con la dosis similar de muerte cardíaca repentina. Esto sugiere que en relación con este efecto adverso, los antipsicóticos atípicos no son más seguros que los medicamentos más antiguos, como se comprueba en este estudio que observa una posible asociación de riesgo a favor de los ASG, $p < 0,05$ (Ray WA, 2009).

Los fármacos antipsicóticos con una mayor señal de riesgo de muerte cardíaca repentina (tipo A) incluyen haloperidol, ziprasidona, olanzapina y risperidona (Tabla 5.5.4, Tabla 5.5.5), coincidiendo estos datos con otro estudio, en el que se ha encontrado que la magnitud de las asociaciones fue mayor entre los pacientes que tenían una duración más corta de tratamiento. La edad, el sexo, la enfermedad cardíaca subyacente, y la enfermedad psiquiátrica comórbida no modificaron el riesgo relativo de muerte súbita (Wu CS, 2015), comentar la señal tipo B que hemos obtenido con zuclopentixol, número de casos < 3 , aunque tiene ROR 38,14 IC 95% (9,09-160,05), PRR 37,34 IC 95% (9,17-152,15) y χ^2 67,49, resultado que puede estar relacionado con el uso de este fármaco, a dosis probablemente elevadas, por ejemplo en la prevención de conductas violentas (Arango C, 2006).

En otro estudio reciente se observa que pacientes tratados con olanzapina tuvieron un riesgo significativamente mayor de mortalidad cardíaca en relación con los pacientes psiquiátricos que no utilizan antipsicóticos, (RR ajustado [RRa]: 1,53; IC, 01.12 a 02.09) (Jones ME, 2013).

Para finalizar, comentar brevemente que este estudio también analizó informes de casos de cardiopatía isquémica, los cuales no fueron significativos para el subgrupo terapéutico, como en la revisión sistemática realizada por Brauer, donde no se encontró asociación entre el uso de antipsicóticos y un mayor riesgo de infarto de miocardio (Brauer R, 2011).

Sin embargo, en este estudio los resultados de riesgo fueron significativos con olanzapina y clotiapina (Tabla 5.5.5), corroborando los datos del estudio realizado por Correll, en el que se asoció un riesgo significativo para dichos principios activos con ROR 1,40 IC95% 1,13-1,72 (Correll CU, 2015), debido tal vez, a la fuerte asociación al aumento de peso y a generar efectos adversos metabólicos (regulación glucemia y lípidos) provocando mayor riesgo cardiovascular (Kane JM, 2010).

Todos los resultados obtenidos en este estudio fueron expuestos y debatidos en una ponencia realizada, en el 12º Simposio Nacional sobre Tratamiento Asertivo Comunitario en Salud Mental, celebrado en el Hospital San Agustín de Avilés, en 2015.

CONCLUSIONES

1. La oferta de antipsicóticos en Castilla y León durante el tiempo de estudio aumenta únicamente en el grupo de antipsicóticos atípicos, por la comercialización de dos nuevas moléculas, del grupo N05AX “paliperidona”, otra del grupo N05AH “asenapina” y por la comercialización de especialidades farmacéuticas genéricas, principalmente “risperidona”.
2. El consumo de antipsicóticos de primera generación en Castilla y León se redujo un 17,8% en todos los grupos, incluso “haloperidol” disminuyó un 13%, en contraposición, los antipsicóticos de segunda generación aumentaron considerablemente, el grupo N05AH aumentó 44,86%, siendo “asenapina” la más significativa y el grupo N05AX aumentó 40,24%, siendo “paliperidona” la más significativa.
3. El consumo y el coste derivado de las prescripciones de medicamentos antipsicóticos se incrementa de manera drástica en los últimos 18 años en Castilla y León, de tal modo que el incremento en el coste ha alcanzado una media superior al 100% interanual.
4. Diversas medidas legislativas han tratado de contener el gasto. En Castilla y León el éxito potencial de la implantación de especialidades genéricas se ha visto parcialmente atenuado por la comercialización de nuevas moléculas cuyas ventajas en término de eficacia o seguridad es discutible y se ha observado que su consumo ha aumentado progresivamente.
5. Las únicas medidas cuyo éxito es constatable han sido la reducción de precio de los medicamentos llevada a cabo en 2010, que ha disminuido la factura de gasto sanitario de 39,8 millones de euros hasta 36,5 millones de euros en 2012 y la implantación del copago en pensionistas, sin afectar al consumo de estos medicamentos.
6. Se ha encontrado señal de desproporcionalidad en relación con la notificación de muerte en la base de datos FEDRA en todo el grupo de antipsicóticos, que es concordante con el exceso de riesgo de mortalidad señalado en estos pacientes en relación con la población general, pero que expresa un exceso de riesgo añadido al ya conocido, al ser efectuada la comparación con mortalidad por yatrogenia con cualquier otro fármaco de los utilizados en España.

7. Esta desproporcionalidad, en relación con la notificación de muerte, aparece con los atípicos pero no con los típicos, lo cual pudiera estar relacionado con sus diferentes perfiles de reacciones adversas.
8. La desproporcionalidad, en relación con la notificación de muerte, encontrada con el zuclopentixol tanto en su forma oral como depot, podría considerarse como una señal en farmacovigilancia; mientras que la desproporcionalidad encontrada en mujeres adultas concuerda con las diferencias que múltiples estudios señalan en función del sexo y que deberían conllevar un ajuste de las dosis de antipsicóticos en mujeres.
9. Se ha encontrado señal de desproporcionalidad significativa en relación con las reacciones cardiovasculares seleccionadas (muerte súbita, torsade de pointes, ACV, y arritmia) en todo el grupo de antipsicóticos, principalmente en varones adultos excepto en el caso de ACV que se da en mujeres ancianas.
10. Esta desproporcionalidad, en relación con la notificación de reacciones cardiovasculares, es mayor en atípicos que en típicos en los casos de Torsade de Pointes y muerte súbita, mientras que al comparar atípicos versus típicos se observa asociación significativa a favor de los atípicos en ACV y muerte súbita, destacando entre todos la olanzapina por presentar desproporcionalidad en todos los casos de reacciones cardiovasculares seleccionados.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Tradicionalmente los EUM se realizaban utilizando la población del último censo, algunos autores consideraron que el 99% de la población española estaba protegida por la seguridad social y como una aproximación habitualmente aceptable de la utilización real (García del Pozo J, 2003), pero a partir del año 1998 y siguientes los datos de población se obtenían a partir de la Base de Datos Central de Tarjeta Sanitaria (Insalud. Subdirección General de Atención Primaria, 2004).

En 2004 se reguló la Tarjeta Sanitaria Individual (TSI), no obstante, la bases de datos donde se registran presentan el inconveniente de no abarcar colectivos como ISFAS, MUFACE, etc., además, su uso está limitado a las administraciones públicas y la utilización por terceros se encuentra sometida a decisiones del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (Real Decreto 183/2004). En el presente trabajo deben tenerse en cuenta que la base de datos ECOM y CONCYLIA contienen información sobre las prescripciones del régimen ambulatorio a cargo del Sistema Nacional de Salud, quedando excluidos de la misma datos de seguros privados o mutualidades ISFAS (Instituto Social de las Fuerzas Armadas), MUFACE (Mutualidad de Funcionarios Civiles del Estado) o MUGEJU (Mutualidad General Judicial), ni datos de otras mutualidades o de consumo directo con receta médica. Por otro lado, tampoco incluye el consumo en el medio hospitalario.

Por otra parte, para el presente estudio se ha utilizado la DDD como unidad técnica de medida siguiendo las directrices de la WHO; aunque en el proceso de selección de la DDD para cada fármaco se tienen en cuenta las dosis recomendadas y, por tanto, las que presumiblemente se utilizan, a veces existen diferencias entre la DDD y la dosis realmente utilizada en la práctica clínica.

Debido a la estructura agregada de dicha base de datos, se desconocen los pacientes tratados con terapia combinada de fármacos antipsicóticos. Sin embargo, el consumo efectuado a través de estas entidades representa una proporción reducida del total, por lo que esta limitación del estudio no invalida los resultados del presente estudio.

