

Formación Continuada en psiquiatría Clínica: Autoevaluación Razonada (X)

2ª entrega: psicofarmacología

Michel Salazar Vallejo, Concha Peralta Rodrigo, Javier Pastor Ruiz

Presentación

Formación Continuada en Psiquiatría Clínica: Autoevaluación Razonada es una sección que de modo permanente aparece en *NORTE de salud mental*. Se pretende que la persona que lo desee pueda autoevaluarse en áreas clave siguiendo un formato de pregunta tipo MIR en los que cada ítem es comentado y soportado bibliográficamente.

Los avances en psicofarmacología clínica están en continuo proceso de expansión. Nuevos conocimientos clínicamente fundados o no y exuberante información neurocientífica se acumulan a diario. Conocimientos científicos, aparentemente desordenados a veces, van tomando cuerpo a medida que la investigación madura y crece consolidando hipótesis previas. El futuro es prometedor para los clínicos y promisorio para los pacientes porque nuevos y potentes psicofármacos se irán incorporando al arsenal químico que clínicos de todo el mundo utilizarán en su práctica médica habitual.

Tres números de *NORTE de salud mental* (y este es el 2º) versarán sobre **psicofarmacología**. Concretamente se realizará un repaso a aspectos introductorios en farmacología del SNC: orígenes y tendencias futuras en farmacología psiquiátrica, investigación y desarrollo de nuevas psicomoléculas, y vigilancia postcomercialización en psicofarmacología.

Preguntas

Psicofarmacogenética

Pregunta 84: Señale de las siguientes afirmaciones acerca de la farmacogenética, la que considere FALSA:

- A) Se estima que la variabilidad genética podría explicar del 20 al 40% de la respuesta individual a los fármacos.
- B) La farmacogenética suele centrarse en las consecuencias de uno o un número limitado de genes.
- C) La farmacogenómica procura tener en cuenta la variación global del genoma o de un número elevado de genes, su interacción y la variabilidad en su expresión.
- D) Los fármacos con margen terapéutico estrecho son menos sensibles a las variaciones genéticas de las proteínas involucradas en su función.
- E) Entre los objetivos de la farmacogenética en psiquiatría destacan la detección de factores que permiten determinar la eficacia de los fármacos y que posibiliten la prevención de acontecimientos adversos.

Pregunta 85: Unos de los genes codificantes para enzimas con papel farmacocinético relevante en farmacogenética son los genes del complejo citocromo P-450 (genes CYP). Señale de las siguientes afirmaciones la que considere FALSA:

- A) Se han descrito al menos 350 variantes en al menos 27 genes CYP investigados.
- B) Entre un 5 - 10% de los pacientes psiquiátricos utilizan al menos un fármaco que es metabolizado por CYP2D6.
- C) El CYP1A2 está localizado en el cromosoma 15q24.1 y tiene 15 variantes alélicas.
- D) El CYP2C9 está localizado en el 10q24.1-24.3 y se encuentra implicado en el metabolismo de los antidepresivos, y tiene más de 30 variantes conocidas.
- E) El CYP2D6 es uno de los genes CYP mas estudiados, se encuentra localizado en el cromosoma 22q13.1 y posee hasta 60 variantes alélicas.

Fármaco vigilancia en psiquiatría

Pregunta 86: En el Real Decreto 1344/2007 por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos se introduce como novedad la inclusión de un “triángulo amarillo” en el material promocional de los medicamentos. Señale de entre las siguientes afirmaciones sobre el “triángulo amarillo” aquella que considere FALSA:

- A) Se aplica a medicamentos autorizados a partir del 2 de noviembre de 2007 y que contengan principios activos no autorizados previamente en España.
- B) Se aplica a medicamentos previos a esa fecha siempre y cuando el principio activo se encuentre dentro de los primeros 5 años desde su primera autorización en España.
- C) Se aplica para medicamentos genéricos y para medicamentos autorizados por registro bibliográfico.
- D) El fin del triangulo amarillo es informar a los profesionales sanitarios que los medicamentos marcados con dicho símbolo son nuevos y en consecuencia el conocimiento que se tiene de su seguridad es limitado.
- E) El fin del triángulo amarillo es indicar a los profesionales que la notificación de las sospechas de reacciones adversas constituye una prioridad.

