

bg

## Antipsicóticos: mala ciencia, pseudo-innovación, prescripción desbordada y yatrogenia

En los últimos años el consumo de los llamados antipsicóticos ha crecido considerablemente. Además, desde los años noventa se siguen comercializando nuevos fármacos, de manera que en España hay veintitrés. También se comercializan nuevas formas farmacéuticas. Sus indicaciones (autorizadas o no) también se han ampliado. En este número doble revisamos su eficacia y toxicidad. En el próximo número comentaremos el uso de estos fármacos en indicaciones no contrastadas, así como algunos fármacos de comercialización reciente, de administración parenteral y efecto prolongado.

### ¿Antipsicóticos o neurolépticos?

En 1952 Henri Laborit describió los efectos de la clorpromacina como atarácticos o neurolépticos. En griego la ataraxia es la ausencia de turbación, que según los epicúreos se debe al apaciguamiento de las pasiones y los deseos. Neuroléptico significa que ata o bloquea el cerebro, que lo aísla. También se les llamó tranquilizantes mayores, pero desde los años sesenta, sobre todo a raíz de la introducción del haloperidol, se les llamó antipsicóticos. Este término es engañoso, porque sugiere un efecto específico, cuando en realidad estos y otros psicofármacos sólo modifican síntomas, pero no actúan directamente sobre la enfermedad mental.

### Acción farmacológica

Los neurolépticos son antagonistas de los receptores dopaminérgicos D2. Sus efectos sobre los síntomas de enfermedad mental dependen del grado de ocupación de estos receptores. Se considera que para obtener un efecto la ocupación debe ser de entre 65 y 80%. Sin embargo, a partir de un 80% empiezan a aparecer síntomas extrapiramidales y otros efectos adversos. El margen terapéutico es por tanto muy estrecho. Las dosis altas de algunos viejos neurolépticos, como haloperidol a 10-12 mg al día, dan lugar a una ocupación de receptores D2 de 100%. La asociación entre antagonismo D2 y efecto sobre los síntomas de psicosis es tan consistente, que está en el origen de la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia. De todas formas, no se han registrado diferencias de niveles de dopamina o de concentración de receptores D2 entre personas con psicosis y personas sanas, y por tanto no se puede afirmar que en estas patologías haya una anormalidad concreta de la dopamina.<sup>1</sup>

Los neurolépticos inducen un “estado de desactivación”, un término que describe la restricción de la actividad física y mental que generan.<sup>2</sup> Reducen la actividad física (movimientos lentos, inexpressividad facial) y mental (inhibición

de la coordinación, la atención, el aprendizaje y la memoria), y así alivian la perturbación y la activación mental propias de la enfermedad. Los pacientes pierden la iniciativa, incluso para tareas domésticas. Experiencias emocionales como la tristeza o la felicidad son descritas por los pacientes como “aplanadas”.

## ¿Primera y segunda generación?

En los años ochenta se observó que uno de estos fármacos, la **clozapina**, tiene un perfil “atípico” de efectos adversos: produciría menos extrapiramidales que los demás, a cambio de otras toxicidades, como sedación excesiva, aumento de peso, hipertrigliceridemia y agranulocitosis. Unos años después se introdujeron nuevos fármacos, de estructuras químicas distintas pero derivadas de las de los anteriores, que fueron llamados “de segunda generación”. De éstos, los dos que inicialmente tuvieron más éxito comercial fueron la **olanzapina** (Zyprexa®, 1992) y la **risperidona** (Risperdal®, 1994). Estos dos fármacos, y los que los siguieron, han sido promovidos con el mensaje de que son más eficaces y menos tóxicos que los más antiguos (los cuales pasaron a ser denominados “de primera generación”), y que estas características mejorarían la adhesión al tratamiento prescrito, y en consecuencia el curso clínico.

Las pruebas disponibles muestran que la división de los neurolépticos en los de primera y de segunda generación es un montaje comercial sin base científica. Ya en el 2000, un metanálisis de 52 ensayos clínicos comparativos entre un neuroléptico de los nuevos y uno más antiguo (“típico”), con 12.649 pacientes, mostró que **en el tratamiento de las psicosis los nuevos no tienen más eficacia que los antiguos**, y que la tolerabilidad depende de la dosis del fármaco de comparación, de manera que, a las dosis

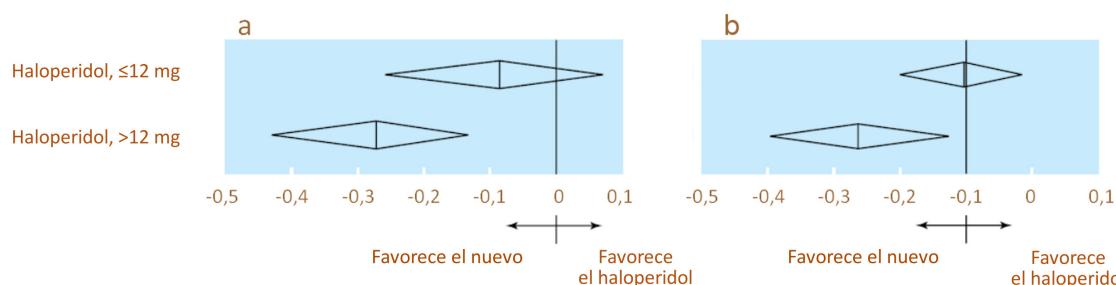
La división de los neurolépticos en los de primera y de segunda generación es un montaje comercial sin base científica

recomendadas, los nuevos neurolépticos **no son mejor tolerados que los más antiguos** (figura 1).<sup>3</sup> Un metanálisis posterior de 31 ensayos clínicos, con 2.320 pacientes, mostró que **sólo la clozapina da lugar a una incidencia de efectos extrapiramidales menor que los demás fármacos del grupo**.<sup>4</sup>

Una revisión sistemática más reciente, de 2009, de 150 ensayos clínicos en 21.533 pacientes con esquizofrenia, concluyó que **los nuevos neurolépticos no se pueden considerar un grupo homogéneo de fármacos** y no suponen un avance terapéutico respecto a los clásicos.<sup>5</sup> Las tasas de abandonos fueron similares con viejos y nuevos fármacos, y fueron más debidas a falta de eficacia que a efectos adversos. Los autores concluyeron que, aunque durante casi 25 años se han diferenciado dos grupos de neurolépticos, la distinción entre “clásicos” y “atípicos” es eminentemente comercial e incorrecta, y no responde a criterios clínicos.