A su vez, el análisis fármaco- económico se centra en gastos derivados de la dispensación de antipsicóticos. No se dispone de datos sobre otros costes directos (atención sanitaria, recursos complementarios) e indirectos (como la variación de la calidad productiva entre otros) relacionados con dichas dispensaciones.

Pero sin duda alguna, la dificultad mayor en esta parte del estudio, ha sido no poder obtener datos a nivel nacional, concentrándonos únicamente en datos a nivel autonómico, siendo esta una de las limitaciones más reseñadas por los autores de trabajos sobre EUM en España (Álvarez Luna F, 2004) y de un estudio realizado sobre detección de prioridades de los investigadores españoles, que confirma esta dificultad; entre 53 temas propuestos, figura en segundo lugar el desarrollo de sistemas de información poblacionales (Bernal E, 2006).

Respecto a los datos de riesgo de antipsicóticos, hay que tener en cuenta que la base de datos FEDRA contiene notificaciones de sospechas de reacciones adversas a fármacos por lo que no hay certeza de que el fármaco sospechoso haya causado la reacción adversa. Asimismo, el

Sistema de Notificación Espontanea de RAM, presenta como limitaciones inherentes y ampliamente conocidas, la infra notificación y el desconocimiento de la población expuesta al fármaco (Hazell L, 2006; Van der Heijden PG, 2002; Irujo M, 2007; López-González E, 2009), especialmente en la evaluación del riesgo asociado a un medicamento (Carvajal A, 1993; Álvarez A, 1993), así como la presencia de notificaciones con información incompleta (Carvajal A, 1993).

El método del estudio caso / no caso puede ser muy útil para evaluar y detectar asociaciones entre un efecto de la droga adversa específica y la exposición al fármaco en condiciones reales de uso, porque es simple, rápido y utiliza ya están disponibles los datos. Sin embargo, es importante recordar que estos estudios desproporcionalidad sólo deben considerarse como exploratorio en el contexto de la detección de la señal, ya que no permiten la cuantificación del verdadero riesgo. De hecho, las diferencias en las fracciones de informes por el tiempo, las drogas o el tipo de evento son difíciles o imposibles de distinguir de las diferencias en las tasas de ocurrencia de eventos adversos que hacen hacer inferencias problemáticas a partir de esos datos (Van der Heijden PG, 2002).

Al ser un estudio en un referente temporal y espacial definido, ni resultados ni recomendaciones pueden ser extrapolados a otros entornos, ni generalizados, por lo que no dispone de validez externa, aunque se han obviado situaciones consideradas irrelevantes, pudiendo extender los resultados al Área, sin embargo aportan el apoyo necesario para profundizar en aquellos aspectos donde se detectan situaciones susceptibles de estudio.

El estudio de la situación de los problemas de salud en grandes poblaciones contiene las limitaciones propias de los estudios epidemiológicos descriptivos, y precisan del apoyo de otros analíticos y focalizados para poder tener en cuenta la variabilidad interindividual

La determinación del estado de salud en grandes poblaciones requiere considerar la variabilidad interindividual existente en respuesta a medicamentos, en principio de carácter farmacocinética, también farmacodinámica, relacionada con la interacción fármaco-receptor, y de modo más general con la naturaleza de la enfermedad tratada. Esta variabilidad puede ser consecuencia directa de factores genéticos, ambientales o patológicos.

Otra limitación de nuestro estudio radica en el hecho de que los criterios de certeza de la clasificación de causalidad de las reacciones adversas medicamentosas exigen una respuesta positiva a la retirada del fármaco, así como la reaparición de la clínica al re exponer al paciente al medicamento. Al incluir en una parte de nuestro trabajo sólo pacientes fallecidos, el grado máximo de causalidad que hemos obtenido, según los criterios de la WHO y de Naranjo (Naranjo CA, 1981), es el de probable reacción adversa medicamentosa ya que, obviamente, no dispusimos de datos de la respuesta a la retirada del fármaco ni a la re exposición.

BIBLIOGRAFIA

1. Abasolo-Osinaga E, Abecia Inchaurregui LC, Bañares Onrait MT, et al. Dispensación y coste de antimicrobianos en España (1998-2000). *Rev Esp Quimioterap.* 2005; 18:300-307.
2. ACOG, Committee on Practice Bulletins--Obstetrics. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 2008; 111:1001-1020.
3. Acosta A, Ciapponi A, Aaserud M, Vietto V, Austvoll-Dahlgren A, Kösters JP, et al. Pharmaceutical policies: effects of reference pricing, other pricing, and purchasing policies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 10:CD005979.
4. AEMPS, Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Observatorio de uso de medicamentos, informes publicados. Utilización de antipsicóticos en España, 1992-2006. [Acceso 01/05/2013]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/informes_anteriores.htm
5. AEMPS, Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe mensual, Septiembre 2013. [Acceso 01/05/2014]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/boletinMensual/2013/septiembre/docs/informe-mensual_septiembre-2013.pdf
6. AEMPS, Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Notas informativas de medicamentos de uso humano / seguridad Ref. 2004/03 y Ref. 2004/04. [Acceso 01/05/2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/home.htm>
7. AEMPS. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instrucciones para la Industria farmacéutica. Avance sobre la transmisión electrónica de sospechas de reacciones adversas de medicamentos de uso humano con la AEMPS. Versión 3, Diciembre 2007. Disponible en: http://www.aemps.es/indFarma/docs/instruc_transmisionElec-dic07.pdf técnicas
8. AETS, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Sanidad y Consumo «Directorio de Registros Sanitarios españoles de utilidad en Evaluación de Tecnologías Sanitarias» Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Diciembre 2000.
9. AETS, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Ciencia e Innovación. Bouza Álvarez C et al. Patología física en la Esquizofrenia. Revisión sistemática y Análisis de Registros Hospitalarios. IPE 58/09. Madrid: Julio 2009.
10. Álamo C, López F, Cuenca E. Fármacos antipsicóticos. En: "Plan Nacional de Formación Continuada. Avances en Farmacología y Farmacoterapia. Módulo 2: Avances en Farmacología del Sistema Nervioso. CGCOF, Madrid 2002: pág. 101-154.
11. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes.* 2003; 52:1210-1214.

12. Allison DB, Fontaine KR, Heo M, Mentore JL, Cappelleri JC, Chandler LP, et al. The distribution of body mass index among individuals with and without schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1999; 60:215-220.
13. Almenoff JS, Pattishall ES, Gibbs TG, DuMouchel W, Evans SJ, Yuen N. Novel statistical tools for monitoring the safety of marketed drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 82:157-166.
14. Álvarez A. La medida del riesgo asociado al uso de medicamentos. En: Carvajal A, ed. *Farmacoepidemiología*. Valladolid: Secretariado de Publicaciones, Universidad de Valladolid, 1993:25-35.
15. Álvarez Luna F. *Farmacoepidemiología. Estudios de utilización de medicamentos. Parte I: concepto y metodología*. *Seguim Farmacoter*. 2004; 2:129-136.
16. Álvarez Luna F. *Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte 2: Revisión de trabajos publicados en España*. *Seguim Farmacoter* 2004; 2: 209-216.
17. Alvir JM, Lieberman JA. Agranulocytosis: incidence and risk factors. *J Clin Psychiatry*. 1994; 55(Suppl B): 137-138.
18. Andretta M, Ciuna A, Corbari L, Cipriani A, Barbui C. Impact of regulatory changes on first- and second-generation antipsychotic drug consumption and expenditure in Italy. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2005; 40:72-77.
19. APA, American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1997; 154:61-63.
20. APA, American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004. Disponible en: http://www.psych.org/psych_pract/treatg/pg/SchizPG-Complete-Feb04.pdf
21. Arango C, Bombín I, González-Salvador T, García-Cabeza I, Bobes J. Randomised clinical trial comparing oral versus depot formulations of zuclopenthixol in patients with schizophrenia and previous violence. *Eur Psychiatry*. 2006; 21:34-40.
22. Arango C, Parellada M, Moreno DM. Clinical effectiveness of new generation antipsychotics in adolescent patients. *European Neuropsychopharmacology*. 2004; 14:471-479.
23. Armenteros JL, Davies M. Antipsychotics in early onset schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2006; 15:141-148.
24. Armijo JA, Benítez J. Factores fisiológicos que condicionan la respuesta a los fármacos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. 4ª ed. Barcelona: Masson; 2003. Pág. 115-139.
25. Arnau JM, Vallano A. *Estudios de Utilización de Medicamentos. Medicamentos y Salud*. 2000; 3:72-77.
26. Auquier P, Lancon C, Rouillon F, Lader M, Holmes C. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006; 15:873-879.
27. Baldessarini RJ, Cohen BM, Teicher MH. Significance of neuroleptic dose and plasma level in the pharmacological treatment of psychoses. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45:79-91.

