

Consumo de Benzodiazepinas y otros sicofármacos en territorio nacional

Periodo: Enero 2014 – Junio 2016



**Ministerio
de SALUD**

Autores: Alicia Plá, Aniuska García, Humberto González, Camila Ferrari, Melania Olmedo, Gimena Rodriguez, Lucía Castellano, Paula Demassi, Faustina Furtado, Eugenia Couture. (2017)



TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción.....	2
1.1 Farmacología de las Benzodiazepinas.....	4
1.2 Farmacología de la Quetiapina.....	16
1.3 Farmacología de la Sertralina	22
2. Metodología	30
3. Análisis de la información	31
3.1 Tendencia de consumo	31
3.2 Clasificación según categoría de farmacia	33
3.3 Consumo de Farmacias hospitalarias públicas y privadas.....	38
3.4 Categorización regional	43
3.5 Cálculo de la DHD	47
4. Conclusiones	49
5. Perspectivas a futuro	50

1. Introducción

Las benzodiazepinas se tratan de compuestos depresores del Sistema Nervioso Central utilizadas eficazmente en el tratamiento de los problemas vinculados a la ansiedad y el insomnio desde el año 1958, fecha que estableció un antes y un después en la sicofarmacología y en la psiquiatría en general. Asimismo, se utilizan por sus propiedades anticonvulsivantes y antiespásticas con buenos resultados. Sus beneficios a corto plazo son incuestionables. Sin embargo, diversos autores a nivel mundial plantean su preocupación en relación a los efectos adversos derivados de su uso crónico y su potencial adictivo, teniendo en cuenta que su consumo suele prolongarse durante meses a años. Asimismo, preocupa su utilización en ciertas poblaciones en las que se encuentran desaconsejadas, como es el caso de los pacientes ancianos. (Abordaje de la deshabitación de benzodiazepinas en atención primaria, Inf Ter Sist Nac Salud 2008; 32: 52-57).

De acuerdo a la última encuesta de la Junta Nacional de Drogas, las benzodiazepinas constituyen el tercer grupo de drogas (ya sea legales como ilegales) más utilizado por la población uruguaya, siguiendo en consumo al alcohol y el tabaco. De acuerdo a esta encuesta, el 16% de la población uruguaya ha consumido alguna vez en su vida tranquilizantes, los cuales están constituidos fundamentalmente por las benzodiazepinas. De estos, el 86% consumió por una prescripción médica, habiendo efectuado la misma un siquiatra en el 42% de los casos, en un 43% un médico general y en el resto de los casos otro especialista. (Uruguay. Junta Nacional de Drogas. Observatorio Uruguayo de Drogas. 5ta encuesta nacional en hogares sobre consumo de drogas: informe de investigación, mayo 2012. Montevideo: JND, 2012. Disponible en: http://www.infodrogas.gub.uy/images/stories/pdf/v_enc_hogares_2011.pdf.)

Por estos motivos, desde la División Sustancias Controladas se decidió a evaluar el consumo de benzodiazepinas. Para esto, se utilizaron los reportes de importaciones de estas sustancias disponibles en la División como forma de determinar primariamente qué benzodiazepinas presentan un mayor volumen de importaciones y qué empresas se encuentran a cargo de la importación de las mencionadas sustancias. Seguidamente, se procedió a concurrir a las empresas importadoras de estos compuestos, ya fuera como materia prima y/o como producto terminado y solicitar el reporte de ventas de los años 2014-2016 de productos o materias primas que los contuvieran, además de constatar el cumplimiento de la normativa vigente correspondiente. Además de los importadores, se concurrió a aquellos laboratorios que compraran materias primas en plaza para elaborar productos conteniendo estos sicofármacos, solicitándose la misma información. En tercer lugar, considerando que aquellas unidades dispensadas por las farmacias equivalen a un 80% de las unidades vendidas por los laboratorios, con un 20% a razón de stock, se procesaron los datos recabados como forma de poder correlacionar estas ventas con el consumo de benzodiazepinas, quetiapina y sertralina en nuestra población.

Por otra parte, a nivel mundial también se percibe un uso elevado del antipsicótico de nueva generación Quetiapina y, en particular, sus usos por fuera de las especificaciones para las que fue aprobada. (Is use of quetiapine for sleep evidence-based?, Therapeutics letter, September-December 2010). Mundialmente, también se percibe un aumento en el consumo de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, entre los que se encuentra la Sertralina. (Utilización de medicamentos antidepresivos en España durante el periodo 2000-2013, INFORME DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS U/AD/V1/14012015). Por presentar un alto volumen de importaciones en nuestro país, también se incluyeron a la Quetiapina y Sertralina en el análisis.

Como antecedentes de evaluación del consumo de psicofármacos en nuestro país, se encuentra el estudio llevado a cabo por Noelia Speranza y colaboradores, en el cual se estableció que el consumo de benzodiazepinas en Uruguay es elevado, pudiendo constituir un problema de salud pública. En el mismo se evaluó la dispensación de las farmacias participantes, incluyendo el 62% de la población nacional. Se calcularon DHD globales de benzodiazepinas para los años 2010, 2011 y 2012, obteniéndose como resultados 74,97, 75,17 y 71,14 DDD/1.000 personas/día, respectivamente (promedio 73,76). Como conclusión, se consideró pertinente implementar estrategias a nivel nacional que favorezcan un uso racional de benzodiazepinas.

A continuación, se presenta un resumen de los aspectos farmacológicos de las benzodiazepinas, sertralina y quetiapina más relevantes y seguidamente el análisis de los datos recabados durante los relevamientos realizados a los laboratorios.

1.1 Farmacología de las Benzodiazepinas

Las benzodiazepinas constituyen una familia de compuestos caracterizados por presentar, en su estructura química, un anillo benzodiazepínico, formado por un anillo de benceno unido a uno anillo 1,4- o 1,5-diazepina de 7 miembros heterocíclicos (*ver Figura 1*). Las distintas sustituciones en el anillo de diazepina generan las diferencias en el espectro de acción, la potencia farmacológica en cuanto a un cierto efecto y la farmacocinética entre los diferentes integrantes del grupo.

Todas las benzodiazepinas se caracterizan por presentar un cuádruple efecto: ansiolítico, hipnótico-sedante, anticonvulsivante y miorrelajante, aunque en diferente proporción lo cual, junto a su farmacocinética, determina la aplicación clínica de cada una. (MEDISAN 2010; 14(4):555)

A modo de ejemplo, la sustitución en el carbono 7 por halógenos como cloro, bromo aumentan la actividad ansiolítica, mientras que la sustitución por un grupo nitro aumenta la acción hipnótica y la anticonvulsivante. (REV CHIL NEURO-PSIQUIAT 2009; 47 (1): 9-15).

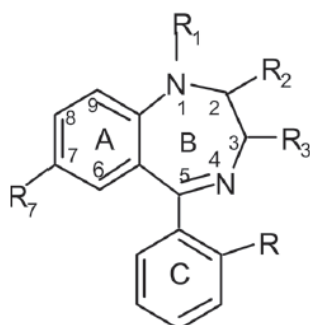


Figura 1: Estructura química de las Benzodiazepinas.

Mecanismo de acción

El ácido γ -aminobutírico (GABA) se trata del principal neurotransmisor inhibitorio del Sistema Nervioso Central (SNC). Este neurotransmisor, es capaz de activar dos tipos de receptores, uno metabotrópico (GABAB), acoplado a una proteína G con función presináptica y postsináptica, y uno ionotrópico (GABAA), localizado a nivel de la membrana postsináptica. (Salud Mental 2013; 36:325-329)

El receptor GABAA se trata de un receptor inhibitorio acoplado a un canal iónico selectivo a aniones cloruro. Es modulado alostéricamente por diferentes sustancias como

las benzodiazepinas, los barbitúricos y el etanol. Estructuralmente, se trata de una glicoproteína heteropentamérica formada por la combinación de múltiples subunidades polipeptídicas formadoras de poro. Se conocen siete clases de estas subunidades (α , β , γ , δ , ϵ , θ y ρ) y diversas isofarmas de cada una. La estequiometría más frecuente de los receptores GABAA es dos subunidades α , dos β y una γ .