## Consumo creciente

- En España, entre 1994 (justo antes de la comercialización de olanzapina y risperidona) y 2006, el consumo creció de 3 a 8,3 DDD por 1.000 habitantes y día (DHD).
- En Cataluña pasó de 9,8 DHD en 2008, a 11,9 DHD en el año 2013.
- En 2012, en la Región Sanitaria de Barcelona (3,8 millones de adultos censados), el consumo de neurolépticos fue de 19,47 DDD por 1.000 habitantes y día. Sin embargo, sólo 9 de cada 1.000 personas tenían un diagnóstico principal de trastorno mental grave (3,6 por 1.000 de esquizofrenia).<sup>6</sup>
- En Cataluña el incremento del consumo es particularmente acelerado en las personas de edad avanzada.<sup>7</sup> En el año 2015, **un 9,1%**



**Figura 1.** Ensayos clínicos fraudulentos por diseño: se compara el nuevo fármaco con uno de referencia a dosis tóxicas. En esta revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos de comparación de un nuevo neuroléptico con haloperidol, se observó que cuando el nuevo fármaco neuroléptico era comparado con una dosis habitual de haloperidol (o de un fármaco equivalente), no había diferencias de eficacia (a) ni de retiradas por efectos extrapiramidales (b). En muchos ensayos se dio una dosis excesivamente alta del fármaco comparador (grupo control). Así fue como se “demostró” que los neurolépticos más nuevos son más eficaces y producen menos efectos extrapiramidales que los viejos.

**Cuadro 1. Escalas de medida de síntomas utilizadas en ensayos clínicos con fármacos neurolépticos, en el tratamiento de psicosis y en otras indicaciones.**

**Escala PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)<sup>12</sup>**

- Mide la gravedad de los síntomas de esquizofrenia.
- Se evalúan 30 síntomas positivos (por ej., alucinaciones, delirio, delusión, agitación motora) y negativos (inhibición del habla, reducción de la motivación, aislamiento social, aplanamiento emocional), que son puntuados entre 1 (ausencia) y 7 (grave).
- El recorrido es por tanto de 30 a 210 puntos.
- En la práctica, las puntuaciones de pacientes estables no hospitalizados se sitúan entre 60 y 80, y las de los ingresados generalmente entre 80 y 150, incluso en casos refractarios al tratamiento.
- Se considera que puede ser clínicamente relevante una reducción de un 25% o más respecto a la puntuación basal. En los ensayos de no inferioridad, el límite inferior de la diferencia suele ser de 5-5,5 puntos.

**Escala BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale)<sup>13</sup>**

- Mide la gravedad de los síntomas de psicosis.
- Se evalúan 18 elementos (por ej., hostilidad, alucinaciones, delusiones), que son puntuados entre 1 (ausente) y 7 (extraordinariamente grave).
- El recorrido es por tanto de 18 (ausencia de síntomas) a 126 (máxima gravedad) puntos.
- Se considera que “mejoría mínima” es una reducción de la puntuación en un 22 a 34%, y que “mucha mejoría” equivale a una reducción de 46-59%.<sup>14</sup>

**Escala MSAS (Modified Simpson-Angus Scale)<sup>15</sup>**

- Mide la presencia y gravedad de efectos extrapiramidales.
- Se evalúan 10 elementos (por ej., babeo, temblor, marcha anormal, varias formas de rigidez muscular, acatisia, agitación y malestar), que son puntuados entre 0 (ausente) y 4 puntos.
- El recorrido es por tanto de 0 a 40 puntos.
- Se considera que por encima de 11 puntos hay una alteración grave del movimiento.

**Escala AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale)<sup>16</sup>**

- Mide la discinesia tardía.
- Contiene siete elementos, que son puntuados de 0 (ausente) a 4 (grave).
- El recorrido es por tanto de 0 a 28 puntos.
- El diagnóstico de discinesia tardía se define generalmente como dos elementos con 2 o más puntos cada uno, o un elemento con 3 puntos, o también como una puntuación total de 3 o más.

**de los mayores de 70 años** (60.000 mujeres y 30.000 hombres) recibió algún neuroléptico (80% “atípicos”). Un 21% de los mayores de 90 años recibe neurolépticos, un 80% de manera diaria y continuada. Un 7% de los pacientes tratados recibe dos neurolépticos de manera simultánea.<sup>8</sup>

- Un 17% de estos usuarios de neurolépticos también toma medicación para la demencia de Alzheimer. Un tercio de los pacientes tratados con fármacos para la demencia también recibe neurolépticos.
- Otras indicaciones frecuentes son ansiedad, depresión, dependencia de drogas y más recientemente insomnio (la quetiapina es promovida para esta indicación no autorizada; véase más adelante).<sup>9</sup>

Las razones de este fuerte incremento del consumo radican en la continua comercialización de nuevos fármacos y formas farmacéuticas, de precio elevado. Esto comporta una presión comercial creciente, que difunde una imagen de seguridad con mensajes ambiguos, engañosos o simplemente falsos. Estos mensajes exageran la eficacia, minimizan u ocultan los efectos adversos, y promueven su uso en indicaciones no autorizadas durante períodos largos.<sup>10</sup>

## Eficacia: pruebas débiles

Un comentario editorial reciente concluye que las pruebas disponibles indican que los nuevos neurolépticos no son ni seguros ni eficaces en el tratamiento de trastornos psicóticos en adultos de edad media o avanzada. Las supuestas “pruebas” de eficacia y de seguridad son efectivamente muy débiles.<sup>11</sup>

Los ensayos clínicos sobre el tratamiento de los trastornos del espectro de la esquizofrenia pueden incluir pacientes crónicos, o bien pacientes con un brote psicótico sin antecedentes. Dado que la exposición crónica a neurolépticos es causa de efectos extrapiramidales y de dependencia, en general son más fáciles de interpretar los resultados de los ensayos clínicos en pacientes sin antecedentes que han sufrido sólo un brote. También se han publicado numerosos ensayos clínicos de retirada del tratamiento farmacológico (comparado con no retirarlo) en pacientes que lo habían recibido crónicamente (véase Tratamiento prolongado). Por otra parte, un hecho que dificulta la interpretación de los ensayos clínicos comparativos entre neurolépticos es que a menudo el fármaco de comparación se da a dosis demasiado bajas o demasiado altas (véase la figura 1).