28. Bases de datos de medicamentos de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Monografías Técnicas nº 9. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1989.
29. Bass JK, Bornemann TH, Burkey M, Chehil S, Chen L, Copeland JR, et al. A United Nations General Assembly Special Session for Mental, Neurological, and Substance Use Disorders: the time has come. *PLoS Med.* 2012; 9:e1001159.
30. Batel P. Addiction and schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2000; 15:115-122.
31. Benaliouad F, Kapur S, Rompre PP. Blockade of 5-HT_{2A} Receptors Reduces Haloperidol-Induced Attenuation of Reward. *Neuropsychopharmacology.* 2007; 32: 551-561.
32. Bellantuono C, Tentoni L, Donda P. Antipsychotic drugs and risk of type 2 diabetes: an evidence-based approach. *Hum Psychopharmacol.* 2004; 19:549-558.
33. Berbatis CG, Sunderland VB, Bulsara M. Licit psychostimulant consumption in Australia, 1984-2000: international and jurisdictional comparison. *Med J Aust.* 2002; 177: 539-543.
34. Bergman RN, Ader M. Atypical antipsychotics and glucose homeostasis. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66:504-514.
35. Bernal-E, Peiró S, Sotoca R. Prioridades de investigación en servicios sanitarios en el Sistema Nacional de Salud. Una aproximación por consenso de expertos. *Gac Sanit.* 2006; 20:287-294.
36. Bigos KL, Mattay VS, Callicott JH, Straub RE, Vakkalanka R, Kolachana B, et al. Genetic variation in CACNA1C affects brain circuitries related to mental illness. *Arch Gen Psychiatry.* 2010; 67:939-945.
37. Biswas PN, Wilton LV, Pearce GL, Freemantle S, Shakir SAW. The pharmacovigilance of olanzapine: results of a post-marketing surveillance study on 8858 patients in England. *J Psychopharmacology.* 2001; 15:265-271.
38. Blanchard JJ, Brown SA, Horan WP, Sherwood AR. Substance use disorders in schizophrenia: Reviews, integration and a proposed model. *Clinical Psychological Review.* 2000; 20:207-234.
39. Bloom DE, Cafiero ET, Jané-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom LR, Fathima S, et al. The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases. Geneva: World Economic Forum. 2011. Disponible en: www.weforum.org/EconomicsOfNCD
40. Bobes J, Arango C, Aranda P, Carmena R, García-García M, Rejas J. Cardiovascular and metabolic risk in outpatients with schizoaffective disorder treated with antipsychotics: results from the CLAMORS study. *Eur Psychiatry.* 2012; 27: 267-274.
41. Bobes J, Sáiz Ruiz J, Manuel Montes J, Mostaza J, Rico-Villademoros F, Vieta E. Spanish consensus on physical health of patients with bipolar disorder. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2008; 1:26-37.
42. Bot PLUS web 2.0. <http://www.botplusweb.portalfarma.com>. [Acceso 17 /03 /2015].
43. Brauer R, Douglas I, Smeeth L. The association between antipsychotic agents and the risk of myocardial infarction: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 72:871-878.

44. Brown S. Excess mortality of schizophrenia: A meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997; 171: 502-508.
45. Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, Schaefer CA, Wyatt RJ, Bresnahan M, et al. Serologic evidence of prenatal influenza in the etiology of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2004; 61:774-780.
46. Buchanan RW, Kirkpatrick B, Summerfelt A, Hanlon TE, Levine J, Carpenter WT. Clinical predictors of relapse following neuroleptic withdrawal. *Biol Psychiatry*. 1992; 32:72-78.
47. Buckley PF. Update on the treatment and management of schizophrenia and bipolar disorder. *CNS Spectr*. 2008; 13:1-10.
48. Burms T, Raftery J. Cost of schizophrenia in a randomized of home-based treatment. *Schizopr. Bull*. 1991; 17:407-410.
49. Bushe C, Leonard B. Association between atypical antipsychotic agents and type 2 diabetes: review of prospective clinical data. *Br J Psychiatry Suppl*. 2004; 47:S87-93.
50. Capellà D, Laporte JR. Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona: Masson-Salvat Medicina. 1983; pág. 67-94.
51. Capellà D, Laporte JR. La notificación espontanea de reacciones adversas a medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona: Masson-Salvat Medicina. 1983; pág. 147-170.
52. Cardno AG, Gottesman II. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *American Journal of Medical Genetics*. 2000; 97:12-17.
53. Carrillo JA, Herraiz AG, Ramos SI, Gervasini G, Vizcaíno S, Benítez J. Departamento de Farmacología y Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Extremadura, Badajoz. Hospital Psiquiátrico Adolfo Díaz Ambrona, Mérida. *J O R N A D A S D E F A R M A C O V I G I L A N C I A*. 2001.
54. Carvajal A. Introducción a la Farmacoepidemiología: Concepto, Historia, Métodos y Fuentes de Datos. En: Carvajal A, ed. *Farmacoepidemiología*. Valladolid: Secretariado de Publicaciones, Universidad de Valladolid, 1993:11-24.
55. Carvajal A, Montero D. MedDRA: una terminología para la armonización en materia de medicamentos. *ICB digital*. 2002; 10:1-4.
56. Casey DE. Neuroleptic drug-induced extrapyramidal syndromes and tardive dyskinesia. *Schizophr Res*. 1991; 4:109-120.
57. Castro MJ, Fraguas D, Laita P, Moreno D, Parellada M, Pascual D, et al. QTc changes after 6 months of second-generation antipsychotic treatment in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008; 18:381-383.
58. Castro-Fornieles J, Parellada M, Soutullo CA, Baeza I, Gonzalez-Pinto A, Graell M, et al. Antipsychotic treatment in child and adolescent firstepisode psychosis: a longitudinal naturalistic approach. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008; 18:327-336.

59. Cavazzoni P, Mukhopadhyay N, Carlson C, Breier A, Buse J. Retrospective analysis of risk factors in patients with treatment-emergent diabetes during clinical trials of antipsychotic medications. *Br J Psychiatry Suppl.* 2004; 47:94-101.
60. CGCOF. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Colegio de Farmacéuticos; 1995-2012.
61. Chafetz L, White MC, Collins-Bride G, Nickens J. The poor general health of the severely mentally ill: impact of schizophrenic diagnosis. *Community Ment Health J.* 2005; 41:169-184.
62. Chakos MH, Mayerhoff DI, Loebel AD, Alvir JM, Lieberman JA. Incidence and correlates of acute extrapyramidal symptoms in first episode of schizophrenia. *Psychopharmacol Bull.* 1992; 28:81-86.
63. Chatterjee S, Chen H, Johnson ML, Aparasu RR. Comparative risk of cerebrovascular adverse events in community-dwelling older adults using risperidone, olanzapine and quetiapine: a multiple propensity score-adjusted retrospective cohort study. *Drugs Aging.* 2012; 29:807-817.
64. Chinchilla Moreno A. Las esquizofrenias: sus hechos y valores clínicos terapéuticos. Barcelona: Elsevier Masson; 2007.
65. Clark SL, Adkins DE, Van den Oord EJ. Analysis of efficacy and side effects in CATIE demonstrates drug response subgroups and potential for personalized medicine. *Schizophr Res.* 2011; 132:114-120.
66. Comer JS, Mojtabai R, Olfson M. National trends in the antipsychotic treatment of psychiatric outpatients with anxiety disorders. *Am J Psychiatry.* 2011; 168:1057-1065.
67. Committee on Safety of Medicines. Atypical antipsychotic drugs and stroke: message from Professor Gordon Duff, chairman, (CEM/CMO/2004/1) London: Committee on Safety of Medicines. 2005.
68. Correll CU, Joffe BI, Rosen LM, Sullivan TB, Joffe RT. Cardiovascular and cerebrovascular risk factors and events associated with second-generation antipsychotic compared to antidepressant use in a non-elderly adult sample: results from a claims-based inception cohort study. *World Psychiatry.* 2015; 14:56-63.
69. CPA. Canadian Psychiatric Association. Clinical practice guidelines. Treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry.* 2005; 50:7S-57S.
70. Curkendall SM, Mo J, Glasser DB, Rose Stang M, Jones JK. Cardiovascular disease in patients with schizophrenia in Saskatchewan, Canada. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65:715-720.
71. Daumit GL, Goff DC, Meyer JM, Davis VG, Nasrallah HA, McEvoy JP et al. Antipsychotic effects on estimated 10-year coronary heart disease risk in the CATIE schizophrenia study. *Schizophr Res.* 2008; 105:175-187.
72. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60:553-564.
73. Díaz M, Díaz Mantis R, Bravo Díaz L, et al. Estudios de Utilización de Medicamentos: revisión. *Pharm Care Esp.* 2000; 2:3-7.