Las benzodiazepinas se unen al sitio de unión benzodiazepínico del receptor GABAA, el cual se trata de un sitio alostérico formado principalmente por el aminoácido histidina en la posición 101 en el caso de la subunidad $\alpha 1$. Otros fármacos no benzodiazepínicos, como el zolpidem y la zopiclona, también se unen a este sitio benzodiazepínico.

La unión de las benzodiazepinas a dicho sitio, provoca un cambio en la disposición tridimensional del receptor (fenómeno de modulación alostérica) que conduce a un aumento en la frecuencia de apertura del canal de cloruro del receptor GABAA en presencia de su ligando con respecto a cuándo se encuentra únicamente en presencia del neurotransmisor. En consecuencia, las benzodiazepinas actúan como potenciadores del neurotransmisor GABA a nivel de sus receptores ionotrópicos, conduciendo a un aumento en la entrada de cloruro a las neuronas y provocando, por tanto, una mayor hiperpolarización de su potencial de membrana. Esto conduce a que la neurona se vuelva menos excitable, generando un estado de inhibición neuronal.

La acción farmacológica desencadenada por las benzodiazepinas depende del tipo de subunidad alfa presente en el receptor GABAA. La subunidad $\alpha 1$, la más abundante a nivel del SNC, se vincula a las acciones anticonvulsivantes e hipnóticas y sedantes de estos fármacos y se encuentra fundamentalmente a nivel de la corteza del cerebro y del cerebelo. La subunidad $\alpha 2$ se relaciona con las acciones ansiolíticas; se expresa a nivel de la amígdala del lóbulo temporal, hipocampo y cuerpo estriado. Los sitios benzodiazepínicos de las subunidades $\alpha 3$ y $\alpha 5$ se asocian con el efecto relajante muscular. Las benzodiazepinas clásicas (por ejemplo, diazepam), se unen a receptores GABAA que contienen subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ y $\alpha 5$; mientras que no se unen a los receptores que contienen subunidades $\alpha 4$ y $\alpha 6$.

El zolpidem, fármaco no benzodiazepínico utilizado como hipnótico, presenta una alta afinidad por los receptores GABAA que presentan subunidad $\alpha 1$, media por los que presentan subunidades $\alpha 2$ o $\alpha 3$ y nula para los que presentan subunidad $\alpha 5$. (Salud Mental 2013; 36:325-329)

Propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas

La liposolubilidad condiciona de forma muy importante la farmacocinética de las benzodiazepinas. La lipofilia afecta la velocidad de absorción de estos compuestos y su distribución en el organismo. Las más liposolubles presentan una menor duración de

acción, debido a redistribución, cuando son administradas en dosis únicas, pero en régimen de dosis múltiples presentan una mayor duración de acción debido a que el fármaco y sus metabolitos activos se acumulan en el tejido adiposo.

El inicio de la acción de las benzodiazepinas, además de la liposolubilidad que condiciona la etapa de absorción y la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, depende de la forma farmacéutica y de la vía de administración utilizadas.

La semivida de eliminación, en tanto, también está condicionada por la lipofilia, así como la capacidad de biotransformación hepática y la proporción de grasa corporal del paciente. (*FarmHosp* 1997; 21 (2)).

Aplicaciones clínicas

Como fue mencionado anteriormente, todas las benzodiazepinas presentan como acción terapéutica el efecto ansiolítico, hipnótico-sedante, anticonvulsivante y miorrelajante aunque dentro de la familia presentan diferencias relativas en la intensidad generada en cuanto a un efecto u otro.

Si bien son depresores del SNC, afectan ciertas estructuras de manera preferente, lo cual las diferencia de los barbitúricos y anestésicos volátiles. A medida que se incrementa la dosis de benzodiazepinas, la sedación progresa a hipnosis y ésta a estupor.

Las distintas propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de los diferentes integrantes de la familia de benzodiazepinas, en conjunción con la potencia para lograr cada efecto, provoca variaciones considerables en la utilidad clínica de cada benzodiazepina. (Bases farmacológicas de la terapéutica, Goodman and Gilman, 11va edición, págs. 401-427). En la Tabla 1, se indican las principales benzodiazepinas utilizadas en la práctica clínica, así como su principal aplicación terapéutica y sus propiedades farmacocinéticas; en la misma también se incluyen los denominados fármacos "Z" como la zopiclona y el zolpidem. Posteriormente, se detalla cada una de estas aplicaciones terapéuticas.

Tabla 1: Benzodiazepinas y sus propiedades farmacocinéticas y aplicaciones clínicas

Compuesto	Vida media (hs)	Inicio de acción	Principal aplicación clínica
Midazolam	Corta (<6)	Rápido	Hipnótico
Zolpidem	Corta (<6)	Rápido	Hipnótico
Zopiclona	Corta (<6)	Rápido	Hipnótico
Lorazepam	Intermedia (14±5)	Intermedio	Hipnótico
Flunitrazepam	Intermedia (6-24)	Intermedio	Hipnótico

Alprazolam	Intermedia (12±2)	Intermedio	Ansiolítico
Bromazepam	Intermedia (6-24)	Intermedio	Ansiolítico
Diacepam	Prolongada (43±13)	Rápido	Ansiolítico, Hipnótico, Anticonvulsivante, Miorrelajante
Clonazepam	Prolongada (23±5)	Intermedio	Ansiolítico
Clobazam	Prolongada (>24)	Intermedio	Ansiolítico

Basado en: *(Bases farmacológicas de la terapéutica, Goodman and Gilman, 11va edición, págs. 401-427). **FarmHosp 1997; 21 (2). ***MEDISAN 2010; 14(4):555

Efecto ansiolítico: con las dosis adecuadas de benzodiazepinas, se logra un efecto ansiolítico en forma rápida y efectiva, logrando aliviar la tensión subjetiva y los síntomas objetivos asociados a la ansiedad (sudor, taquicardia, síntomas digestivos), sin generar hipnosis ni afectar la realización de ejercicios físicos y mentales. Esto, sumado a su buen perfil de seguridad, ha conducido a las benzodiazepinas a ser una herramienta farmacológica de primera opción para el control temporal de la ansiedad grave. El riesgo de su uso se encuentra en la tendencia de los tratamientos a cronificarse y de los pacientes a automedicarse, con el consiguiente riesgo de dependencia y tolerancia que acarrea, como posteriormente se detallará. (MEDISAN 2010; 14(4):555)

Efecto sedante: los efectos de las benzodiazepinas pueden aprovecharse en situaciones en las que se necesita calmar al paciente, por ejemplo antes de un procedimiento quirúrgico frente al cual el paciente denota ansiedad. También ayudan a producir amnesia anterógrada y a olvidar la incomodidad previa.

Las benzodiazepinas también pueden utilizarse en la medicación preanestésica y la inducción anestésica, en el tratamiento de la abstinencia alcohólica y los síntomas agudos de la abstinencia, entre otros. (MEDISAN 2010; 14(4):555).

Efecto hipnótico: muchas benzodiazepinas se utilizan en el tratamiento del insomnio, dado que presentan la capacidad de disminuir la latencia del sueño y el número de despertarse, además de generar un efecto sedante y una sensación de sueño profundo y reparador. En este sentido, se aprovecha la diferente farmacocinética que las distintas benzodiazepinas puedan presentar: aquellas de rápido inicio de acción y vida media más corta se prefieren en el insomnio de conciliación, mientras que aquellas de mayor vida media e inicio de acción más lento se utilizan cuando el paciente presenta múltiples despertares a lo largo de la noche; las primeras presentan un menor riesgo de generar efectos residuales a la mañana siguiente. En este uso, así como en los que se mencionarán a continuación, también existe la posibilidad de que surja dependencia y tolerancia en su uso crónico. (MEDISAN 2010; 14(4):555) Actualmente, se recomienda utilizar en una primera instancia técnicas de relajación y realizar mejoras en la denominada higiene del

sueño, de forma de agotar primero las estrategia no farmacológicas en el abordaje del insomnio. (Bases farmacológicas de la terapéutica, Goodman and Gilman, 11va edición, págs. 401-427). (A. AzparrenAndia, I. Garcia Romero, Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra, ABR-JUN 2014 VOLUMEN 22, Nº 2).