Pregunta 87: La “tarjeta amarilla” es el formulario para la notificación de sospechas de reacciones adversas distribuida por los órganos competentes en materia de farmacovigilancia. Señale

de entre las siguientes afirmaciones sobre “la tarjeta amarilla” aquella que considere FALSA:

- A) Es el método más eficiente para la identificación de riesgos de los medicamentos previamente no conocidos.
- B) Los fines son facilitar al profesional la notificación mediante un formulario sencillo, recoger y validar dicha información y registrarla en una base de datos común.
- C) Su principal ventaja es el alto porcentaje de notificaciones y de facultativos que han registrado reacciones adversas.
- D) En todo el proceso se asegura la confidencialidad del paciente y del notificador.
- E) El sistema da prioridad a la notificación de sospechas de reacciones adversas graves y a las que involucran a medicamentos nuevos.

Los Fármacos genéricos (EFG)

Pregunta 88: En España los primeros fármacos genéricos (EFG) fueron comercializados en el año:

- A) 1990.
- B) 1995.
- C) 1997.
- D) 2000.
- E) 2002.

Pregunta 89: En relación a los fármacos genéricos es cierto que:

- A) Su implantación tiene como finalidad racionalizar el gasto sanitario.
- B) Deben cumplir por ley requisitos sanitarios y legales.
- C) Están sometidos a un desarrollo clínico simplificado.
- D) Deben demostrar biodisponibilidad *in vivo* en seres humanos sanos.
- E) Todas son ciertas.

Pregunta 90: Basándose en los criterios de propiedad titularidad ejercida por los fabricantes, los medicamentos comercializados pueden agruparse en varios tipos. Señale la opción falsa:

- A) EFG (especialidad farmacéutica genérica).
- B) Licencia.
- C) Homeopático.
- D) Copia.
- E) EFP (especialidad farmacéutica publicitaria).



Trastornos psiquiátricos inducidos por no psicofármacos

Pregunta 91: Los corticoesteroides son uno de los grupos de medicamentos más comúnmente relacionados con la inducción de síntomas psiquiátricos. Señale, de entre las siguientes afirmaciones la que considere FALSA:

- A) Los síntomas psiquiátricos asociados al uso de corticoides aparecen en las primeras 2 semanas de tratamiento.
- B) El riesgo es mayor en varones jóvenes y de edad media.
- C) Pueden aparecer cuadros de retirada o abstinencia tras la interrupción de la medicación.
- D) La clínica más frecuente es en forma de cuadros depresivos, pero puede haber también manía, síntomas psicóticos y delirium.
- E) La aparición ocasional de abuso y dependencia de corticoides se ha relacionado con su efecto euforizante.

Pregunta 92: La toma de antibióticos y antivirales pueden originar alteraciones psiquiátricas con cierta frecuencia. Señale de entre las siguientes afirmaciones aquella que considere FALSA:

- A) La alteración psiquiátrica y conductual más frecuentemente asociada a estos agentes es la psicosis.
- B) La *penicilina* se ha asociado con sedación, ansiedad y alucinaciones.
- C) Las *cefalosporinas* se han asociado a casos de delirium.
- D) El *cloranfenicol* se asociado a casos de depresión y delirium.
- E) El *ciprofloxacino* se ha asociado de forma poco frecuente a cuadros que incluyen inquietud, irritabilidad, letargia, temblor, insomnio, manía, depresión, psicosis, delirium, convulsiones y catatonía.

Respuestas

Respuesta correcta 84: D

Comentario: La *variabilidad interindividual* en la respuesta a los fármacos es un problema de primer orden en la práctica clínica. Así mismo los efectos secundarios pueden verse influenciados por diferencias individuales. Las causas de esta variabilidad son múltiples: unas genéticas y

otras ambientales y a menudo entrelazadas en un mismo paciente.

A nivel genético los humanos nos diferenciamos unos de otros por pequeñas variaciones en nuestro genoma. Alguna de estas variaciones puede definir rasgos comunes y otras pueden hacer que el individuo sea más o menos susceptible a sufrir determinada enfermedad. La *variabilidad genética* también influye en la respuesta a los fármacos: se estima que las causas genéticas podrían explicar por sí solas entre el 20 y el 40% de la variabilidad observada en dicha respuesta. De esta manera variaciones los genes que codifican dichas proteínas relevantes para procesos relacionados con los medicamentos se han asociado con la eficacia y toxicidad de los tratamientos farmacológicos.

La **farmacogenética** y la **farmacogenómica** pretenden definir la influencia de factores genéticos en la eficacia y los efectos adversos de los fármacos. Mientras la farmacogenética suele centrarse en las consecuencias de uno o un número limitado de genes la farmacogenómica procura tener en cuenta la variación global del genoma o de un número elevado de genes, su interacción y la variabilidad en su expresión.