74. DGPS. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Notas de Prensa. Ministerio de Sanidad y Consumo. Resolución por la que se establecen las condiciones específicas de prescripción y dispensación en el ámbito del SNS para los fármacos incluidos en el grupo de antipsicóticos atípicos. Febrero 2005. [Acceso 07/07/2014]. Disponible en: <http://www.msc.es/gabinetePrensa/notaPrensa/desarrolloNotaPrensa.jsp?id=228>
75. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios para la utilización de los datos de la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV/1/CT)
76. División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Subdirección General de Seguridad de Medicamentos, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Normas para la utilización de los datos de la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV/2/CT)
77. Doering PL, Stewart RB. The extent and character of drug consumption during pregnancy. *JAMA*. 1978; 239:843-846.
78. Dorsey ER, Rabbani A, Gallagher SA, Conti RM, Alexander GC. Impact of FDA black box advisory on antipsychotic medication use. *Arch Intern Med*. 2010; 170:96-103.
79. Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ*. 2008; 337: a1227.
80. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definition, diagnosis and management. *Lancet*. 2000; 356:1255-1259.
81. EMA. European Medicines Agency. Summary of public characteristics: Invega[®]. April 2009. [Acceso 27/07/2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000746/human_med_000848.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WCOb01ac058001d125
82. Enger C, Weatherby L, Reynolds RF, Glasser DB, Walker AM. Serious cardiovascular events and mortality among patients with schizophrenia. *J Nerv Ment Dis*. 2004; 192:19-27.
83. Ess SM, Schneeweiss S, Szucs TD. European healthcare policies for controlling drug expenditure. *Pharmacoeconomics*. 2003; 21:89-103.
84. EU-WMH. The EU contribution to the World Mental Health Surveys Initiative, 2011. Disponible en: <http://www.eu-wmh.org>
85. Eudravigilance Expert Working Group. Guideline on the use of statistical signal detection methods in the Eudravigilance Data Analysis System. Doc. Ref EMEA/106464/2006rev 1; London, 26 June 2008. Acceso 27/07/2014. Disponible en: <http://eudravigilance.emea.europa.eu/human/docs/26June08-GL%20on%20the%20use%20of%20stat%20meths%20signal%20detection%20EVDAS.pdf>
86. Evans SJ, Waller PC, Davis S. Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001; 10:483-486.
87. Fan Z, Wu Y, Shen J, Ji T, Zhan R. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. *J Psychiatr Res*. 2013; 47:1549-1556.

88. FICF. Fundació Institut Català de Farmacologia de la Universitat Autònoma de Barcelona. Perfil de toxicidad de los antipsicóticos atípicos. *Butlletí Groc*. 2002; 15(1). Disponible en <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg151.02e.pdf>
89. Filik R, Sipos A, Kehoe PG, Burns T, Cooper SJ, Stevens H, et al. The cardiovascular and respiratory health of people with schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2006; 113:298-305.
90. Findling RL, Steiner H, Weller EB. Use of antipsychotics in children and adolescents. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66:29-40.
91. Finkel S, Kozma C, Long S, Greenspan A, Mahmoud R, Baser O, Engelhart L. Risperidone treatment in elderly patients with dementia: relative risk of cerebrovascular events versus other antipsychotics. *Int Psychogeriatr*. 2005; 17:617-629.
92. Folsom DP, McCahill M, Bartels SJ, Lindamer LA, Ganiats TG, Jeste DV. Medical comorbidity and receipt of medical care by older homeless people with schizophrenia or depression. *P Services- Psychiatr Serv*. 2002; 53:1456-1460.
93. García del Pozo J, Isasi Lomas L, Carvajal García-Pando A, Martín Rodríguez I, Sainz Gil M, García del Pozo V, et al. Evolución del consumo de fármacos antipsicóticos en Castilla y León (1990-2000). *Rev Esp Salud Pública*. 2003; 77: 725-733. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S1135-57272003000600006>
94. García López, M. et al, "Sobre la psicosis puerperal" *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.*, 2007, 27:501-506.
95. Gareri P, De Fazio P, Manfredi VG, De Sarro G. Use and safety of antipsychotics in behavioral disorders in elderly people with dementia. *J Clin Psychopharmacol*. 2014; 34:109-123.
96. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ*. 2000; 321:1371-1376.
97. Gentile S. Infant Safety with antipsychotic therapy in breast-feeding. A systematic review. *J Clin psychiatry*. 2008; 69:666-673.
98. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med*. 2007; 146:775-786.
99. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2005; 330:445.
100. Glassman AH, Bigger JT Jr. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *Am J Psychiatry*. 2001; 158:1774-1782.
101. Goff DC, Henderson DC, Amico E. Cigarette smoking in schizophrenia: relationship to psychopathology and medication side effects. *Am J Psychiatry*. 1992; 149:1189-1194.
102. Goldstein DJ, Corbin LA, Fung MC. Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol*. 2000; 20:399-403.

103. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24: e149-161.
104. Grupo de Demencias de la SEGG. Informe sobre el visado de inspección previo a la dispensación de antipsicóticos atípicos en mayores de 75 años. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2005; 40:258-260.
105. Guillén JM, Bertolin J, Soler E. Use of antipsychotics during pregnancy and breastfeeding. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2009; 2:138-145.
106. Haddad PM, Anderson IM. Antipsychotic-related QTc prolongation, torsade de pointes and sudden death. *Drugs.* 2002; 62:1649-1671.
107. Hansen RA, Dusetzina SB, Dominik RC, Gaynes BN, et al. Prescription refill records as a screening tool to identify antidepressant non-adherence. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010; 19:33-37.
108. Hazell L, Shakir SA. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf.* 2006; 29:385-96.
109. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, et al. Cardiac arrest and ventricular arrhythmia in patients taking antipsychotic drugs: cohort study using administrative data. *BMJ.* 2002; 325:1070-1075.
110. Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *Am J Psychiatry.* 2004; 161:1113-1115.
111. Himelhoch S, Lehman A, Kreyenbuhl J, Daumit G, Brown C, Dixon L. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease among those with serious mental illness. *Am J Psychiatry.* 2004; 161:2317-2319.
112. Ho B-Ch, Black DW, Andreasen NC. Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. En: *Fundamentos de Psiquiatría clínica.* Hales RE, Yudofsky SC. Ed. Madsson. 2ª edición. 2005. Pág. 201-257.
113. Hochberg AM, Hauben M, Pearson RK, O'Hara DJ, Reisinger SJ, Goldsmith DI, et al. An evaluation of three signal-detection algorithms using a highly inclusive reference event database. *Drug Saf.* 2009; 32:509-525.
114. Huang HS, Matevossian A, Whittle C, Kim SY, Schumacher A, Baker SP, et al. Prefrontal dysfunction in schizophrenia involves missed-lineage leukemia 1-regulated histone methylation at GABAergic gene promoters. *Journal of Neuroscience.* 2007; 27:11254-11262.
115. Huxley NA, Rendall M, Sederer L. Psychosocial treatments in schizophrenia: a review of the past 20 years. *J Nerv Ment Dis.* 2000; 188:187-201.
116. ICH. International Conference on Harmonisation. MedDRA® Term Selection: Points to consider. ICH-Endorsed Guide for MedDRA Users [acceso 03.04.2013]. Disponible en: http://www.meddrasso.com/files_acrobat/ptc/9491-1310_TermSelPTC_R4.0_sep2010.pdf
117. INE. Instituto Nacional de Estadística. 2015. Disponible en: <http://www.ine.es>
118. INE. Instituto Nacional de Estadística. Notas de prensa, defunciones según la causa de muerte, año 2013 [acceso 05.04.2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np896.pdf>