Efecto anticonvulsivante: las benzodiazepinas resultan útiles frente a convulsiones generadas por tóxicos, convulsiones febriles, síndrome de abstinencia al alcohol y barbitúricos; son eficaces frente a algunos tipos de epilepsia, como el estado epiléptico y las crisis de ausencia. (MEDISAN 2010; 14(4):555)

Efecto miorrelajante: las benzodiazepinas presentan propiedades relajantes de los músculos mediante su acción a nivel del SNC. Se utilizan en el tratamiento de trastornos espásticos, espasmos generados por tétanos, disfunción temporomandibular, y otros estados distónicos, discinéticos, hipertónicos y espásticos. Los efectos sedantes de las benzodiazepinas muchas veces limitan su aplicación como relajantes musculares. (MEDISAN 2010; 14(4):555)

Otras de los usos de las benzodiazepinas es como vasodilatadores coronarios, luego de administraciones intravenosas de ciertas benzodiazepinas, y como bloqueantes neuromusculares, cuando se las utiliza a dosis muy altas. (Bases farmacológicas de la terapéutica, Goodman and Gilman, 11va edición, págs. 401-427).

Efectos adversos

Por tratarse de fármacos con una amplia ventana terapéutica, el uso de benzodiazepinas ha desplazado a otros fármacos en el abordaje farmacológico de la ansiedad y el insomnio. Sin embargo, su uso no está exento de generar efectos indeseados.

Dado que son depresores del sistema nervioso central, el uso de benzodiazepinas puede generar grados variables de aturdimiento y confusión, laxitud, aumento del tiempo de reacción, incoordinación motora, caídas, cansancio, somnolencia, fatiga, letargia, ataxia, disartria, amnesia anterógrada, vértigo, visión borrosa, entre otros. En otras palabras, estos efectos adversos se consideran una extensión de sus efectos farmacológicos y dependen de la dosis utilizada en cada caso en particular, o, mejor dicho, de la concentración de fármaco lograda a nivel del sitio de acción. (*Rev. Cost. Cienc. Méd.* 1991; 12(1,2)).

La ocurrencia de efectos adversos es mayor cuando se utilizan dosis mayores a las recomendadas, mayor es la duración del tratamiento y se administran combinadas con otras sustancias sicoactivas (como el alcohol). (A. AzparrenAndia, I. Garcia Romero,

Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra, ABR-JUN 2014 VOLUMEN 22, Nº 2).

Las benzodiazepinas de vida media más larga se asocian muchas veces a una mayor ocurrencia de efectos adversos pero las de menor vida media y mayor potencia se asocian a un mayor riesgo de dependencia y alteraciones en la memoria. (ArchMedInt Vol. XXXI; 4: Diciembre 2009)

A continuación se presentan los efectos adversos debidos al uso de benzodiazepinas que mayor impacto y preocupación generan a nivel clínico:

Farmacodependencia, tolerancia y potencial de abuso: El uso de todas las benzodiazepinas se asocia a la posibilidad de que surja dependencia tanto física como psicológica aun cuando son administradas a dosis terapéuticas. Puede aparecer un síndrome de abstinencia al ser retiradas, en particular cuanto más altas hayan sido las dosis utilizadas, mayor la duración del tratamiento y más brusca haya sido la retirada del fármaco. Asimismo, este fenómeno se da con mayor frecuencia con el uso de benzodiazepinas de vida media corta y alta potencia. El síndrome de abstinencia puede presentarse hasta en un 30% de los pacientes que reciben benzodiazepinas y se caracteriza fundamentalmente por la exacerbación de la sintomatología ansiosa o del insomnio que motivo su uso (efecto rebote); a su vez, puede presentarse diaforesis, taquicardia, fatiga, náuseas, anorexia, hiperreflexia, convulsiones, ataxia y otros síntomas de hiperactividad del sistema nervioso. (ArchMedInt Vol. XXXI; 4: Diciembre 2009). Los síntomas aparecen luego de 24 horas o 3 a 8 días después de la suspensión del fármaco en el caso de las benzodiazepinas de vida media corta y larga, respectivamente. (Salud Mental 2013; 36:325-329), (MEDISAN 2010; 14(4):555), (ArchMedInt Vol. XXXI; 4: Diciembre 2009). Además de la potencia y la vida media del fármaco, la lipofilia de la benzodiazepina es una de las variables que condicionan el riesgo de desarrollar dependencia: las de mayor lipofilia, se absorben con mayor facilidad lo que conduce a la mayor probabilidad de generar dependencia que aquellas que se absorben más lentamente. (Salud Mental 2013; 36:325-329).

El riesgo de desarrollar dependencia es mayor en los pacientes que presentan depresión, niveles elevados de ansiedad, trastornos de pánico, trastornos de la personalidad y antecedentes de abuso de sustancias. (ArchMedInt Vol. XXXI; 4: Diciembre 2009). Otros factores que facilitan la aparición de dependencia son la genética del individuo (de acuerdo a su nivel de expresión de enzimas metabolizadoras del CYP450); la edad (en el sentido que la población añosa es la que presenta mayor prevalencia de insomnio por lo que es más común la prescripción de benzodiazepinas como hipnóticos en este grupo etario); el sexo del paciente (por sus niveles de progesterona, durante la edad fértil las mujeres son más sensibles a las consecuencias negativas de las benzodiazepinas); y el

consumo de alcohol concomitantemente con estos fármacos (por potenciar su efecto). (Salud Mental 2013; 36:325-329).

Con el uso de benzodiazepinas, también puede surgir tolerancia farmacológica cuando la prescripción es por un tiempo mayor a las cuatro semanas. (Salud Mental 2013; 36:325-329). La tolerancia se refiere a la disminución de la respuesta deseada o a una menor duración de la misma luego de un tiempo de utilizar una cierta dosis de un fármaco, lo que puede motivar a la necesidad de aumentar la dosis de fármaco o a aumentar su frecuencia de administración para continuar logrando los efectos buscados. Por este motivo, si se decide instaurar un tratamiento con benzodiazepinas, se recomienda iniciar con la menor dosis posible y extenderlo durante el menor período de tiempo necesario. Si bien la tolerancia y la dependencia son fenómenos independientes, la necesidad de aumentar la dosis y/o la frecuencia de administración del fármaco que genera el surgimiento de la primera, favorece la aparición de la segunda. (ArchMedInt Vol. XXXI; 4; Diciembre 2009).

El potencial de abuso que presenta la utilización de benzodiazepinas, se explica mediante un aumento en la liberación de dopamina (DA) a nivel las estructuras cerebrales mesencefálicas, límbicas y corticales implicadas en la motivación y los procesos de reforzamiento de la conducta. (Salud Mental 2013; 36:325-329).

El núcleo que libera DA al NAC es el área ventral tegmental (AVT), ubicada en el mesencéfalo; ambas, el NAC y el AVT, son áreas del cerebro vinculadas a las vías de recompensa y aprendizaje, por lo que un estímulo de estas regiones, en este caso por medio de una sustancia, genera un refuerzo para su consumo; si la exposición se repite, puede surgir la dependencia. (Salud Mental 2013; 36:325-329) Los efectos reforzadores son los responsables de la adicción que pueden generar las diferentes drogas de abuso. (MEDISAN 2010; 14(4):555)

Las drogas de abuso pueden presentar diferentes mecanismos para generar este aumento de DA a nivel del NAC. En el caso de las benzodiazepinas, esto ocurre mediante un mecanismo conocido como desinhibición (*ver Figura 2*).