Los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos suelen seleccionar pacientes poco representativos, con más probabilidades de experimentar efectos beneficiosos y menos de experimentar efectos adversos. Las escalas de gravedad de la esquizofrenia (por ej., PANSS) evalúan síntomas “positivos” y “negativos” (véase el Cuadro 1).<sup>12-16</sup> Los neurolépticos pueden mejorar los síntomas positivos, pero generalmente empeoran los negativos.

Tomemos el ejemplo de la **quetiapina**, el neuroléptico actualmente más prescrito a personas de edad avanzada en Cataluña. En los estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos y jóvenes ya se identificaron problemas de tolerabilidad,<sup>11,17</sup> que reaparecieron 10 años después cuando se estudió una formulación de liberación sostenida.<sup>18</sup> Además, los ensayos clínicos controlados con placebo no dieron buenos resultados.<sup>19</sup> En el **ensayo 0013**, sobre el **tratamiento de brotes** de la enfermedad en pacientes con esquizofrenia crónica, de 6 semanas de duración prevista, se compararon diferentes dosis de quetiapina con haloperidol a dosis alta (12 mg al día). En una media de cuatro semanas se tuvo que retirar alrededor de un 60% de los participantes. Se registró una mejoría clínicamente no significativa en la escala BPRS. Un 11 a 17% de los pacientes aleatorizados a quetiapina, según la dosis, presentó aumento de peso significativo (4% con haloperidol, 6% con placebo).<sup>20</sup> En otros estudios (**ensayos 008**,<sup>20</sup> **0012**<sup>19</sup> y **006**<sup>20</sup>), de comparación de dosis variables de quetiapina con placebo, tampoco se registraron diferencias, de manera que en conjunto estos resultados no constituyen pruebas de efecto beneficioso ni de seguridad razonable, para el tratamiento a corto plazo de las exacerbaciones de esquizofrenia.<sup>19</sup>

## Duración del tratamiento

¿Conviene proseguir el tratamiento neuroléptico una vez se ha superado un brote psicótico? La mayoría de los libros de texto y guías de práctica clínica recomienda continuar el tratamiento farmacológico de manera indefinida, con el fin de evitar las recaídas. Esta recomendación se basa en los resultados de **ensayos clínicos de retirada**. En estos estudios, pacientes que han estado recibiendo y han tolerado un neuroléptico durante un tiempo son aleatorizados a seguir el tratamiento, o bien a placebo (retirada). Los aleatorizados a retirada pueden sufrir síntomas de abstinencia, como ansiedad y agitación, que pueden ser confundidas con una recaída de la enfermedad. Este cuadro también se conoce como **síndrome de discontinuidad**.<sup>21</sup>

Efectivamente, la exposición prolongada a neurolépticos determina un riesgo elevado de

**episodios psicóticos al dejar el tratamiento**.<sup>22</sup> Los pacientes que han tomado dosis más altas son los más afectados.<sup>21</sup> De hecho, una revisión sistemática de 66 ensayos de retirada de neurolépticos mostró una tasa de recaída en los 10 meses siguientes más alta tras la retirada (56%), comparada con la continuación (16%).<sup>23</sup> Se cree que estos episodios son a menudo manifestaciones de abstinencia, porque también han sido observados en pacientes con trastorno bipolar que han recibido tratamiento con neurolépticos,<sup>24</sup> y en pacientes sin trastorno mental que han recibido otros bloqueadores dopaminérgicos como la metoclopramida.<sup>25</sup> Por tanto, no indican una recaída de la enfermedad, sino que reflejan de manera total o parcial las consecuencias de la abstinencia, las cuales se atribuyen a la supersensibilización dopaminérgica causada por la exposición prolongada al neuroléptico.

Así por ejemplo, en otro metanálisis de ensayos clínicos de retirada se registró una frecuencia de recaída de 32% tras la retirada gradual en tres semanas, comparado con 65% tras una retirada brusca.<sup>26</sup> Por otra parte, en las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos de retirada en las que la variable principal ha sido fracaso terapéutico (que incluye retiradas por efectos indeseados y por falta de respuesta), no se han observado diferencias entre proseguir el tratamiento o abandonarlo.<sup>19</sup>

Así pues, la retirada brusca puede dar lugar a síntomas psicóticos, que pueden ser confundidos por pacientes, médicos, cuidadores y familiares con los propios de la enfermedad. El principal problema para interpretar los ensayos clínicos de retirada de un neuroléptico es que el tratamiento farmacológico prolongado puede haber inducido dependencia. Por este motivo tienen especial interés los resultados de los **ensayos clínicos en pacientes que sólo han sufrido un episodio psicótico** sin haber recibido tratamiento previo. Estos resultados indican que **el tratamiento intermitente da lugar a menos recaídas que el de mantenimiento**.<sup>27</sup> La abstinencia farmacológica también es la causa de las náuseas y diarrea, más frecuentes cuando se deja un tratamiento neuroléptico de golpe.<sup>1</sup>

Se puede concluir que los datos disponibles sobre los neurolépticos en el tratamiento de la psicosis aguda y crónica son muy débiles. Los ensayos son **comparativos con placebo**. En ellos se evalúan **variables de resultado orientadas a la enfermedad** (mejoría de los síntomas) antes que al **paciente** (recaídas, preferencias, ingresos, mortalidad). Su **corta duración** impide conocer bien su relación beneficio/riesgo más allá de dos o tres meses, de manera que no se pueden evaluar la eficacia a largo plazo ni los efectos adversos de aparición tardía, como

## Cuadro 2. Efectos adversos de los neurolépticos.

**Mortalidad.**- En un metanálisis de 15 ensayos clínicos en más de 5.000 pacientes de edad avanzada (media de 81 años) y mayoritariamente con demencia, de sólo 8 a 12 semanas de duración, murieron 3,5% de los aleatorizados a neuroléptico comparado con 2,3% con placebo, lo que implica una muerte adicional por cada 87 pacientes tratados en dos a seis meses.<sup>a</sup> No se hallaron diferencias entre aripiprazol (tres ensayos), olanzapina (cinco), quetiapina (tres) y risperidona (cinco). **En Cataluña esta cifra se traduciría, sólo en mayores de 70 años, en unas 1.000 muertes adicionales al año.**

**Alargamiento del QT y muerte súbita.**- En un estudio en EEUU, el exceso de incidencia de muerte súbita en mayores de 70 años fue de 47,6 por 10.000 personas tratadas y año (véase la figura 3).<sup>60</sup> La proyección no ajustada de esta cifra a las actuales cifras de consumo en Cataluña daría 425 casos adicionales de muerte súbita en mayores de 70 años, atribuibles a fármacos neurolépticos. Antes de prescribir un neuroléptico hay que descartar un QT largo, y considerar el riesgo de interacciones con otros fármacos.<sup>61</sup>

**Ictus.**- Risperidona y olanzapina incrementan el riesgo en unas tres veces, NNH=53. En metanálisis de ensayos clínicos no se ha registrado incremento del riesgo con aripiprazol y quetiapina. El riesgo podría ser ligeramente más bajo con los neurolépticos antiguos (véase el texto).