119. INE. Instituto Nacional de Estadística. Cifras de población. Padrón municipal: Cifras oficiales de población desde 1995 [acceso 03.02.2012]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fe260&file=inebase&L=0>
120. INE. Instituto Nacional de Estadística. GRAFICO CIFRAS POBLACIONALES EN CASTILLA Y LEON. PERIODO 2006-2012. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=2853>
121. INE. Instituto Nacional de Estadística. GRAFICO CIFRAS POBLACIONALES POR PROVINCIAS EN CASTILLA Y LEON. PERIODO 2006-2012 [acceso 14.03.2012]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=2852>
122. INE. Instituto Nacional de Estadística. Índice de Precios de Consumo [acceso 14.03.2012]. Disponible en: <http://www.ine.es/daco/ipc.htm>
123. Infocop, Consejo General de la Psicología de España. Graves limitaciones del DSM-5: acciones de la APA. 2013. Disponible en: http://www.infocop.es/view_article.asp?id=4506, <http://www.infocoponline.es/pdf/Declaraci%C3%B3n.pdf>
124. Informe Anual del Sistema Nacional de Salud de España, Castilla y León. Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2013. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/InformeAnual2013/CastillaLeon.pdf>
125. Insalud. Subdirección General de Atención Primaria. Atención Primaria en el INSALUD: 17 años de experiencia, Madrid 2004, disponible en: <http://www.ingesa.msc.es/estadEstudios/documPublica/ap17.htm>
126. Irujo M, Beitia G, Bes-Rastrollo M, Figueiras A, Hernández-Díaz S, Lasheras B. Factors that influence under-reporting of suspected adverse drug reactions among community pharmacists in a Spanish región. *Drug Saf.* 2007; 30:1073-1082.
127. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic síndrome. *Diabetes Care.* 2001; 24:683-689.
128. Jackson T, Ditmanson L, Phibbs B. Torsade de pointes and low-dose oral haloperidol. *Arch Intern Med.* 1997; 157:2013-2015.
129. Jenkins R, Lewis G, Bebbington P, et al. The National Psychiatric Morbidity surveys of Great Britain—initial findings from the household survey. *Psychol Med.* 1997; 27: 775-789.
130. Jensen PS, Buitelaar J, Pandina GJ, Binder C, Haas M. Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: a systematic review of published clinical trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2007; 16:104-120.
131. Jin H, Meyer JM, Jeste DV. Atypical antipsychotics and glucose dysregulation: a systematic review. *Schizophr Res.* 2004; 71:195-212.
132. Jones ME, Campbell G, Patel D, Brunner E, Shatapathy CC, Murray-Thomas T, et al. Risk of Mortality (including Sudden Cardiac Death) and Major Cardiovascular Events in Users of Olanzapine and Other Antipsychotics: A Study with the General Practice Research Database. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2013; 2013:647476.

133. Jones PB, Barnes TR, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst KP, et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63:1079-1087.
134. Jones RT, Benowitz NL. Therapeutics for Nicotine Addiction. In Davis KL, Charney D, Coyle JT & Nemeroff C (Eds.), *Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress*. Nashville, TN: American College of Neuropsychopharmacology. 2002: pág. 1533-1544.
135. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IPM, et al. For the EUFEST study group. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008; 371:1085-1097.
136. Kales HC, Zivin K, Kim HM, Valenstein M, Chiang C, Ignacio RV, et al. Trends in antipsychotic use in dementia 1999-2007. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68:190-197.
137. Kane JM, Correll CU. Past and present progress in the pharmacologic treatment of schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2010; 71:1115-1124.
138. Kane JM, Correll CU. Pharmacologic treatment of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010; 12:345-357.
139. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, Docherty JP. Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders. Introduction: methods, commentary, and summary. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64:5-19.
140. Karch F, Lasagna L. Evaluating adverse drug reactions. *Adverse Drug Reaction Bulletin*. 1976; 59:204.
141. Karch F, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1977; 21:247-254.
142. Kaufman DW, Shapiro S. Epidemiology assessment of drug induced disease. *Lancet*. 2000. 356: 1339-1343.
143. Kelly DL, Conley RR, Carpenter WT. First-episode schizophrenia: a focus on pharmacological treatment and safety considerations. *Drugs*. 2005; 65:1113-1138.
144. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes JM, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Medicine*. 1997; 27: 1079- 1089.
145. Kim SW, Chung YC, Lee YH, Lee JH, Kim SY, Bae KY, et al. Paliperidone ER versus risperidone for neurocognitive function in patients with schizophrenia: a randomized, open-label, controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012; 27:267-274.
146. Kreyenbuhl J, Dickerson FB, Medoff DR, Brown CH, Goldberg RW, Fang L, et al. Extent and management of cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes and serious mental illness. *J Nerv Ment Dis*. 2006; 194:404-410.
147. Kumra S, Oberstar JV, Sikich L, Findling RL, McClellan JM, Vinogradov S, et al. Efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2008; 34:60-71.

148. Laita P, Cifuentes A, Doll A, Llorente C, Cortés I, Parellada M, et al. Antipsychotic-related abnormal involuntary movements and metabolic and endocrine side effects in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2007; 17:487-502.
149. Lambert TJ, Chapman LH. Diabetes, psychotic disorders and antipsychotic therapy: a consensus statement. *Med J Aust*. 2004; 181:544-548.
150. Laporte JR, Tognoni G. Estudios de utilización de medicamentos y de farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona: Masson-Salvat Medicina. 1983; pág. 1-24.
151. Laursen TM, Munk-Olsen T, Gasse C. Chronic somatic comorbidity and excess mortality due to natural causes in persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *PLoS One*. 2011; 6:e24597.
152. Law D, Mohan T, Bastiampillai T, Dhillon R. Clozapine rechallenge following QTc prolongation. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014; 48:198-199.
153. Lawrence DM, Holman CD, Jablensky AV, Hobbs MS. Death rate from ischaemic heart disease in Western Australian psychiatric patients 1980-1998. *Br J Psychiatry*. 2003; 182:31-36.
154. Layton D, Harris S, Wilton LV, Shakir SA. Comparison of incidence rates of cerebrovascular accidents and transient ischaemic attacks in observational cohort studies of patients prescribed risperidone, quetiapine or olanzapine in general practice in England including patients with dementia. *J Psychopharmacol*. 2005; 19:473-482.
155. Lázaro E. Manual del usuario FEDRA2.0. Alta de notificaciones. 2008.
156. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279: 1200-1205.
157. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J; American Psychiatric Association (APA); Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry*. 2004; 161:51-56.
158. Leopold C, Mantel-Teeuwisse AK, Vogler S, Valkova S, de Joncheere K, Leufkens HG, et al. Effect of the economic recession on pharmaceutical policy and medicine sales in eight European countries. *Bull World Health Organ*. 2014; 92:630-640D.
159. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Orey D, Richter F et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013; 382:951-962.
160. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373:31-41.
161. Leung A, Chue P. Sex differences in schizophrenia, a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2000; 401:33-38.
162. Lewis SW, Davies L, Jones PB, Barnes TR, Murray RM, Kerwin R, et al. Randomised controlled trials of conventional antipsychotic versus new atypical drugs, and new atypical drugs versus clozapine, in people with schizophrenia responding poorly to, or intolerant of, current drug treatment. *Health Technol Assess*. 2006; 10: iii-iv, ix-xi, 161-165.