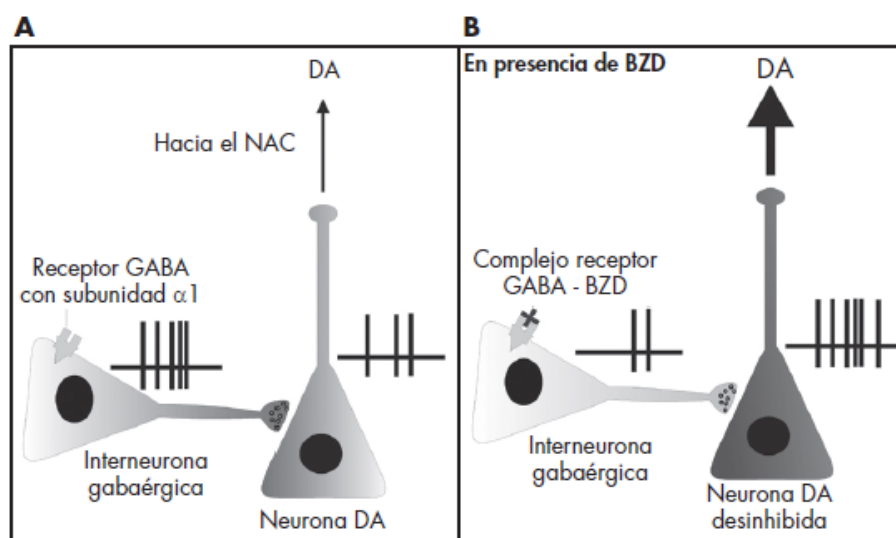


Figura 2: Esquema del mecanismo propuesto para la generación de dependencia física y adicción a las benzodiazepinas (BZD). (Salud Mental 2013; 36:325-329)

En el AVT se encuentran presentes neuronas dopaminérgicas (70%), interneuronas GABAérgicas (15%) y neuronas glutamatérgicas (15%). Las interneuronas GABAérgicas se encargan de disminuir la actividad de las neuronas dopaminérgicas y, por tanto, la cantidad de DA liberada al NAC. Dicho de otra forma, la cantidad de DA liberada al NAC es controlada por la liberación del neurotransmisor GABA por parte de las interneuronas del AVT. Si bien todas las neuronas del AVT expresan el receptor GABA_A, la composición molecular de este difiere entre las neuronas dopaminérgicas y las interneuronas GABAérgicas: en las primeras predomina la subunidad $\alpha 3$ mientras que en las segundas predomina la subunidad $\alpha 1$. Si bien ambos tipos neuronales son susceptibles a la acción de las benzodiazepinas, las interneuronas GABAérgicas lo son más, por lo que frente al uso de estos fármacos disminuye la liberación de GABA por parte de las interneuronas a las neuronas dopaminérgicas. En consecuencia, disminuye el mecanismo inhibitorio que controla la liberación de DA hacia el NAC: en ausencia de este contrapeso sináptico, ocurre una liberación descontrolada de DA hacia el NAC, por pérdida de la inhibición de las neuronas dopaminérgicas del AVT. Esto explica la conducta de consumo compulsivo que pueden generar las benzodiazepinas y otras drogas de abuso que presentan este mecanismo como los cannabinoides y los opioides. (Salud Mental 2013; 36:325-329)

Caídas y fracturas: A raíz de la disminución en la capacidad de reacción y atención y en la coordinación motora y la debilidad muscular que genera el uso de benzodiazepinas, es que aumentan el riesgo de sufrir caídas, fundamentalmente en la población añosa. Este grupo etario es particularmente susceptible a sufrir los efectos de la sedación por

benzodicepinas debidos a los cambios en el sistema nervioso y farmacocinéticos que ocurren durante el envejecimiento. (ArchMedInt Vol. XXXI;4: Diciembre 2009), (RevMédUrug 2015; 31(2):120-127).

Diversos estudios han investigado la relación entre el consumo de benzodicepinas y la ocurrencia de fractura de cadera. Los pacientes añosos que consumen benzodicepinas tienen más del doble de riesgo de presentar fractura de cadera que quienes no las consumen, en especial en el sexo femenino, debido a la mayor incidencia de osteoporosis. La correlación es mayor cuando la dosis es más alta y el período de uso es más extenso. También es posible que las benzodicepinas de vida media prolongada generen un mayor riesgo de caída debido a que su efecto es más persistente, aunque muchos estudios no encuentran diferencias en este sentido con las benzodicepinas de vida media corta. (RevMédUrug 2015; 31(2):120-127). (A. AzparrenAndia, I. Garcia Romero, Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra, ABR-JUN 2014 VOLUMEN 22, Nº 2).

Riesgo de demencia y alteraciones cognitivas:El uso de benzodicepinas se asocia a la aparición de problemas cognitivos, particularmente en pacientes añosos, aunque no se ha establecido con precisión si inducen un deterioro cognitivo permanente. (A. AzparrenAndia, I. Garcia Romero, Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra, ABR-JUN 2014 VOLUMEN 22, Nº 2). La mayor parte de los estudios realizados hasta el momento, apunta hacia que el uso de benzodicepinas (tanto actual como pasado) constituye un factor de riesgo para el desarrollo de demencia pero se plantea la necesidad de continuar investigando en este sentido. (Uso de Benzodicepinas como Factor de Riesgo para presentar Demencia, K. Vergara)

Situación particular de los pacientes añosos: Debido a lo expuesto anteriormente en relación al mayor riesgo de caídas y fracturas, aparición de dependencia y tolerancia y deterioro cognitivo con posible riesgo para la aparición de demencia, actualmente, se encuentra desaconsejado el uso de benzodicepinas en ancianos, independientemente de su vida media, como fármacos de primera línea para el tratamiento de la ansiedad y el insomnio. De hecho, cualquier fármaco que pueda inducir alteraciones cognitivas, transitorias o permanentes, se encuentra desaconsejado en ancianos. (A. AzparrenAndia, I. Garcia Romero, Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra, ABR-JUN 2014 VOLUMEN 22, Nº 2)

Durante el envejecimiento, ocurre una pérdida gradual de la distensibilidad de las paredes arteriales, esto demanda mayores esfuerzos al ventrículo izquierdo, lo cual, provoca una disminución del gasto cardíaco. El organismo responde mediante mecanismos compensatorios: activa el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona-vasopresina, con el fin de mantener una perfusión adecuada a los órganos. En este proceso, se prioriza la irrigación sanguínea de determinados órganos en detrimento de otros: aumenta la fracción de flujo sanguíneo hacia el cerebro y el miocardio y disminuye

hacia la zona esplácnica. Se produce, por tanto, una redistribución del flujo sanguíneo en el organismo. En el caso particular del hígado, si bien el flujo sanguíneo desde la vena porta disminuye, aquel que proviene de la arteria hepática se incrementa, por lo cual la fracción de flujo sanguíneo a este órgano se mantiene, aunque el flujo sanguíneo hepático total disminuye.

Estos cambios en la distribución del flujo sanguíneo acarrearán consecuencias en la farmacocinética de los fármacos. En el caso de las sustancias de acción central, como las benzodiazepinas, en los pacientes mayores se logran mayores concentraciones en el SNC frente a una determinada dosis de fármaco que en pacientes más jóvenes.

Además de estos cambios farmacocinéticos, en el anciano ocurren cambios fisiológicos que favorecen la ocurrencia de los efectos adversos mencionados previamente: la capacidad de esfuerzo del aparato locomotor se encuentra disminuida así como la velocidad de reacción, la capacidad de atención y el sentido de la propiocepción. Por tanto, se trata de un grupo etario especialmente vulnerable a sufrir de caídas, trastornos de la marcha y episodios de confusión y otras alteraciones cognitivas frente al uso de fármacos depresores del SNC. (Vázquez, M., Fagiolino, P., Eiraldi, R., & Maldonado, C. (2010). Influencia del género, del envejecimiento, y de los ritmos circadianos en la farmacocinética de las drogas. *Tópicos de actualización en neurobiología. Excitotoxicidad y cognición en enfermedades neurodegenerativas. Aspectos básicos, clínicos y sociales. 1ra. Edición. Guadalajara-Jalisco, 355-371.*)

Actualmente, se recomienda interrumpir o no iniciar el tratamiento con benzodiazepinas en pacientes mayores con riesgo de caídas o en aquellos con insuficiencia respiratoria aguda o crónica (debido a la posible depresión respiratoria que estos fármacos pueden generar). Si es la única opción válida de tratamiento, se recomienda utilizar dosis menores a las utilizadas en pacientes no mayores, preferir las benzodiazepinas de acción corta-intermedia para evitar su acumulación en el organismo, evaluar la posibilidad de reducir la dosis o utilizarlas de un modo intermitente y valorar el riesgo de caídas. (Información farmacoterapéutica de la Comarca, Vol. 23, N°2, 2015).