**Otros efectos cardiovasculares.**- En ensayos clínicos con olanzapina y risperidona se han registrado regularmente incidencias más elevadas de edema y vasodilatación.

**Síntomas psicóticos y discontinuidad.**- Más frecuentes con olanzapina (7%) que con placebo (2%), quetiapina (0%) o risperidona (0%).

**Declive cognitivo.**- En el ensayo CATIE-AD, de financiación no comercial y el único de más de 12 semanas de duración en pacientes con demencia, olanzapina, quetiapina y risperidona produjeron declive cognitivo (7,5-8 puntos de pérdida en la escala BPRS), en comparación con placebo (4 puntos).<sup>81</sup>

**Atrofia cerebral.**- El riesgo es común a la exposición crónica a todos los neurolépticos. Véase el texto.

**Parkinsonismo y otros síntomas extrapiramidales.**- Menos frecuentes con clozapina, quetiapina y quizás con olanzapina. En el ensayo CATIE, en pacientes con psicosis, la incidencia de nuevos casos de parkinsonismo fue de 37-44%, la de acatasis de 35% y la de discinesia tardía de 8,3 a 11,8%), sin diferencias significativas entre los fármacos.<sup>a</sup> Todos los neurolépticos han sido causa de síndrome neuroléptico maligno.

**Aumento de peso.**- Incrementos con todos, sobre todo olanzapina y risperidona.

**Síntomas anticolinérgicos periféricos.**- Retención urinaria (NNH 16 a 36). Riesgo más alto con olanzapina. Véase Butll Groc 2015;28:2.

**Sedación.**- Todos.

**Caída y fractura de cuello de fémur.**- Riesgo relativo de 1,5 a 2 en varios estudios observacionales.

**Neumonía.**- Los ensayos clínicos y estudios observacionales han registrado un riesgo de ingreso hospitalario y de mortalidad por neumonía del doble al triple en personas de edad avanzada que toman un neuroléptico.

**Insuficiencia renal aguda, trombosis venosa, iris hipotónico, disfunción sexual.** Véase el texto.

**Fatiga.**- Todos, excepto risperidona.

**Los autores del ensayo CATIE AD, en pacientes con demencia, concluyen que los efectos adversos (de olanzapina, quetiapina y risperidona) son más evidentes que la eficacia de estos fármacos para tratar la psicosis, la agresión y la agitación.**

<sup>a</sup> Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. NEJM 2006; 355:1525-38.

la discinesia tardía o la diabetes. Además, en muchos de los ensayos de comparación entre fármacos, el de referencia, generalmente haloperidol, ha sido prescrito a dosis demasiado altas (12 mg al día o más) (véase la figura 1).

### Los efectos adversos son frecuentes y pueden ser graves

La mayoría de los daños documentados de los neurolépticos parecen ser consecuencia de su mecanismo de acción principal, que es el bloqueo de los receptores D2. Estos receptores se encuentran en muchas regiones del sistema nervioso central (SNC) y periférico. Son mediadores de numerosas y diversas funciones básicas (aprendizaje, memoria, recompensas, atención, control de impulsos, capacidad de tomar decisiones, sueño y hambre), e interactúan con tal variedad de otros

neurotransmisores y proteínas, que sitúan a las personas tratadas en riesgo elevado de daños, el cual aumenta con la duración de la exposición. Además, fuera del SNC, los receptores D2 regulan la secreción de prolactina y de aldosterona, la presión arterial, la vasodilatación y la motilidad gastrointestinal.

El uso continuado de neurolépticos incrementa la **mortalidad**, produce **atrofia cerebral** y **declive cognitivo** e induce **efectos extrapiramidales, cardiovasculares, metabólicos** y otros (véase el Cuadro 2). En general los que tienen menos tendencia a producir efectos extrapiramidales son clozapina y olanzapina, pero a cambio de efectos metabólicos más frecuentes y graves (véase la figura 2).

En las **personas de edad avanzada**, la menor capacidad de eliminación de fármacos y las interacciones farmacológicas incrementan la

toxicidad.<sup>28,29</sup> La variabilidad farmacodinámica obliga a ajustar las dosis con frecuencia.<sup>30</sup> Llama la atención la falta de estudios sobre farmacocinética y variabilidad de la respuesta en personas de edad avanzada, que son las que concentran su consumo.<sup>29</sup>

En 2004, un metanálisis de la EMA identificó un incremento del doble de la **mortalidad** con olanzapina en personas mayores.<sup>31</sup> En 2005, un metanálisis de 17 ensayos clínicos realizado por la FDA registró una mortalidad por todas las causas del doble en usuarios de olanzapina, risperidona, quetiapina o aripiprazol.<sup>32</sup> Otro metanálisis, con 16 ensayos clínicos, confirmó estos resultados.<sup>33</sup> En 2008 la FDA anunció que este efecto es similar para todos los neurolépticos.<sup>34</sup> Los estudios observacionales han confirmado estos resultados<sup>35,36</sup> y la relación dosis-respuesta, y han mostrado que el riesgo es particularmente elevado al inicio del tratamiento.<sup>37,38</sup> Las principales causas de este incremento de la mortalidad son neumonía, muerte súbita cardíaca e ictus. El Departamento de Salud del Reino Unido concluyó que el uso innecesario de neurolépticos produce anualmente 1.600 casos de ictus y 1.800 muertes adicionales en personas de edad avanzada con demencia.<sup>39</sup>

Varios metanálisis de ensayos clínicos<sup>40-42</sup> y estudios observacionales<sup>43-46</sup> han hallado un aumento de tres veces en el riesgo de **ictus, en pacientes con demencia**.