Las proteínas implicadas en las acciones de los fármacos pueden dividirse en dos grandes grupos: las relacionadas con la farmacodinámica y las relacionadas con la farmacocinética. Los fármacos con margen terapéutico estrecho son especialmente sensibles a las variaciones genéticas de las proteínas involucradas en su función, ya que pequeños cambios en la concentración plasmática del fármaco o de sus metabolitos pueden suponer la pérdida de eficacia por niveles subterapéuticos o la aparición de toxicidad por acumulación del fármaco.

Entre los objetivos de la aplicación de la farmacogenética en psiquiatría destacan la detección de factores que permiten determinar a priori la eficacia de los fármacos y que posibiliten la prevención de acontecimientos adversos.

Bibliografía:

Mercader JM, Brunet A, Guillamat R, Valles V: Psicofarmacogenética en Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica. 2ª edición.

ción. Pag 50. Editorial Panamericana. Madrid 2010.

Respuesta correcta 85: B

Comentario: El complejo citocromo P-450 está formado por numerosos enzimas codificadas por los genes llamadas CYP. Dichas enzimas tienen un papel fundamental en la detoxificación de más de 30 clases de fármacos, incluidos muchos de los usados habitualmente en psiquiatría. Actualmente se han descrito al menos 350 variantes en al menos 27 genes CYP investigados. Los polimorfismos CYP2D6, CYP2D9, CYP2C19, y CYP1A2 tienen relevancia especial en el metabolismo de numerosos fármacos.

Aproximadamente un 50% de los pacientes psiquiátricos utilizan al menos un fármaco que es metabolizado por CYP2D6.

El CYP1A2 está localizado en el cromosoma 15q24.1 y tienen 15 variantes alélicas. En este gen no se encuentran duplicaciones, pero ciertos alelos resultan en la sobreproducción de esta enzima, produciendo un fenotipo metabolizador ultrarápido.

CYP2C9 es un miembro de una agrupación de genes llamada CYP2C localizada en 10q24.1-24.3, que contiene también genes CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19. CYP2C9 está implicado en el metabolismo de antidepresivos y tiene más de 30 variantes conocidas.

CYP2C19 pertenece también al grupo CYP2C y también está implicado en el metabolismo de antidepresivos y tiene 20 variantes alélicas.

CYP2D6 es uno de los genes CYP más estudiados. Está localizado en el cromosoma 22q13.1 y constituye una de las isoformas de CYP más polimórficas: hasta 60 variantes alélicas, desde CYP2D61A hasta CYP2D659. Además puede estar duplicado y se han descrito hasta 13 copias de CYP2D6 en un solo cromosoma. El efecto de la duplicación de esta enzima depende del alelo duplicado en cuestión, proporcionando una enorme variabilidad en el fenotipo metabolizador según el genotipo del gen CYP2D6.

Bibliografía:

Mercader JMF, Brunet A, Guillamat R, Valles V: Psicofarmacogenética en Tratado de Psicofar-

macología. Bases y aplicación clínica. 2ª edición. Pag 53-4. Editorial Panamericana. Madrid 2010.

Respuesta correcta 86: C

Comentario: En el Real Decreto 1344/2007 de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, se introduce como novedad la inclusión de un pictograma constituido por un triángulo amarillo con el vértice hacia arriba en todos los catálogos, materiales promocionales y cualquier otro tipo de material para difusión a los profesionales sanitarios.

La aplicación de esta obligación se realiza a medicamentos autorizados a partir del 2 de noviembre del 2007 y que contengan principios activos no autorizados previamente en España y a los medicamentos autorizados antes de esta fecha siempre y cuando el principio activo o principios activos que contenga se encuentren dentro de los primeros 5 años desde su primera autorización en España. Para medicamentos centralizados se aplicara la fecha de autorización dada por la Comisión Europea.

El pictograma se podrá omitir a partir de la renovación de autorización del primer medicamento que contenga el principio activo, salvo que la Agencia Española de Medicamento y productos Sanitarios proponga el mantenimiento del mismo por un periodo adicional.

No será de aplicación para medicamentos genéricos, para medicamentos autorizados por registro bibliográfico, para medicamentos tradicionales a base de plantas medicinales registrados por el procedimiento simplificado, ni para los productos homeopáticos registrados por el procedimiento simplificado especial. En cambio si será aplicable a medicamentos biosimilares.

En el caso de asociaciones de medicamento, al ser la asociación como tal un medicamento nuevo se aplicaría en los 5 años siguientes a la primera autorización de la asociación.