Deprescripción y uso racional de benzodiazepinas

La deprescripción se define como el cese de un tratamiento de larga duración bajo la supervisión de un profesional médico. (Deprescripción, Vol. 20, N°8, 2012). Cuando un especialista lo considera pertinente, puede procederse al retiro de las benzodiazepinas. Los motivos que pueden motivar a la deprescripción de benzodiazepinas puede ser una duración del tratamiento excesiva (más allá de la cual no hay evidencia de eficacia), el surgimiento de tolerancia o la presencia de efectos adversos o contraindicaciones en el paciente. (A. Azparren Andia, I. García Romero, Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra, ABR-JUN 2014 VOLUMEN 22, N° 2), (MEDISAN 2010; 14(4):555).

El retiro de las benzodiazepinas debe realizarse de forma gradual, de forma de evitar la ocurrencia de Síndrome de Abstinencia y efecto rebote en el paciente. Se ha establecido que la pauta de retirada consiste en una reducción de entre el 10 y 25% de la dosis total diaria que recibe el paciente, según el grado de dependencia que presente. La dosis calculada con este criterio debe mantenerse por al menos 2-3 semanas; antes de continuar reduciendo la dosis es necesario asegurarse que el paciente no presenta síntomas de retirada, si los presenta debe permanecer al menos una semana más en ese escalón antes de bajar al siguiente; debe evitarse regresar a una dosis mayor. Para realizar esta disminución de la dosis, puede continuarse con la misma benzodiazepina o utilizar una dosis equivalente de diazepam dado que tiene una vida media larga y se encuentra comercializado en diversas dosis, por mayor comodidad. Si estas estrategias no resultan útiles, puede intentarse un uso intermitente, ya sea como pauta fija o "a demanda", de la benzodiazepina.

A nivel mundial, distintos estudios reportan el uso de diferentes estrategias, por separado o combinadas, en la deshabitación de benzodiazepinas entre las que se encuentra el envío de una carta al paciente y la entrevista o charla estructurada con personal de la salud, con apoyo farmacológico o psicoterapéutico. Los resultados han sido alentadores. (A. Azparren Andia, I. Garcia Romero, Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra, ABR-JUN 2014 VOLUMEN 22, Nº 2), (ArchMedInt Vol. XXXI; 4: Diciembre 2009).

La Organización Mundial de la Salud, ha definido el uso racional de medicamentos como aquella condición bajo la cual los pacientes reciben la medicación más apropiada a sus necesidades clínicas, en cuanto a la identidad del medicamento, a las dosis requeridas y al período de tiempo en que son utilizadas, ocurriendo al menor coste posible para ellos y la comunidad.

Considerando que es frecuente que los tratamientos con benzodiazepinas se extiendan más allá de lo que se ha probado como eficaz y a la frecuencia de uso de benzodiazepinas en pacientes en las cuales se encuentran contraindicadas -al menos en cuanto a dosis y propiedades farmacocinéticas- o que no necesariamente requieren utilizar benzodiazepinas, son muchos los autores que a nivel mundial plantean la necesidad de trabajar por un uso racional de estos medicamentos. (ArchMedInt Vol. XXXI; 4: Diciembre 2009), (MEDISAN 2010; 14(4):555).

Consideraciones en la utilización de benzodiazepinas

Al igual a como ha sucedido con otros fármacos de amplia ventana terapéutica, el buen margen de seguridad de las benzodiazepinas ha conducido a una baja percepción de los riesgos que implica su uso. Ante todo, es necesario tener en cuenta los efectos adversos que pueden derivarse del uso de estos psicofármacos, en especial cuando se utilizan por

largos períodos de tiempo. A modo de ejemplo, vale mencionar que aunque aún no ha sido posible determinar con certeza una relación causa-efecto entre el uso de benzodiazepinas y la ocurrencia de daños cognitivos permanentes en el SNC y la aparición de demencia, es un tema que se encuentra en investigación, de acuerdo a lo reportado por diversos autores. Lo mismo puede considerarse en cuanto a los posibles cambios anatómicos y bioquímicos permanentes en el SNC que puede inducir el consumo de estos psicofármacos a lo largo de décadas, como ocurre en el caso de muchos pacientes. (A. Azparren Andia, I. Garcia Romero, Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra, ABR-JUN 2014 VOLUMEN 22, Nº 2).

A nivel global, existe preocupación por el extendido uso que se realiza de las benzodiazepinas. En este sentido, es llamativa la frecuencia de automedicación con estos fármacos por parte de los pacientes así como la tendencia de los tratamientos con los mismos a cronificarse. En relación a esto último, se ha detectado que si bien muchas veces los tratamientos con benzodiazepinas son instaurados por un especialista, la duración de los mismos excede a las recomendaciones especificadas para el abordaje de los trastornos de ansiedad e insomnio. (A. Azparren Andia, I. Garcia Romero, Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra, ABR-JUN 2014 VOLUMEN 22, Nº 2). Este fenómeno puede estar vinculado a las características de los servicios sanitarios de hoy en día y la actual tendencia a la medicalización de la salud existente.

Sin el afán de desmerecer la importante e indiscutible utilidad que ofrecen las benzodiazepinas como herramienta terapéutica, existe la necesidad de promover el uso racional de estos fármacos, concientizando a la población y trabajando en conjunción con el cuerpo médico para informar sobre los potenciales riesgos que implica su uso, así como sobre las distintas alternativas de tratamiento que existen para el abordaje de los problemas de insomnio y ansiedad. (MEDISAN 2010; 14(4):555), A. Azparren Andia, I. Garcia Romero, Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra, ABR-JUN 2014 VOLUMEN 22, Nº 2), (ArchMedInt Vol. XXXI; 4: Diciembre 2009).

1.2 Farmacología de la Quetiapina

La quetiapina se trata de una dibenzotiazepina perteneciente al grupo de los antipsicóticos atípicos (ver Figura 3). Presenta actividad a nivel de múltiples receptores (D1, D2, 5HT1a, 5HT2a, H1, α 1 y α 2) con una mayor afinidad relativa por receptores 5HT2 que por los D2. (Inf Ter Sist Nac Salud 2001; 25: 1-8), (Ortiz Lobo, De la Mata Ruiz, Vol. 25- No 1- 2001).

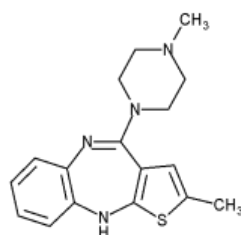


Figura 3: Estructura química de la Quetiapina

Mecanismo de acción y Aplicaciones terapéuticas

Trastornos sicóticos: El modelo neuroquímico de los trastornos sicóticos, de los cuales la esquizofrenia es el prototipo, plantea la existencia de una hiperfunción de la vía dopaminérgica mesolímbica (vinculado a la ocurrencia de los síntomas positivos en la esquizofrenia) y una hipofunción de la vía dopaminérgica mesocortical (asociado a los síntomas negativos y problemas cognitivos que se manifiestan en dicha patología). Asimismo, en las psicosis se presenta un exceso de actividad serotoninérgica, asociado a la ocurrencia de alucinaciones. (Actualización Sobre Neurotransmisión Serotoninérgica, Año VIII - Vol 5 - Nº 4 - Marzo de 1997).