Hay pocos datos sobre la relación dosis-respuesta. No se conoce exactamente el mecanismo; se ha sugerido la contribución de la **hipotensión** ortostática (debida al bloqueo adrenérgico alfa), la hiperprolactinemia (que favorece la arteriosclerosis), enfermedad tromboembólica (véase

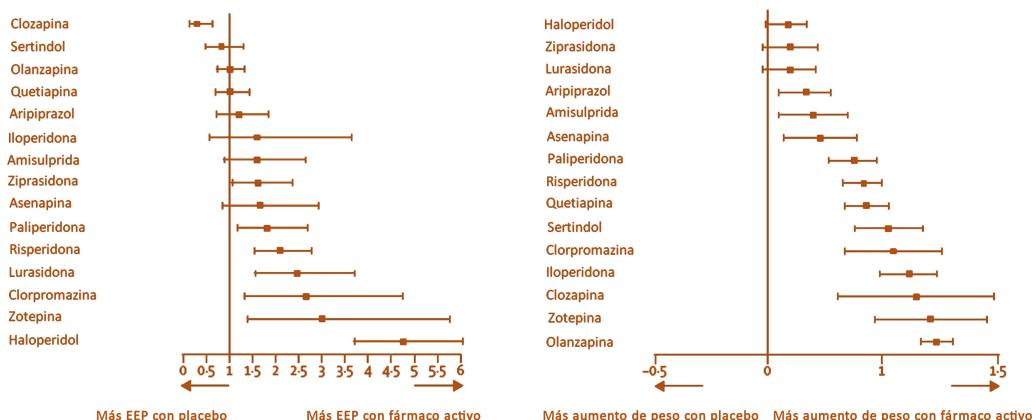
En Cataluña el uso innecesario de neurolépticos puede estar causando un exceso de un millar de muertes al año

más adelante) y la sedación excesiva.<sup>47</sup> Cuatro estudios observacionales han hallado un riesgo ligeramente más bajo con los neurolépticos antiguos, comparados con los nuevos.<sup>44-46,48</sup> Los neurolépticos que causan más hipotensión son clozapina, quetiapina, risperidona y olanzapina, por orden descendente; haloperidol y ziprasidona son los que producen menos.<sup>49</sup>

**La exposición prolongada a neurolépticos produce atrofia cerebral y afecta las funciones cognitivas** de manera

previsiblemente irreversible.<sup>50</sup> El efecto lesivo de los neurolépticos sobre el tejido cerebral se puso de manifiesto en estudios en simios, en los que se registró una pérdida significativa de sustancia cerebral después de una exposición de dos años.<sup>51</sup> Varios estudios han observado efectos similares en pacientes que habían recibido tratamiento prolongado.<sup>52,53</sup> Un reciente seguimiento de 211 pacientes esquizofrénicos durante 7 a 14 años, con resonancia magnética de alta resolución, mostró una relación dependiente de la dosis acumulada entre exposición a neurolépticos y pérdida de materia gris y materia blanca, así como hipertrofia de los ganglios basales.<sup>54</sup>

**Los neurolépticos pueden producir muerte súbita, por arritmia ventricular**,<sup>55</sup> causada por el alargamiento del intervalo QT.<sup>56</sup> Los que tienen más tendencia a producirlo son sertindol y tioridacina (retirados del mercado por esta causa), seguidos de amisulprida y ziprasidona.<sup>57-61</sup> La incidencia es elevada, de 0,21 a 0,34 muertes por 100 pacientes y año (véase la figura 3),<sup>62</sup> de manera que antes de prescribir un neuroléptico se debería hacer un ECG para descartar un intervalo QT largo.



**Figura 2.** Los neurolépticos que tienen mayor tendencia a producir efectos extrapiramidales (EEP) son los que tienden a producir menos efectos metabólicos (excepto la clorpromacina).<sup>57</sup>

Una revisión sistemática de 22 estudios en casi 80.000 pacientes, realizada por los servicios de salud pública de los EEUU, estimó un incremento del riesgo de **fractura de fémur** de 40% en las personas que toman neurolépticos.<sup>63</sup> Este riesgo es de magnitud comparable al de las benzodiacepinas y los antidepresivos.<sup>64-66</sup>

Los resultados de ensayos clínicos y de estudios observacionales indican que el uso de neurolépticos incrementa el riesgo de **neumonía** en dos a tres veces, en relación directa con la dosis.<sup>49,67-70</sup> No se conoce el mecanismo. Es posible que los efectos extrapiramidales (disfagia) y la sedación incrementen el riesgo de neumonía por aspiración.

Los neurolépticos estimulan el apetito. La quetiapina produce **aumento de peso** (de 7% o más) en un 18% de los pacientes,<sup>71</sup> **hiperglucemia en pacientes con diabetes**<sup>72</sup> y **diabetes**. En el ensayo CATIE, un 30% de los pacientes aumentó como mínimo 1 kg de peso por cada mes de tratamiento, y seguían aumentando de peso si no se detenía el tratamiento.<sup>73</sup> El mecanismo más probable es que los neurolépticos incrementan la resistencia a la insulina.<sup>74</sup> Los efectos metabólicos pueden contribuir a incrementar el riesgo cardiovascular.<sup>75</sup>

En un estudio observacional se registró un ligero incremento del riesgo de **trombosis venosa** asociado a neurolépticos.<sup>76</sup> La agencia británica de medicamentos también ha informado de notificaciones de casos de trombosis venosa en usuarios de neurolépticos.<sup>77</sup>

En 2013 la Agencia Francesa del Medicamento alertó de **anomalías del iris** (iris hipotónico) detectadas durante intervenciones de catarata en