163. Li XB, Tang YL, Zheng W, Wang CY, de Leon J. QT Interval Prolongation Associated with Intramuscular Ziprasidone in Chinese Patients: A Case Report and a Comprehensive Literature Review with Meta-Analysis. *Case Rep Psychiatry*. 2014; 2014:489-493.
164. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005; 353:1209-1223.
165. Lipkovich I, Deberdt W, Csernansky JG, et al. Predictors of risk for relapse in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder during olanzapine drug therapy. *J Psychiatr Res*. 2007; 41: 305-310.
166. Lohr JB, Flynn K. Minor physical anomalies in schizophrenia and mood disorders. *Schizophr Bull*. 1993; 19:551-556.
167. Lopez-González E, Herdeiro MT, Figueiras A. Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf*. 2009; 32:19-31.
168. Lopez-Muñoz F, Álamo C, Cuenca E, et al. History of the discovery and clinical introduction of chlorpromazine. *Ann Clin Psychiatry*. 2005; 17: 113-135.
169. Machado-Alba JE, González-Santos DM. Dispensación de antibióticos de uso ambulatorio en una población colombiana. *Rev Salud Pública*. 2009; 11:734-744.
170. Madhusoodanan S, Ting MB. Pharmacological management of behavioral symptoms associated with dementia. *World J Psychiatry*. 2014; 4:72-79.
171. Manso G, Hidalgo A, Carvajal A, Abajo FJ. Los primeros 25 años de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano. Bases epidemiológicas de farmacovigilancia. Oviedo: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Oviedo. 2010; pág. 47-55.
172. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004; 161: 1334-1349.
173. Marston L, Nazareth I, Petersen I, Walters K, Osborn DP. Prescribing of antipsychotics in UK primary care: a cohort study. *BMJ Open*. 2014; 4:e006135.
174. Martín LH. Estudios de utilización de medicamentos. En: Carvajal A, ed. *Farmacoepidemiología*. Valladolid: Secretariado de Publicaciones, Universidad de Valladolid. 1993; pág. 37-48.
175. Martínez L, Olivera Fernández MR, Piñeiro Corrales G. Mortality in patients with dementia treated with atypical antipsychotics (olanzapine, quetiapine and ziprasidone). *Farm Hosp*. 2009; 33:224-228.
176. Matsumoto S, Yamazoe Y. Involvement of multiple human cytochromes P450 in the liver microsomal metabolism of astemizole and a comparison with terfenadine. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 51:133-142.
177. Matute P, Merello J, Lara R, editores. *Curso de farmacovigilancia para profesionales sanitarios*. Medical Dynamics, 2003.
178. Mazaira S. Manejo farmacológico de los trastornos psiquiátricos durante el embarazo y la lactancia. En: Wikinski S, Jufe G. *El Tratamiento Farmacológico en Psiquiatría: indicaciones,*

esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional. 1ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana. 2004; pág. 273-289.

179. McDermott S, Moran R, Platt T, Isaac T, Wood H, Dasari S. Heart disease, schizophrenia, and affective psychoses: epidemiology of risk in primary care. *Community Ment Health J.* 2005; 41:747-755.

180. McEvoy JP, Meyer JM, Goff DC, Nasrallah HA, Davis SM, Sullivan L et al. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with schizophrenia: baseline results from the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) schizophrenia trial and comparison with national estimates from NHANES III. *Schizophr Res.* 2005; 80:19-32.

181. McEvoy JP, Scheifler PL, Frances A. Treatment of schizophrenia 1999. The expert consensus guideline series. *J Clin Psychiatry.* 1999; 60:3-80.

182. McGrath JA, Nestadt G, Liang KY, Lasseter VK, Wolyniec PS, Fallin MD, et al. Five latent factors underlying schizophrenia: analysis and relationship to illnesses in relatives. *Schizophr Bull.* 2004; 30:855-873.

183. Mehta S, Chen H, Johnson M, Aparasu RR. Risk of serious cardiac events in older adults using antipsychotic agents. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2011; 9:120-132.

184. Melkersson KI, Hulting AL, Rane AJ. Dose requirement and prolactin elevation of antipsychotics in male and female patients with schizophrenia or related psychoses. *Br J Clin Pharmacol.* 2001; 51:317-324.

185. Meltzer HY. What's atypical about atypical antipsychotic drugs? *Curr Opin Pharmacol.* 2004; 4: 53-57.

186. Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol.* 2005; 25:32-41

187. Meyer JM, Koro CE. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review. *Schizophr Res.* 2004; 70:1-17.

188. Modinos G, Iyegbe C, D Prata, Rivera M, Kempton MJ, Valmaggia LR, et al. Molecular genetic gene-environment studies using candidate genes in schizophrenia: A systematic review. *Schizophr Res.* 2013; 150: 356-365.

189. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, Lloyd BK, Troy J, Cantilena LR. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA.* 1990; 264:2788-2790.

190. Montout C, Casadebaig F, Lagnaoui R, Verdoux H, Philippe A, Begaud B, et al. Neuroleptics and mortality in schizophrenia: prospective analysis of deaths in a French cohort of schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 2002; 57:147-156.

191. Moore TA, Covell NH, Essock SM, Miller AL. Real-world antipsychotic treatment practices. *Psychiatr Clin North Am.* 2007; 30:401-416.

192. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet.* 2004; 363:2063-2072.

193. Muller-Vahl KR, Emrich HM. Cannabis and schizophrenia: towards a cannabinoid hypothesis of schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics.* 2008; 8:1037-1048.

194. Mundet-Tudurí X, Iglesias-Rodal M, Olmos-Domínguez C, Bernard-Antoranz ML, Fernández-San Martín MI, Amado-Guirado E. Cardiovascular risk factors in chronic treatment with antipsychotic agents used in primary care. *Rev Neurol*. 2013; 57:495-503.
195. Murray JL, López AD. *The Global Burden of Disease*. Cambridge: Harvard University Press, 1996.
196. Murray KT, Roden DM. Disorders of cardiac repolarization: The long QT syndromes. In: Crawford MH, DiMarco JO, Paulus WJ, editors. *Cardiology*. 2. Mosby. 2004; pág. 765–774.
197. NAMHC. National Advisory Mental Health Council. Health Care reform for Americans with severe mental illnesses: report of the National Advisory Mental Health Council, 1993. *Am J Psychiatry*. 1993; 150: 1447-1465.
198. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981; 2: 239-245.
199. Nasser EH, Walders N, Jenkins JH. The experience of schizophrenia: what's gender got to do with it? A critical review of the current status of research on schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2002; 28:351-362.
200. NIMH. National Institute of Mental Health. Schizophrenia Treatments. 2015. Disponible en: https://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia/index.shtml#part_145431
201. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry*. 2006; 51:480-491.
202. Nosè M, Barbui C. A simple approach to manage dosages in drug-epidemiology research. *Epidemiol Psichiatr Soc*. 2008; 17:186-187.
203. Nussbaum AM, Stroup TS. Paliperidone palmitate for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2012; 38:1124-1127.
204. Oliva-Moreno J, López-Bastida J, Osuna-Guerrero R, Montejo-González AL, Duque-González B. The costs of schizophrenia in Spain. *Eur J Health Econ*. 2006; 7:179-188.
205. Orden de 13 de julio de 2000, por la que se determinan los conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los precios de referencia (B.O.E 177 de 25 de julio de 2000).
206. Orden de 27 de diciembre de 2001 por la que se determinan nuevos conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas, se aprueban los correspondientes precios de referencia y se revisan los precios de referencia aprobados por Orden de 13 de julio de 2000 (B.O.E 312 de 29 de diciembre de 2001).
207. Orden SCO/78/2008, de 17 de enero, por la que se actualiza el Anexo I del Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, que adapta la Clasificación Anatómica de Medicamentos al Sistema de Clasificación ATC (B.O.E. del 28.01.2008) [acceso 04.02.2012]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2008/01/28/pdfs/A05090-05091.pdf>
208. Paloma JB. Evaluación de la eficacia, seguridad y eficiencia en la utilización de fármacos. *Farmacoepidemiología*. Barcelona: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2001 [acceso 30.10.2012]. Disponible en: <http://www.combino-pharm.es/upload/publicaciones/epidemiologia.pdf>