Los antipsicóticos atípicos se caracterizan por ser más selectivos que los típicos por las neuronas dopaminérgicas de la vía mesocorticolímbica que involucra al *núcleo accumbens* y parte del sistema estriado ventral, región que media la información de los sistemas que participan en la motivación, la emoción y el movimiento.

La actividad antipsicótica de estos fármacos se atribuye a su capacidad de bloquear la acción de los receptores D2 de dopamina en el *núcleo accumbens* y 5-HT2A de serotonina. Por otra parte, los efectos extrapiramidales adversos se deben al bloqueo de los receptores dopaminérgicos en el cuerpo estriado y la elevación de la prolactinemia se debe al bloqueo dopaminérgico a nivel tuberoinfundibular.

Se plantea que los antipsicóticos atípicos presentan una constante de disociación más rápida del receptor del receptor D2, lo cual parece explicar su menor incidencia, respecto

a los antipsicóticos típicos, de efectos adversos extrapiramidales y de elevación de los niveles de prolactina en plasma. Los antipsicóticos atípicos han resultado útiles en pacientes refractarios a la acción antagonista dopaminérgica de los antipsicóticos típicos. (Revista Memoriza.com 2010; 6:40-49), (Salud Mental, Vol. 24, No. 5, octubre 2001), (Actas Esp. Psiquiatr., 2010; 38(1): 22-32), (Actas Esp Psiquiatr 2009; 37(6):330-342).

La quetiapina también presenta actividad antagonista por receptores α 1-adrenérgicos y de histamina H1, lo cual explica el riesgo de hipotensión ortostática, sedación y, en parte, aumento de peso que puede implicar su uso. (Salud Mental, Vol. 24, No. 5, octubre 2001).

Trastorno bipolar: La quetiapina, además del efecto antipsicótico, presenta propiedades antidepresivas, por lo que ha demostrado utilidad en el tratamiento de la depresión bipolar y cuenta con aprobación para ser utilizada con este fin.

El trastorno maníaco-depresivo, se caracteriza por presentar alternancias entre estados de ánimo depresivos y maníacos o hipomaníacos, así como fases de ausencia de sintomatología o subsindrómicos. Se considera que los episodios depresivos son los más relevantes en la enfermedad en cuanto a frecuencia y duración. Tradicionalmente, este trastorno se ha tratado con antidepresivos y eutimizantes. Uno de los inconvenientes del uso de antidepresivos en esta patología es el aumento del riesgo de viraje a manía que pueden inducir.

El uso de antipsicóticos atípicos se ha extendido en el tratamiento de los episodios maníacos. La quetiapina, en particular, presenta un perfil multirreceptorial a nivel de los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y noradrenérgico que le confiere eficacia en el tratamiento tanto de psicosis como de las fases depresivas y maníacas del trastorno bipolar, así como un menor riesgo de viraje a manías en este último. La quetiapina ha demostrado reducir el riesgo de suicidio e ideaciones suicidas en los pacientes con trastorno bipolar. (Actas Esp. Psiquiatr., 2010; 38(1): 22-32), (Drugs 67(7):1077-1095, 2007).

Se ha propuesto que, además del modelo tradicional en el que se plantea un déficit a nivel de los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico, en la fisiopatología de la depresión también se encuentra alterada la liberación de dopamina y la sensibilidad de sus receptores, particularmente a nivel de las vías mesocortical y mesolímbica. Estas vías regulan la capacidad de concentración, la memoria de trabajo, la motivación y la experimentación de recompensa, por lo que una disminución de la actividad de las mismas explicaría síntomas capitales de la depresión como la anhedonia, el retraimiento social, la pérdida de motivación y el enlentecimiento sicomotor. A nivel del córtex prefrontal, se plantea que el déficit de dopamina se vincula con los síntomas cognitivos y afectivos de la depresión.

El antagonismo dopaminérgico de la quetiapina y norquetiapina en los receptores D2 en las áreas con alta expresión de estos receptores, como el sistema límbico y los ganglios basales, explica, como anteriormente se detalló, el efecto antisicótico y antimaniaco y, probablemente, el menor riesgo de viraje a manía en el tratamiento de la depresión bipolar de este fármaco.

Por otra parte, la quetiapina y norquetiapina presentan acción antagonista de los receptores 5-HT_{2A} y disminuyen la densidad de los mismos en el córtex prefrontal, lo cual disminuye la inhibición que ejercen las neuronas serotoninérgicas sobre la liberación de dopamina en dicha área. Esto, a nivel mesolímbico, no interfiere con la acción antisicótica pero a nivel mesocortical, tuberoinfundibular y nigroestriatal contribuye en un cierto grado a la función dopaminérgica, conduciendo a un aumento en las concentraciones extracelulares de dopamina en las áreas de proyección mesocorticales como el córtex prefrontal y el hipocampo, permitiendo disminuir los síntomas negativos y cognitivos de la depresión. Asimismo, facilitar la acción dopaminérgica a nivel nigroestriatal y tuberoinfundibular explicaría, junto con una constante de disociación rápida de los receptores D₂, la baja incidencia de síntomas extrapiramidales e hiperprolactinemia asociados al uso de quetiapina.

Asimismo, la quetiapina aumenta la liberación de dopamina en el córtex prefrontal mediante el agonismo parcial sobre los receptores 5-HT_{1A} y aumento de su densidad, contribuyendo a la mejoría de los síntomas afectivos. El aumento de actividad de este receptor, se ha asociado a una eficacia en el tratamiento de la depresión y la ansiedad por mejora de la neurotransmisión serotoninérgica a nivel del hipocampo, los núcleos dorsal y mediano del rafe, el córtex frontal, el rinocórtex y la amígdala.

A nivel del sistema noradrenérgico, la quetiapina presenta una moderada afinidad por los receptores α_2 -adrenérgicos, y la norquetiapina posee una baja afinidad por el mismo. El antagonismo que ejercen sobre estos receptores aumenta la transmisión noradrenérgica en el córtex prefrontal. A su vez, la norquetiapina es un potente inhibidor del transportador de noradrenalina (NET). En el córtex prefrontal existe una elevada densidad de NET y baja densidad de DAT (transportador de dopamina), por lo que el NET se encarga de recaptar dopamina en dicha área. Al inhibir el NET en el córtex prefrontal, no solo aumenta la concentración de noradrenalina en la hendidura sináptica sino que también lo hace la de dopamina. (Actas Esp. Psiquiatr., 2010; 38(1): 22-32)

A modo de síntesis, la quetiapina presenta la capacidad de estimular los sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos y noradrenérgicos vinculados a la fisiopatología de la depresión. Esto, sumado a su acción antisicótica, la convierte en un fármaco útil en el tratamiento de la depresión bipolar dado que resulta eficaz no solo en los episodios maniacos si no también en las fases depresivas de la patología. (Actas Esp. Psiquiatr., 2010; 38(1): 22-32), (Salud Mental, Vol. 24, No. 5, octubre 2001).

Delirium y demencias: La demencia constituye un síndrome de múltiples causas que se caracteriza por un deterioro progresivo de las funciones cognitivas como la memoria, el lenguaje y la función ejecutiva. Se manifiesta con alteraciones del comportamiento, entre las que se destacan la agitación y la agresividad que deterioran la calidad de vida tanto del paciente como de sus cuidadores. Farmacológicamente, el abordaje se basa, fundamentalmente, en reducir el tono dopaminérgico y noradrenérgico y aumentar el tono serotoninérgico y GABAérgico, como forma de disminuir la agitación. Por tanto, los antipsicóticos tanto típicos como atípicos forman parte de los fármacos utilizados en los pacientes con demencia, junto con anticonvulsivantes, benzodiazepinas, así como antidepresivos y potenciadores cognitivos como los inhibidores de la acetilcolinesterasa. (Manejo Farmacológico de la Agitación en Demencia: Revisión, G. Pössel, J. González-Hernández, 2010; 6:40-49).