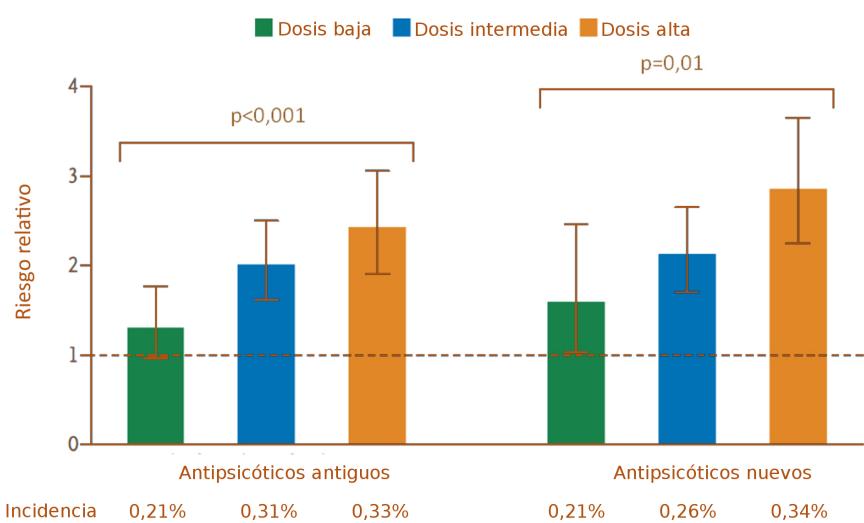
pacientes tratados con **risperidona, paliperidona y quetiapina**. El síndrome del iris hipotónico perioperatorio ya había sido descrito con tamsulosina y otros bloqueadores alfa-adrenérgicos usados en urología.<sup>78</sup>

Un estudio de base poblacional en Canadá reveló un aumento del riesgo de ingreso por **insuficiencia renal aguda** en los 90 días siguientes al inicio del tratamiento con risperidona, quetiapina u olanzapina por vía oral, en pacientes de 65 años o más.<sup>79</sup> También se registró hipotensión, retención urinaria aguda y un aumento de la mortalidad por todas las causas. Por tanto, en los pacientes de edad avanzada que toman un neuroléptico hay que vigilar la función renal.<sup>80</sup>

### ¿Hay algún neuroléptico preferible a los demás?

A menudo los neurolépticos son causa de patología urológica y ocular

La mayoría de los ensayos clínicos con neurolépticos han sido controlados con placebo, y se han hecho pocos ensayos comparativos entre dos o más fármacos. En el **ensayo clínico CATIE** cuatro nuevos neurolépticos (olanzapina, risperidona, quetiapina y ziprasidona) fueron comparados con uno antiguo, la perfenacina.<sup>81</sup> Participó un número elevado de pacientes (1.493) y la duración fue más larga que la de otros ensayos (18 meses). El ensayo fue independiente de las compañías (promovido por los NIH de los EEUU). El médico podía ajustar la dosis de fármaco para cada paciente. La variable principal fue el fracaso del tratamiento; esta variable es particularmente interesante porque refleja a la vez los efectos beneficiosos y los daños del tratamiento. Los participantes tenían psicosis grave: habían estado tomando neurolépticos anteriormente durante una media de 14 años y un 85% no trabajaba, lo



**Figura 3.** Riesgo relativo de muerte súbita cardíaca en usuarios de neurolépticos, según sean antiguos o nuevos, y según la dosis. Las dosis se expresan en equivalentes de clorpromacina (dosis baja, <100 mg; intermedia de 100 a 299 mg y alta de 300 mg o más).

que indica su grado de deterioro, bien a causa de la enfermedad o a causa de la exposición prolongada a neurolépticos.

Durante los 18 meses de seguimiento se registró fracaso terapéutico en un 72% de los participantes, con pocas diferencias entre los cinco fármacos.<sup>81</sup> La olanzapina fue el fármaco con el que los tratamientos duraron más (9,2 meses de promedio) y el que dio lugar a una menor tasa de abandonos por fracaso del tratamiento (64%); la quetiapina fue el fármaco con resultados más problemáticos: duración media de 4,6 meses y 82% de abandonos. La incidencia de nuevos casos de parkinsonismo (37-44%), acatisia (35%) y discinesia tardía (8,3-11,8%) fue elevada.

Otros efectos adversos fueron recogidos mediante un cuestionario específico (en vez de la notificación espontánea por parte del paciente, habitual en otros ensayos con neurolépticos). Un 67% de los participantes experimentó un daño calificado de moderado o grave; un 19 a 27% notificó **disfunción sexual**, un 24 a 30% **efectos sedantes** y un 20 a 24% **efectos anticolinérgicos (dificultad a la micción, estreñimiento, sequedad de boca)**. El aumento de peso fue particularmente notable con olanzapina (30%, comparado con 12 a 14% con los demás) y más bajo con ziprasidona (7%).

Un ensayo posterior de la *Veterans Administration* de los EEUU, en el que se comparó olanzapina con haloperidol,<sup>82</sup> y otro del NHS británico (**ensayo CUTLASS 1**),<sup>83</sup> en el que se compararon 13 neurolépticos antiguos con cuatro nuevos, confirmaron los resultados del CATIE. Analogamente, en un estudio danés en pacientes institucionalizados no se hallaron diferencias de incidencia de efectos extrapiramidales entre viejos y nuevos antipsicóticos.<sup>84</sup>

En otro ensayo de orientación pragmática, también financiado por los NIH de EEUU, se compararon aripiprazol, olanzapina, quetiapina y risperidona en 332 pacientes (edad mínima de 40 años, media de 67), con diferentes tipos de psicosis y comorbilidad psiquiátrica, y puntuación media BPRS de 40,1 al inicio. Las tasas de fracaso del tratamiento fueron más altas que en el ensayo CATIE, desde 78,6% con quetiapina hasta 81,5% con aripiprazol, después de una mediana de 26 semanas; un 25% de los pacientes se retiró en las primeras 6 semanas. La quetiapina dio lugar a una incidencia inesperadamente alta de efectos adversos graves.<sup>85</sup>

Así pues, los ensayos clínicos independientes de la industria han mostrado que los nuevos neurolépticos no tienen ventajas sobre los antiguos.

## Alternativas a los neurolépticos

El mejor conocimiento de los graves efectos indeseados que pueden causar los neurolépticos ha hecho resurgir la idea de evitar en lo posible su uso, también en enfermos crónicos. Varios estudios no aleatorizados sugieren que entre un 30 y un 40% de los pacientes con psicopatía grave podrían evitar completamente el uso de neurolépticos.<sup>86,87</sup> Incluso recientemente se ha puesto en duda la superioridad de los neurolépticos sobre otros fármacos en el tratamiento de un brote psicótico agudo. En un antiguo ensa-

yo clínico no se observaron diferencias con opiáceos al cabo de tres semanas,<sup>88</sup> y

se conocen siete ensayos de comparación de un neuroléptico con una benzodiacepina (diacepam o loracepam) en el tratamiento de un brote psicótico agudo: en tres fue superior el neuroléptico, en tres la benzodiacepina y en uno no se observaron diferencias.<sup>89,90</sup>

## Conclusiones

Los fármacos neurolépticos (mal llamados antipsicóticos) inducen un “estado de desactivación” física y mental que puede aliviar síntomas psicóticos, pero no modifica la fisiopatología de la enfermedad mental.