El fin del triángulo amarillo es informar a los profesionales sanitarios que los medicamentos marcados con dicho símbolo son nuevos y en consecuencia el conocimiento que se tiene de su seguridad es limitado y indicar a los profesionales que la notificación de las sospechas de reacciones



adversas asociados a productos marcados con el triángulo amarillo constituye una prioridad.

Bibliografía:

www.aemps.es Instrucciones sobre la inclusión del “triángulo amarillo” en el material promocional de los medicamentos. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Respuesta correcta 87: C

Comentario: Se considera que la notificación espontánea sistematizada de sospechas de reacciones adversas por parte de los profesionales sanitarios (**tarjeta amarilla**) es el método más eficiente para la identificación de riesgos de los medicamentos previamente no conocidos.

Los fines de este sistema son el facilitar a los profesionales la notificación mediante un formulario sencillo, que contenga todos los aspectos informativos relevantes, recoger y validar dicha información y registrarla en una base de datos común que posibilite la generación de señales.

En todo el proceso se asegura la confidencialidad del paciente y del notificador. Entre las ventajas destacan la sencillez y su carácter universal, ya que potencialmente abarca a toda la población, a todas las reacciones adversas y a todos los medicamentos desde el comienzo mismo de la comercialización. *El inconveniente principal es la infranotificación.* Así, por ejemplo, en el Reino Unido, el número de médicos que notifican no supera el 10% y en algún estudio en España se ha visto que solo el 4% de los casos de ingreso hospitalario asociado a medicamentos fue espontáneamente notificado al centro de Farmacovigilancia correspondiente. Esta circunstancia hace que, por definición, el número de casos registrados de una asociación medicamento-reacción represente solo una pequeña parte de la que existe en realidad.

El sistema da prioridad a la notificación de sospechas de reacciones adversas graves y a las que involucran a medicamentos nuevos (primeros 5 años desde su autorización), sin que por ello rechace las que no cumplen estas condiciones. Por otra parte es importante señalar que al profesional sanitario únicamente se le pide la sospecha de que el medicamento ha podido participar en la aparición de cualquier cuadro clínico. El Centro de Farmacovigilancia se encargará de evaluar el grado de relación causal.

Bibliografía:

Aguirre A, García MM, Ruiz B: Farmacovigilancia en Psicofarmacología. Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica. 2ª edición. Pag 66. Editorial Panamericana. Madrid 2010.

Respuesta correcta 88: C

Comentario: Los fármacos genéricos o especialidad farmacéutica genérica (EFG) nacen en España al amparo de la Ley de Medidas Fiscales Administrativas y de Orden Social de diciembre de 1996. La política de implantación tiene por finalidad racionalizar el gasto sanitario. En nuestro medio los primeros EFG fueron comercializados en 1997.

Bibliografía:

Salazar M.A., Pastor J., Peralta C., Muñoz P. Los Fármacos Genéricos. En: Salazar, Peralta, Pastor. Tratado de Psicofarmacología. 2ª edición, Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana, 2009, pág 73.

Respuesta correcta 89: E

Comentario: la política de implantación de fármacos genéricos tiene por finalidad racionalizar el gasto sanitario. Para ser autorizados deben cumplir por ley **requisitos sanitarios** (idéntica composición cualitativa y cuantitativa en principio activo y forma farmacéutica que el original, ser seguros y eficaces, aportar estudios de bioequivalencia y estar debidamente identificados con las siglas EFG) y **requisitos legales** (haberse agotado el plazo de patentes o período de exclusividad y/o haber sido autorizados como genéricos en otro país de la Unión Europea). Se considera que se les puede aplicar la experiencia correspondiente al original, por lo que están sometidos a un desarrollo clínico simplificado. Legalmente deben demostrar sólo biodisponibilidad *in vivo* en seres humanos sanos de ambos sexos, que no padezcan enfermedad alguna, con edades comprendidas entre los 18-55 años y con oscilaciones no superiores al 15% del peso corporal ideal. Previamente se realiza un estudio de disolución *in vitro*.

Bibliografía:

Salazar M.A., Pastor J., Peralta C., Muñoz P. Los Fármacos Genéricos. En: Salazar, Peralta,

Pastor. Tratado de Psicofarmacología. 2ª edición, Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana, 2009, pág 73-76.