209. Patel NC, Crismon ML, Hoagwood K, et al. Trends in the use of typical and atypical antipsychotics in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2005; 44:548-556.
210. Paton C. Prescribing in pregnancy. *Br J Psychiatry*. 2008; 192:321-322.
211. Pearson EC, Woosley RL. QT prolongation and torsades de pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting system. *Pharmacol Drug Safety*. 2005; 14:747-753.
212. Pérez J, Marín N, Vallano A, et al. Consumo y coste de los medicamentos antipsicóticos. *Actas Esp Psiquiatr*. 2005; 33:110-116.
213. Philippe A, Vaiva G, Casadebaig F. Data on diabetes from the French cohort study in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2005; 20:340-344.
214. Pino JM, Dirección General de Asistencia Sanitaria, Gerencia Regional de Salud. Modelo integrado de atención sociosanitaria para personas con enfermedad mental grave de Castilla y León. 2011. Disponible en:
http://www.congresoefafes2011.es/sites/all/files/archivos/11_JOSE_MARIA_PINO_MORALES.pdf
215. Poluzzi E, Raschi E, Koci A, Moretti U, Spina E, Behr ER, Sturkenboom M, De Ponti F. Antipsychotics and torsadogenic risk: signals emerging from the US FDA Adverse Event Reporting System database. *Drug Saf*. 2013; 36:467-79.
216. Portal de salud Castilla y León. Ordenación Farmacéutica. Farmacovigilancia. Acceso 06/10/2015. Disponible en:
<http://www.saludcastillayleon.es/profesionales/es/ordenacionfarmaceutica/farmacovigilancia>
217. Puig O, Penadés R, Gastó C, Catalán R, Torres A, Salamero M. Verbal memory, negative symptomatology and prediction of psychosocial functioning in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2008; 158:11-17.
218. Ramaswamy K, Masand PS, Nasrallah HA. Do certain atypical antipsychotics increase the risk of diabetes? A critical review of 17 pharmacoepidemiologic studies. *Ann Clin Psychiatry*. 2006; 18:183-194.
219. Raschi E, Poluzzi E, Godman B, Koci A, Moretti U, Kalaba M, et al. Torsadogenic risk of antipsychotics: combining adverse event reports with drug utilization data across Europe. *PLoS One*. 2013; 8(11):e81208.
220. Ravera S, Hummel SA, Stolk P, Heerdink RE, de Jong-van den Berg LT, de Gier JJ. The use of driving impairing medicines: a European survey. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009; 65:1139-1147. Disponible en:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2764057/pdf/228_2009_Article_695.pdf
221. Ravin DS, Levenson JW. Fatal cardiac event following initiation of risperidone therapy. *Ann Pharmacother*. 1997; 31:867-870.
222. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2009; 360:225-235.

223. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, et al. Antipsychotics and the risk of sudden cardiac death. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58:1161–1167.
224. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther*. 2003; 75:234–241.
225. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin use and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med*. 2004; 351:1089–1096.
226. Real Decreto-Ley 12/1999, de 31 de julio, de medidas urgentes para la contención del gasto en el sistema nacional de salud (B.O.E. 195 de 16 de agosto de 1999).
227. Real Decreto 164/1997 de 7 de febrero por el que se establecen los márgenes correspondientes a los almacenes mayoristas por la distribución de especialidades farmacéuticas de uso humano. (B.O.E. de 8 de febrero de 1997).
228. Real Decreto 165/1997, de 7 de febrero por el que se establecen los márgenes correspondientes a la dispensación al público de especialidades farmacéuticas de uso humano (B.O.E. de 8 de febrero de 1997).
229. Real Decreto 1663/1998 , de 24 de julio, por el que se amplía la relación de medicamentos a efectos de su financiación con cargo a fondos de la seguridad social o a fondos estatales afectos a la sanidad (B.O.E 177 de 25 de Julio de 1998).
230. Real Decreto 1035/99 de 18 de junio por el que se regula el sistema de precios de referencia en la financiación de medicamentos con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la Sanidad (B.O.E. 154 de 29 de junio de 1999).
231. Real Decreto-Ley 5/2000, de 23 de junio, de Medidas Urgentes de Contención del Gasto Farmacéutico Público de Racionalización del Uso de los Medicamentos (B.O.E 151, de 24 de junio de 2000).
232. Real Decreto 1348/2003, de 31 de octubre, que adapta la Clasificación Anatómica de Medicamentos al Sistema de Clasificación ATC (BOE del 04.11.2003) [acceso 25.11.2012]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2003/11/04/pdfs/A38970-39019.pdf>
233. Real Decreto 183/2004, de 30 de enero, por el que se regula la tarjeta sanitaria individual. (B.O.E 315 de 31 de diciembre de 2004)
234. Real Decreto 2402/2004, de 30 de diciembre, por el que se desarrolla el artículo 104 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, para las revisiones coyunturales de precios de especialidades farmacéuticas y se adoptan medidas adicionales para la contención del gasto farmacéutico (B.O.E 315 de 31 de diciembre de 2004).
235. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/legislacion/espana/docs/rcl_2007_1982-2008-1.pdf
236. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE, 27-07-2013). Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2013/07/27/pdfs/BOE-A-2013-8191.pdf>
237. Reglamento 726/2004, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los

medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. Disponible en:

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726_cons/reg_2004_726_cons_es.pdf

238. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. QTc-interval abnormalities and psychotropic drug therapy in psychiatric patients. *Lancet*. 2000; 355:1048-1052.
239. Resolución de 15 de febrero de 2005, de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, por la que se modifica el anejo del Real Decreto 2402/2004, de 30 de diciembre, por el que se desarrolla el artículo 104 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, para las revisiones coyunturales de precios de especialidades farmacéuticas y se adoptan las medidas adicionales para la contención del gasto farmacéutico (B.O.E 56, de 7 de marzo de 2005).
240. Roca M, Gili M, Garcia-Campayo J, García-Toro M. Economic crisis and mental health in Spain. *Lancet*. 2013; 382:1977-1988.
241. Rössler W, Salize HJ, van Os J, Riecher-Rössler A. Size of burden of schizophrenia and psychotic disorders. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005; 15:399-409.
242. Rubin ET, Lee A, Ito S. When breastfeeding mothers need CNS-Acting drugs. *Can J Clin Pharmacol*. 2004; 11:e257-e266.
243. Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular Accidents in Elderly People Treated with Antipsychotic Drugs: A Systematic Review. *Drug Saf*. 2010; 33:273-288.
244. Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med*. 2005; 2:e141.
245. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. 2007; 64:1123-1131.
246. Salazar M, Peralta C, Pastor J (editores). Tratado de psicofarmacología: bases y aplicación clínica. Médica Panamericana, Buenos Aires; Madrid. 2004; pág. 125-132.
247. Salokangas RK, Saarijärvi S, Taiminen T, Lehto H, Niemi H, Ahola V et al. Effect of smoking on neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res*. 1997; 23:55-60.
248. Salvador-Carulla L, Reed GM, Vaez-Azizi LM, Cooper SA, Martínez-Leal R, Bertelli M, et al. Intellectual developmental disorders: towards a new name, definition and framework for "mental retardation/intellectual disability" in ICD-11. *World Psychiatry*. 2011; 10:175-180.
249. Sánchez A, García A, Carvajal A. Notificación voluntaria de reacciones adversas a los medicamentos. En: Carvajal A, ed. *Farmacoepidemiología*. Valladolid: Secretariado de Publicaciones, Universidad de Valladolid. 1993; pág. 61-74.
250. Santamaría B, Pérez M, Montero D, Madurga M, de Abajo FJ. Use of antipsychotic agents in Spain through 1985-2000. *Eur Psychiatry*. 2002; 17:471-476.
251. Schiffman J, Walker E, Ekstrom M, Schulsinger F, Sorensen H, Mednick S. Childhood videotaped social and neuromotor precursors of schizophrenia: a prospective investigation. *Am J Psychiatry*. 2004; 161:2021-2027.