Los antipsicóticos también se han utilizado en el tratamiento del delirium, en base a su capacidad de disminuir los niveles de dopamina, neurotransmisor que se acumula en exceso en el cerebro en condiciones de hipoxia, produciendo metabolitos tóxicos (oxiradicales) que generan lesión neuronal. La dopamina también facilita el daño neuronal provocado por el glutamato. Por estos motivos, los antipsicóticos se han postulado como fármacos útiles en el tratamiento del delirium. Sin embargo, el bloqueo del receptor 5HT_{1A} a nivel prefrontal, estimula la liberación de dopamina a concentraciones de fármaco en las que aún no se ha bloqueado este neurotransmisor en otras regiones. Por tanto, la evidencia respecto a la actividad terapéutica de la quetiapina en el tratamiento del delirium es controvertida. Se considera que se necesitan estudios con mayores poblaciones y con mayor control de variables médicas, farmacológicas y ambientales. (Revista Médica de la Universidad de Costa Rica. Vol. 4, Nº 1, Art. 4, Marzo 2010)

Usos por fuera de la etiqueta: La quetiapina se utiliza en forma "por fuera de la etiqueta" (*out of the label*) para el tratamiento del insomnio. Sin embargo, la misma no se encuentra aprobada ni recomendada para el tratamiento del insomnio dado que actualmente no existe evidencia que respalde su uso como tal. Son necesarios estudios que evalúen en mayor profundidad su utilización en este sentido y la comparen con los fármacos aprobados actualmente como hipnóticos. (Is use of quetiapine for sleep evidence-based?, Therapeutics letter, September-December 2010).

Propiedades farmacocinéticas

La quetiapina presenta una rápida absorción, alcanzando la Concentración máxima plasmática a las 1.5 horas; su biodisponibilidad es baja (de un 9%) y aumenta cuando es co-administrada con alimentos ricos en lípidos. Su absorción se incrementa con las comidas, alcanzando el pico plasmático rápidamente entre 1 hora y 1.8 horas tras su administración. La semivida de eliminación es de 3-6 horas, por lo que debe administrarse

2 ó 3 veces al día. (Ortiz Lobo, De la Mata Ruiz, Vol. 25–No 1- 2001), (Drugs 67(7):1077-1095, 2007).

Se metaboliza en el hígado mayoritariamente por medio de la isoenzima CYP3A4, generando hasta 20 metabolitos de los que solo 2 presentan actividad. Pueden presentarse interacciones farmacocinéticas con fármacos que también utilicen esta vía metabólica como la carbamazepina, fluvoxamina, eritromicina, ketoconazol, entre otros. En ancianos la depuración del fármaco se encuentra disminuida en un 40%, por lo que es necesario ajustar la dosis. (Salud Mental, Vol. 24, No. 5, octubre 2001).

Efectos adversos

Como fue mencionado anteriormente, la quetiapina presenta acción antagonista a nivel de los receptores H1 y α 1-adrenérgicos, lo que se ha asociado a sus efectos sedantes, junto con la intervención 5-HT2 involucrados en el control del sueño. El antagonismo α 1-adrenérgico se relaciona con la posible hipotensión que puede generar el uso de este fármaco y el antagonismo H1 y 5-HT2C se encuentra asociado al aumento de peso. (Actas Esp. Psiquiatr., 2010; 38(1): 22-32)

El uso de fármacos antipsicóticos atípicos, se asocia a la ocurrencia de efectos cardiovasculares adversos como hipotensión ortostática, *torsades de pointes*, taquicardia refleja y, en algunos casos, hipertensión y miocarditis.

Los pacientes con esquizofrenia presentan una mayor morbi-mortalidad cardiovascular en comparación al resto de la población. Esta mayor incidencia de problemas cardiovasculares no es atribuible exclusivamente al uso de fármacos antipsicóticos pero se ha demostrado que determinados factores aumentan el riesgo de presentarlos si se presentan en asociación al uso de estos fármacos: edad avanzada, disfunción autonómica, enfermedades cardiovasculares preexistentes, sexo femenino (por riesgo de intervalo QTc prolongado y *torsades de pointes*), desequilibrio de electrolitos (en particular hipocalcemia e hipomagnesemia), elevadas concentraciones de suero en fármacos antipsicóticos, características genéticas, y la enfermedad psiquiátrica en sí misma. (Rev GPU 2015; 11; 1: 38-47).

La quetiapina, en particular, se asocia a la posible ocurrencia de hipotensión ortostática, *torsades de pointes* y taquicardia refleja. Los episodios de hipotensión e hipotensión ortostática se asocia a un aumento de riesgos en la ocurrencia de síncope, caídas, fracturas y episodios de angina.

En un estudio, se comparó el efecto cardiaco producido por el haloperidol, la olanzapina, la quetiapina, la risperidona, la tioridazina y la ziprasidona. Los resultados mostraron que la tioridazina producía el intervalo QT más largo, seguido de la ziprasidona,

la quetiapina, la risperidona, la olanzapina y el haloperidol (35.6 ms, 20.3 ms, 14.5 ms, 11.6 ms, 6.8 ms, y 4.7 ms, respectivamente). La quetiapina, por tanto, genera un riesgo moderado de prolongación del intervalo QT. Sin embargo, el hecho que un fármaco aumente el intervalo QT, no necesariamente significa que aumente el riesgo de *torsades de pointes*. (Rev GPU 2015; 11; 1: 38-47).

Los *torsades de pointes* son un tipo de taquicardia ventricular polimórfica asociada al intervalo QTc prolongado. Su nombre proviene por el patrón que presentan los picos en el electrocardiograma de pacientes con esta arritmia. Por lo general se trata de una arritmia autolimitada pero puede causar fibrilación ventricular y muerte súbita. Ciertos factores como uso de agentes prolongadores del intervalo QT, historial personal o familiar de prolongación del intervalo QT, antecedentes de enfermedades cardíacas, bradicardia, hipocalcemia y pertenecer al sexo femenino aumentan el riesgo de presentarla. Los pacientes bajo tratamiento con antipsicóticos que presentan estos factores de riesgo deben ser monitoreados intensivamente o interrumpir el uso de estos fármacos.

Aunque los canales de potasio, en particular el canal rectificador de potasio (I_{Kr}), juegan un rol importante en la ocurrencia de *torsades de pointes* y si bien la olanzapina, la quetiapina y la risperidona se enlazan al canal I_{Kr}, no está demostrado aún si causan o no esta arritmia, aunque sí es sabido que aumentan el riesgo potencial de prolongar el intervalo QT, como se mencionó previamente.

El uso de antipsicóticos atípicos, incluyendo a la quetiapina, se asocia a la aparición de hipertrigliceridemia y obesidad, lo cual también impacta negativamente a nivel de la salud cardiovascular de los pacientes que los utilizan. (Rev GPU 2015; 11; 1: 38-47), (Inv. Clin. Farm. 2004, Vol. 1 (4): 13-23).

Consideraciones en la utilización de quetiapina

En conclusión, el uso de quetiapina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de trastornos sicóticos y depresión bipolar. Asimismo, se cuenta con cierta evidencia para su uso en el tratamiento del delirium. Sin embargo, su uso no está exento de efectos adversos potencialmente riesgosos por lo que se recomienda precaución y monitoreo al decidir utilizarlo. (Rev GPU 2015; 11; 1: 38-47).

1.3 Farmacología de la Sertralina

La sertralina, o (1S-cis)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalenamina, es un fármaco antidepresivo perteneciente al grupo de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS). En su forma clorhidrato es un polvo blanco, cristalino, ligeramente soluble en agua y alcohol isopropílico, escasamente soluble en etanol e inestable a la luz. Se comercializa como un solo enantiómero (1S, 4S). En la Figura 4 se muestra su estructura química. (Tratado de psicofarmacología, M. Salazar Vallejo, Ed. Médica Panamericana, 2012, pág. 672).

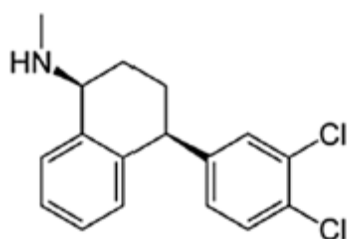


Figura 4: Estructura química de la Sertralina.