Respuesta correcta 90: C

Comentario: Los EFG (especialidad farmacéutica genérica) los puede comercializar y fabricar cualquier laboratorio. En España se comercializan distinguidos por la DOE (Denominación Oficial Española), el nombre del fabricante y etiquetados con el acrónimo EFG. **Licencia** es cuando un laboratorio cualquiera bajo licencia del laboratorio innovador, fabrica y comercializa con nombre e fantasía una réplica exacta del original. **Copia** es cuando un laboratorio cualquiera fabrica con variaciones y comercializa con nombre de fantasía una copia de la molécula original. Esta situación tiene su origen en la patente de procedimiento por la cual en nuestro medio y hasta 1992 no se podían patentar productos pero sí el procedimiento. Las copias pueden no haber pasado las pruebas de bioequivalencia, ni tener licencia del laboratorio innovador. En la actualidad no se pueden comercializar nuevas copias. Los EFP (especialidad farmacéutica publicitaria) son especialidades de libre uso y dispensación sin receta empleadas para el alivio y tratamiento de síntomas menores.

Bibliografía:

Salazar M.A., Pastor J., Peralta C., Muñoz P. Los Fármacos Genéricos. En: Salazar, Peralta, Pastor. Tratado de Psicofarmacología. 2ª edición, Buenos Aires; Madrid: Médica Panamericana, 2009, pág 73.

Respuesta correcta 91: B

Comentario: Los corticoides son uno de los grupos de medicamentos más ampliamente prescritos en múltiples condiciones clínicas. Son también uno de los grupos de fármacos más comúnmente relacionados con la inducción de síntomas psiquiátricos: se ha descrito que hasta un 18% de los pacientes que reciben una dosis diaria continuada de corticoides superior a 80mg/día desarrollan síntomas psiquiátricos de entidad.

Los síntomas psiquiátricos más comúnmente inducidos son de tipo afectivo, fundamentalmente manía e hipomanía, pero también se han descrito depresión y psicosis. En general, los sínto-

mas psiquiátricos asociados a corticoides aparecen en las primeras 2 semanas de tratamiento, y se resuelven reduciendo la dosis o interrumpiendo la medicación. En los casos en los que esto no sea posible puede ser necesario el tratamiento con antipsicóticos y/o estabilizadores del humor. El riesgo es mayor en mujeres y en los pacientes con antecedentes psiquiátricos, especialmente psicosis y trastornos afectivos.

También pueden aparecer cuadros de retirado o abstinencia tras la interrupción de la medicación. Aunque su manifestación más frecuente es en forma de cuadros depresivos, puede haber también manía, síntomas psicóticos y delirium. La aparición ocasional de abuso y dependencia de corticoides se ha relacionado con su efecto euforizante.

Bibliografía:

Malo P, Uriarte JJ, Medrano J: Trastornos psiquiátricos inducidos por no psicofármacos en Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica. 2º edición. Pág 81. Editorial Panamericana. Madrid 2010.

Respuesta correcta 92: A

Comentario: Los antibióticos y antivirales pueden originar alteraciones psiquiátricas con cierta frecuencia. La alteración psiquiátrica y conductual más frecuentemente asociada a estos agentes es el delirium.

La penicilina y otros antibióticos relacionados se han asociado con sedación, ansiedad y alucinaciones. Se han descrito casos de delirium asociado al uso de cefalosporinas, especialmente en pacientes con función renal comprometida.

Quinolonas, como el ciprofloxacino y *el* oxoflacinolona se han asociado de forma poco frecuente, a cuadros psiquiátricos diversos que incluyen inquietud, irritabilidad, letargia, temblor, insomnio, manía, depresión, psicosis, delirium, convulsiones y catatonía.

Se han descrito casos de depresión y delirium asociados al uso de cloranfenicol. El uso de claritromicina se ha asociado de forma consistente con cuadros de delirium y manía.

La isoniazida es uno de los antibióticos que más frecuentemente se ha relacionado con síntomas

psiquiátricos como delirium, manía, depresión y psicosis. Otros antituberculosos como la etionamida se asocian a sedación, irritabilidad, depresión y psicosis.

Se han descrito casos de depresión, insomnio e irritabilidad con el uso de dosis elevadas de tetraciclinas. Las sulfonamidas pueden causar delirium, y síntomas psicóticos, especialmente cuando se utilizan en combinación con trimetropin.

Bibliografía:

Malo P, Uriarte JJ, Medrano J: Trastornos psiquiátricos inducidos por no psicofármacos en Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica. 2ª edición. Pag 78. Editorial Panamericana. Madrid 2010.

Fe de erratas:

En el artículo de Coll-Planas y Missé del anterior número de la Revista Norte de salud mental nº 38, se hacía referencia al Dr.Zucker , director del Sexual and Gender Identity Disorders Work Group. El Dr. Zucker es uno de los médicos pioneros en terapias reparativas a niños con roles de género variantes y no como se dice el artículo, pionero en "terapias con electroshock a homosexuales" (p.45).