252. 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; 176:627-632.
253. Seeman MV. Current outcome in schizophrenia: women vs men. *Acta Psychiatr Scand*. 1986; 73:609-617.
254. Seeman MV. Schizophrenia: women bear a disproportionate toll of antipsychotic side effects. *J Am Psychiatr Nurses Assoc*. 2010; 16: 21-29.
255. Sellwood W, TARRIER N. Demographic factors associated with extreme non-compliance in schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1994; 29:172-177.
256. Servicio Andaluz de Salud. Programa de Atención a la Salud Mental de la Infancia y la Adolescencia. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2010. Disponible en: <https://consaludmental.org/publicaciones/Programatencionsaludmentalinfancia.pdf>
257. Shin JY, Choi NK, Jung SY, Lee J, Kwon JS, Park BJ. Risk of ischemic stroke with the use of risperidone, quetiapine and olanzapine in elderly patients: a population-based, case-crossover study. *J Psychopharmacol*. 2013; 27:638-644.
258. Siscovick DS, Raghunathan TE, Psaty BM, et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med*. 1994; 330:1852-1857.
259. Smith CM, Barzman D, Pristach CA. Effect of patient and family insight on compliance of schizophrenic patients. *J Clin Pharmacol*. 1997; 37:147-154.
260. Sociedad Española de Psiquiatría. Consenso español sobre evaluación y tratamiento de la esquizofrenia. Madrid; 1998.
261. Sokal J, Messias E, Dickerson FB, Kreyenbuhl J, Brown CH, Goldberg RW, et al. Comorbidity of medical illnesses among adults with serious mental illness who are receiving community psychiatric services. *J Nerv Ment Dis*. 2004; 192:421-427.
262. Suzuki H, Gen K, Otomo M, Inoue Y, Hibino H, Mikami A, et al. Study of the efficacy and safety of switching from risperidone to paliperidone in elderly patients with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2013; 67:76-82.
263. Szymanski S, Lieberman JA, Alvir JM, Mayerhoff D, Loebel A, Geisler S, et al. Gender differences in onset of illness, treatment response, course, and biologic indexes in first-episode schizophrenic patients. *Am J Psychiatry*. 1995; 152:698-703.
264. Szymanski S, Lieberman JA, Pollack S, Kane JM, Safferman A, Munne R et al. Gender differences in neuroleptic nonresponsive clozapine-treated schizophrenics. *Biol Psychiatry*. 1996; 39:249-254.
265. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res*. 2008; 102:1-18.
266. Tognoni G, Laporte JR. From clinical trials to drug utilization studies. *WHO Reg Publ Eur Ser*. 1993; 45:23-41.

267. Treceño C. Tesis doctoral "ANÁLISIS FARMACOEPIDEMIOLÓGICO Y ECONÓMICO DE LA UTILIZACIÓN DE PSICOLÉPTICOS Y PSICOANALÉPTICOS EN CASTILLA Y LEÓN". Universidad de Valladolid, 2008.
268. Tyrer P, Crawford M, Mulder R, Blashfield R, Farnam A, Fossati A, et al. The rationale for the reclassification of personality disorder in the 11th revision of the International Classification of Diseases (ICD-11). *Personality and Mental Health*. 2011; 5: 246-259.
269. Valiyeva E, Herrmann N, Rochon PA, Gill SS, Anderson GM. Effect of regulatory warnings on antipsychotic prescription rates among elderly patients with dementia: a population-based time-series analysis. *CMAJ*. 2008; 179:438-46.
270. Van der Heijden P, van Puijenbroek E, van Buuren S, van der Hofstede J. On the assessment of adverse drug reactions from spontaneous reporting systems: the influence of under-reporting on odds ratios. *Stat Med*. 2002; 21:2027-2044.
271. Van Puijenbroek EP, Bate A, Leufkens HG, Lindquist M, Orre R, Egberts AC. A comparison of measures of disproportionality for signal detection in spontaneous reporting systems for adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002; 11: 3-10.
272. Van Puijenbroek EP, Diemont WL, van Grootheest K. Application of Quantitative Signal Detection in the Dutch Spontaneous Reporting System for Adverse Drug Reactions. *Drug Safety*. 2003; 26: 293-301.
273. Velasco A. Prólogo. En: LH. Martín Arias y A. Carvajal. El consumo de medicamentos en España. Ediciones Universidad de Valladolid. Valladolid, 1994.
274. Velasco A. "Fármacos psicoestimulantes" en Avances en Farmacología y farmacoterapia, módulo II, Capítulo 3: Avances en Farmacología del Sistema Nervioso. CGCOF (Editor) Acción Médica, Madrid, 2003b.
275. Velasco A, San Román L, Serrano J, et al., Farmacología Fundamental. McGraw-Hill/Interamericana de España, Madrid. 2003a; pág. 553-565.
276. Villegas I, López Román F, Martínez González A, Villegas J. Obesidad y síndrome metabólico en pacientes con esquizofrenia. *Psiquiatr Biol*. 2005; 12:39-45.
277. Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, Addington AM, Pierce SB, Cooper GM, et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science*. 2008; 320:539-543.
278. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*. 2004; 350:2362-2374.
279. WFMH. World Federation for Mental Health. "The demographic future of Europe - from challenge to opportunity" Commission Communication. 2006. http://ec.europa.eu/employment_social/news/2006/oct/demography_en.pdf ; EC. "Europe's demographic future: facts and figures" Commission Staff working Document. 2007. http://ec.europa.eu/employment_social/spsi/docs/social_situation/sec_2007_638_en.pdf
280. WHO. World Health Organization. Internacional Drug Monitoring: The Role of the Hospital. WHO Tech Rep Ser. 1966; 425: 1-24.
281. WHO. World Health Organization. Introduction to Drug Utilization Research. 2003.

282. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. ATC. Structure and principles [acceso 12.02.2013]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
283. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index [acceso 16.03.2013]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
284. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD methodology [acceso 12.02.2013]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/
285. WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology. Cross-national comparisons of the prevalence and correlates of mental disorders. Bulletin of the World Health Organization. 2000; 78: 413-414.
286. Wiseman LR, Faulds D. Cisapride. An updated review of its pharmacology and therapeutic efficacy as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorders. Drugs. 1994; 47:116–152.
287. Woosley RL, Romero KA. QTdrugs List. Accession Date, AZCERT [acceso 15.09.2015]. Disponible en: <https://crediblemeds.org/index.php/?cid=328>
288. Worrel JA, Marken PA, Beckman SE, Ruehter VL. Atypical antipsychotic agents: a critical review. Am J Health Syst Pharm. 2000; 57:238-255.
289. Wu CS, Tsai YT, Tsai HJ. Antipsychotic drugs and the risk of ventricular arrhythmia and/or sudden cardiac death: a nation-wide case-crossover study. J Am Heart Assoc. 2015; 4: e001568.
290. Yonkers KA, Kando JC, Cole JO, Blumenthal S. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of psychotropic medication. Am J Psychiatry. 1992; 149:587-595.
291. Yoon KS, Park TW, Yang JC, Kim MG, Oh KY, Park MS, et al. Different safety profiles of risperidone and paliperidone extended-release: a double-blind, placebo-controlled trial with healthy volunteers. Hum Psychopharmacol. 2012; 27:305-314.
292. Young SL, Taylor M, Lawrie SM. "First do no harm." A systematic review of the prevalence and management of antipsychotic adverse effects. J Psychopharmacol. 2015; 29:353-362.
293. Zeidler J, Mahlich J, Greiner W, Heres S. Cost effectiveness of paliperidone palmitate for the treatment of schizophrenia in Germany. Appl Health Econ Health Policy. 2013; 11:509-521.
294. Zemrak WR, Kenna GA. Association of antipsychotic and antidepressant drugs with Q-T interval prolongation. Am J Health Syst Pharm. 2008; 65:1029-1038.
295. Zullino DF, Waber L, Khazaal Y. Cannabis and the course of schizophrenia. American Journal of Psychiatry. 2008; 165:1357-1358.