Desde hace 20 años su consumo crece de manera continuada. En los años noventa, cuando se comercializaron olanzapina y risperidona, se consumían 3 DHD. Veinte años después, en 2015, en Cataluña los mayores de 70 consumieron 30 veces más (90 DHD).

Los nuevos neurolépticos no son ni más eficaces ni menos tóxicos que los más antiguos. La distinción entre los de primera y de segunda generación no tiene base científica ni médica. Los nuevos son, eso sí, más caros, lo que explica la fuerte presión comercial para prescribirlos.

En el tratamiento de la esquizofrenia y otras psicosis, los neurolépticos pueden mejorar los síntomas “positivos”, pero tienen un efecto nulo o desfavorable sobre los síntomas “negativos”. Las tasas de fracaso terapéutico (por falta de eficacia o por efectos adversos que obligan a suspender el tratamiento) son de 60 a 80% en 6 a 18 meses. La mayoría de los ensayos clínicos han durado poco (no más de 12 semanas), han sido controlados con placebo y han sido realizados en pacientes poco representativos de los de la práctica clínica, en términos de edad y de comorbilidad. Estas debilidades impiden aclarar si

hay verdaderas diferencias entre ellos (excepto la clozapina, véase el texto).

La exposición continuada y duradera a neurolépticos produce atrofia cerebral y disminución irreversible de la función cognitiva. La incidencia y la gravedad de los efectos extrapiramidales y metabólicos aumentan con la duración del tratamiento. A pesar de ello, las compañías fabricantes y numerosas guías de práctica clínica recomiendan el tratamiento indefinido de los pacientes con un brote psicótico. Esta recomendación está en contradicción con los resultados de metanálisis de ensayos clínicos, que han mostrado que el tratamiento intermitente da lugar a menos recaídas. Los neurolépticos producen dependencia; esto obliga a suspender el tratamiento de manera

progresiva, con el fin de evitar los síntomas de abstinencia (“síndrome de discontinuidad”).

Los neurolépticos afectan al sistema extrapiramidal, el metabolismo de la glucosa, la regulación vascular y la función sexual, entre otros. Incrementan la mortalidad (de 2-3% con placebo a 5-6%) por varias causas, sobre todo neumonía, arritmia ventricular, ictus y fractura de fémur. En ensayos clínicos de hasta 18 meses de duración, la incidencia de efectos adversos moderados o graves fue de 67% (sobre todo sedación excesiva, efectos anticolinérgicos, efectos extrapiramidales y disfunción sexual). En general los que tienen más tendencia a producir efectos extrapiramidales tienden menos a producir efectos metabólicos.

## Bibliografía

1. Moncrieff J. *Hablando claro*. Barcelona, Herder, 2013: 64-90.
2. Kapur S, Zipursky R, Jones C, et al. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 514-20.
3. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P, for the National Schizophrenia Guideline Development Group. *BMJ* 2000; 321: 1371-76.
4. Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. *Lancet* 2003; 361: 1581-89.
5. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. *Lancet* 2009; 373: 31-41.
6. Borrell M, Clusa D. *e-farma RSB* 2015; 23: 5-7.
7. Altimir Losada S, Álvarez Martins M, Montané i Esteve E. *BIT* 2014; 25: 8-16.
8. Anónimo. Junio 2016. <http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/segueretat/fitxes-segueretat/riscos-us-antipsicotics-engan-gran/> Accedido el 15 de diciembre de 2016.
9. Ibañez C, Zara C. *e-farma RSB* 2015; 23: 8-9.
10. Kesselheim AS, Avorn J. *JAMA* 2007; 297: 308-11.
11. Jeste DV, Maglione JE. *J Comp Eff Res* 2013; 2: 355-58.
12. Leucht S, Kane JM, Kissling W, Hamann J, Etschel E, Engel RR. *Schizophr Res* 2005; 79: 231-38.
13. Overall JE, Gorham DR. *Psychopharmacol Bull* 1988; 24: 9-99.
14. Leucht S, Kane JM, Etschel E, et al. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2318-25.
15. Simpson GM, Angus JWS. *Acta Psychiatr Scand* 1970; 212 (Suppl 44): 9-11.
16. Gharabawi GM, Bossie CA, Lasser RA, et al. *Schizophr Res* 2005; 77: 119-28.
17. Mosholder AD. *Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research*; 1997.
18. Chuen MM, Dubitsky GM. *Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research*; 2007.
19. Moore TJ, Furberg CD. *Drug Safety* 2017; 40: 3-14.
20. Hoberman D. *Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research*; 1997.
21. Romero Cuesta J. *postPisquiatría*. 16 de diciembre de 2016. <http://postpsiquiatria.blogspot.com.es/2016/12/neurolepticos-banalidad-de-su.html> Accedido el 15 de diciembre de 2016.
22. Moncrieff J. *PLoS Med* 2015; 12: e1001861. <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001861> Accedido el 15 de diciembre de 2016.
23. Gilbert PL, Harris MJ, McAdams LA, Jeste DV. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 173-88.
24. Steiner W, Laporta M, Chouinard G. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81: 437-40.
25. Lu ML, Pan JJ, Teng HW, Su KP, Shen WW. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1387-90.
26. Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, van Kammen DP, Tohen M. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 49-55.
27. Gaebel W, Janner M., Frommann N, et al. *Schizophrenia Research* 2002; 53: 149-53.
28. Corbett A, Smith J, Creese B, Ballard C. *Curr Treat Options Neurol* 2012; 14: 113-25.
29. Pollock B, Forsyth C, Bies R. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 89-93.
30. Trifiro G, Spina E. *Curr Drug Metab* 2011; 12: 611-20.
31. European Medicines Agency. 2013. [http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Service/aktuelles/emea-zyprexa-st.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](http://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Service/aktuuelles/emea-zyprexa-st.pdf?__blob=publicationFile&v=2). Accedido el 15 de diciembre de 2016.
32. US FDA. 2005. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarket-drugsafetyinformationforpatientsandproviders/drugsafetyinformationforhealthcareprofessionals/publichealthadvisories/ucm053171.htm>. Accedido el 15 de diciembre de 2016.
33. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. *JAMA* 2005; 294: 1934-43.
34. US FDA. 2008. <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarket-drugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm107211.htm>. Accedido el 15 de diciembre de 2016.
35. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, et al. *NEJM* 2005; 353: 2335-41.
36. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. *CMAJ* 2007; 176: 627-32.
37. Hollis J, Grayson D, Forrester L, Brodaty H, Touyz S, Cumming R. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 932-41.
38. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, et al. *Ann Intern Med* 2007; 146: 775-86.
39. Sultana J, Fondata A, Giorgianni F, et al. *CNS Drugs* 2006; 30: 1097-109.
40. De Deyn PP, Katz IR, Brodaty H, Lyons B, Greenspan A, Burns A. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107: 497-508.
41. Brodaty H, Ames D, Snowdon J, et al. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 134-43.
42. Woolerton E. *CMAJ* 2004; 170: 1395.
43. Percudani M, Barbui C, Fortino I, Tansella M, Petrovich L. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 468-70.
44. Douglas IJ, Smeeth L. *BMJ* 2008; 337: a1227.
45. Wu CS, Wang SC, Gau SS, Tsai HJ, Cheng YC. *Biol Psychiatry* 2013; 73: 414-21.
46. Huybrechts KF, Schneeweiss S, Gerhard T, et al. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 420-29.
47. Trifiró G, Spina E, Gambassi G. *Pharmacol Res* 2009; 59: 1-12.
48. Herrmann N, Mardani M, Lanctot KL. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1113-15.
49. Trifiró G, Sultana J, Spina E. *Drug Safety* 2014; 37: 501-20.
50. Sakurai H, Bies RR, Stroup ST, et al. *Schizophr Bull* 2013; 39: 564-74.
51. Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Perel JM, et al. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 1649-61.
52. Lieberman JA, Tollefson GD, Charles C, et al. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 361-70.
53. Dazzan P, Morgan KD, Orr K, et al. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 765-74.
54. Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, Pierson R, Magnotta V. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 128-37.
55. Straus SM, Bleumink GS, Dieleman JP, et al. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1293-97.
56. Reilly JG, Ayis SA, Ferrier IN, Jones SJ, Thomas SH. *Lancet* 2000; 355: 1048-52.

57. Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, et al. *Lancet* 2013; 382: 951-62.

58. Nielsen J, Graff C, Kanders JK, Toft E, Taylor D, Meyer JM. *CNS Drugs* 2011; 25: 473-90.

59. Hennessy S, Bilker WB, Knauss JS, et al. *BMJ* 2002; 325: 1070.

60. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. *NEJM* 2009; 360: 225-35.

61. Schneeweiss S, Avorn J. *NEJM* 2009; 360: 294-96.

62. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Meador KG, Hall K, Murray KT. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 1161-67.

63. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1952-60.

64. Leach MJ, Pratt NL, Roughead EE. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 576-82.

65. Fraser L-A, Liu K, Naylor KL, et al. *Arch Intern Med* 2015; 175: 450-52.

66. Bakken MS, Schjott J, Engelstad A, Engesaeter LB, Ruths S. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64: 1203-09.

67. Knol W, van Marum R, Jansen P, Souverein P, Schobben A, Egberts A. *J Am Geriatr Soc Sci Med* 2008; 56: 661-66.

68. Trifirò G, Gambassi G, Sen EF, C et al. *Ann Intern Med* 2010; 152: 418-25.

69. Mehta S, Pulungan Z, Jones BT, Teigland C. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 1271-80.

70. Nosè M, Recla E, Trifirò G, Barbui C. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015; 24: 812-20.

71. Gotzsche P. *Psicofármacos que matan y denegación organizada. Los Libros del Lince*. Barcelona 2016: 209.

72. Lipscombe LL, Levesque L, Gruneir A, et al. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1282-89.

73. Zheng L, Mack WJ, Dagerman KS, et al. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 583-90.

74. Fathallah N, Slim R, Larif S, Hmouda H, Ben Salem C. *Drug Saf* 2015; 38: 1153-68.

75. Bou Khalil R. *Clin Neuropharmacol* 2012; 35: 141-47.

76. Schmedt N, Garbe E. *J Clin Psychopharmacol* 2013; 33: 753-58.

77. Medicines and Health Products Regulatory Agency, UK, 2009. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/antipsychotics-risk-of-venous-thromboembolic-events> Accedido el 15 de diciembre de 2016.

78. Anónimo. *Rev Prescrire* 2013; 33: 907.

79. Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, et al. *Ann Intern Med* 2014; 161: 242-48.

80. Anónimo. *Rev Prescrire* 2015; 35: 430.

81. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. *NEJM* 2005; 353: 1209-23.

82. Rosenheck R, Perlick D, Bingham S, et al. *JAMA* 2003; 290: 2693-702.

83. Jones PB, Barnes TRE, Davies L, et al. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1079-87.

84. Bakker PR, de Groot IW, van Os J, van Harten PN. *PLoS One* 2011; 6: e25588.

85. Jin H, Shih PB, Golshan S, et al. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 10-18.

86. Bola JR, Mosher LR. *J Nerv Mental Dis* 2003; 191: 219-29.

87. Lehtinen V, Aaltonen J, Koffert T, Räkköläinen V, Syvälahti E. *Eur J Psychiatry* 2000; 15: 312-20.

88. Abse DW, Dahlstrom WG, Tolley AG. *Am J Psychiatry* 1960; 116: 973-78.

89. Wolkowitz OM, Pickar D. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 714-26.

90. Dold M, Li C, Tardy M, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD006391

**Director** Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

**Comité de redacción** M Bosch, I Danés, R Llop.

**Comité editorial** A Agustí, C Asensio, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, D Rodríguez, X Vidal.

**Maquetación** C Figuerola



© Fundació Institut Català de Farmacología. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. [www.icf.uab.es](http://www.icf.uab.es). La Fundació Institut Català de Farmacología es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en *Butlletí Groc* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1922 - Depósito legal: B-20.962-88

Las peticiones de suscripción deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacología.



Centro Colaborador de la OMS  
para la Investigación y la Formación  
en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqueu-ho a la Fundació Institut Català de Farmacología.