Clasificación

Los antidepresivos se clasifican de acuerdo a su estructura química y receptores farmacológicos. Los antidepresivos tricíclicos (entre los que se destacan amitriptilina, imipramina, nortriptilina y desipramina) y tetracíclicos (maprotilina) presentan la capacidad de inhibir la recaptura de noradrenalina y serotonina, así como actividad antagonista sobre receptores muscarínicos, de histamina y adrenérgicos. Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, a los que pertenece la sertralina así como el citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina, presentan un perfil receptorial restringido al transportador presináptico de serotonina. Por otra parte, otro grupo de antidepresivos denominados antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina y norepinefrina (antidepresivos duales o SNRI), a los que pertenecen la duloxetina y la venlafaxina, constituye a los antidepresivos capaces de inhibir de la recaptura tanto de noradrenalina y serotonina, aspecto que comparten con los antidepresivos tricíclicos, pero que carecen de la acción antagonista relevante sobre otros receptores farmacológicos así como la estructura tricíclica de estos.

Otros grupos de antidepresivos constituyen los antagonistas de los receptores serotoninérgicos tipo 2 o 5-HT₂ (SARI), como la trazodona y nefazodona; los antagonistas de los receptores 5-HT₂ y α₂-adrenérgicos presinápticos (NaSSA), como la mirtazapina y mianserina; los inhibidores de la recaptura de norepinefrina y dopamina, cuyo único

representante es la anfebutamona; los antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs), como moclobemide, selegilina, fenelzina y tranilcipromina; entre otros. (Salud Mental 2008; 31:307-319)

Mecanismo de acción

La serotonina se trata de un neurotransmisor producido a partir del aminoácido triptófano, el cual accede al sistema nervioso central mediante el transportador neutral de aminoácidos ubicado en la barrera hemato-encefálica, común a otros aminoácidos neutros. Presenta importantes acciones a nivel de las conductas emocionales, estado de ánimo, movimiento y percepción del tono muscular, percepción del dolor, actividad sexual, el apetito, la ingesta y el vómito, regulación del ciclo sueño-vigilia, secreciones endócrinas y funciones cardíacas.

La mayor parte de las neuronas serotoninérgicas se ubican a nivel de los núcleos del rafe (fundamentalmente en el noveno núcleo del rafe), ubicado entre la línea media del puente y el bulbo raquídeo, que forman parte del tallo cerebral. (Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión, L. Guadarrama, A. Escobar, L. Zhang, Rev Fac Med UNAM Vol.49 No.2 Marzo-Abril, 2006), (Retamal, P. Psicofarmacoterapia antidepresiva. Rev. méd. Chile. 2001, vol.129, n.7, pp.813-818).

Existen diversos tipos de receptores serotoninérgicos. El receptor 5-HT_{1A} se ubica a nivel del soma y las dendritas de las neuronas presinápticas y se denomina autorreceptor somatodendrítico; el receptor 5-HT_{1D} es también un autorreceptor, se ubica a nivel del axón presináptico. Cuando aumenta la serotonina, ambos autorreceptores son activados conduciendo a una disminución en la liberación de este neurotransmisor y, por tanto, una menor acción del mismo sobre el receptor postsináptico. En cuanto a los receptores postsinápticos, los de mayor relevancia clínica son el receptor 5-HT_{2A}, que al ser estimulado por la serotonina provoca la transmisión de un impulso nervioso a través de segundos mensajeros, y el receptor 5-HT₃ que al ser estimulado por la serotonina determina la apertura de canales de calcio; por lo que ambos, conducen a la activación de la neurona postsináptica. (Retamal, P. Psicofarmacoterapia antidepresiva. Rev. méd. Chile. 2001, vol.129, n.7, pp.813-818).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), actúan bloqueando el transportador presináptico que recapta serotonina hacia la neurona presináptica. En una primera instancia, el aumento inmediato de serotonina en el área somatodendrítica, conduce a la disminución en la liberación de serotonina por activación del receptor 5-HT_{1A}, como anteriormente fue explicado. Cuando se mantiene la administración de ISRS, durante al menos dos semanas, el aumento de serotonina en el área somatodendrítica genera la desensibilización de los autorreceptores 5-HT_{1A}, lo que provoca un aumento en la liberación de serotonina a nivel del axón y, consecuentemente,

una mayor estimulación de los receptores serotoninérgicos postsinápticos. Por lo tanto, los ISRS producen una desinhibición de las distintas vías serotoninérgicas.

La depresión, se trata de un desorden afectivo y es considerada una de las causas más prevalentes de sufrimiento mental en el mundo. Dentro de la sintomatología que manifiesta, se puede presentar pérdida de interés por las actividades de la vida cotidiana, cansancio, sentimientos de inutilidad, culpabilidad y baja autoestima, problemas de concentración, falta de apetito o de peso, alteraciones del sueño, agitación o retraso sicomotor, somatizaciones, ideas relacionadas a la muerte y a la auto-lesión y, en los casos más extremos, puede conducir al suicidio. (Florez, Farmacología Humana, 3ª edición, págs. 549-563).

Se estima que entre el 4 y 7% de la población general presenta depresión, dependiendo de la población y la zona geográfica en estudio. En Uruguay, de acuerdo a una encuesta publicada en 1998, el 29% de los uruguayos que viven en medios urbanos presentaron al menos algún síntoma depresivo durante el primer semestre de ese año. Particularmente, el 11% presentó depresión mayor, 5% depresión menor y el restante 13% tuvo síntomas depresivos que, según su propio criterio, no afectaban significativamente su vida cotidiana. (Depresión y enfermedad cardiovascular, C. Romero, REVISIÓN REV URUG CARDIOL 2007)

Se han postulado diversas teorías para explicar la ocurrencia de depresión. Por una parte, ciertos autores plantean que se trata de una respuesta al estrés psico-social como situaciones adversas sufridas en la infancia, dificultades cotidianas vividas en forma crónica, escasos vínculos sociales y baja autoestima. Por otro, se la plantea como un trastorno neuro-biológico explicada como alteraciones neuro-hormonales. Sin embargo, la opinión generalizada es que las causas de la depresión son multifactoriales y ambos puntos de vista pueden explicar su ocurrencia, sin necesidad de ser excluyentes. De hecho, el estrés es un factor de capital relevancia para que la depresión se genere y sus efectos son inseparables de los cambios fisiológicos a nivel de neuro-hormonal.

En cuanto al componente fisiológico, existe evidencia que en la depresión existe un déficit de serotonina y noradrenalina a nivel del sistema nervioso central, lo cual es conocido como teoría monoaminérgica de la depresión. Asimismo, en este trastorno se han encontrado deficiencias en vías dopaminérgicas y otros sistemas de hormonas y neurotransmisores en el sistema nervioso central. Una de las evidencias que respaldan este modelo, es el hallazgo de menores niveles en el líquido cefalorraquídeo de ácido 5-hidroxiindolacético (5-H-IIA), uno de los principales metabolitos de la serotonina, en los pacientes con depresión; de hecho, sus menores niveles se asocian a un mayor riesgo de suicidio. (Florez, Farmacología Humana, 3ª edición, págs. 549-563), (Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión, L. Guadarrama, A. Escobar, L. Zhang, Rev Fac Med UNAM Vol.49 No.2 Marzo-Abril, 2006).

De todas formas, cabe tener en cuenta, que todo modelo consiste en una simplificación que no necesariamente explica en forma completamente satisfactoria la ocurrencia de un trastorno complejo del estado de ánimo como es la depresión. Desde la farmacoterapia, el enfoque, lógicamente, se basa en restituir los niveles de neurotransmisores que pudieran llegar a estar alterados. Sin embargo, diversos autores recomiendan no perder de vista las necesidades de un abordaje multidisciplinario para el tratamiento de los pacientes con esta patología. (El tratamiento psicoterapéutico de la depresión. Una visión crítica integrada., J. Jiménez, Aperturas psicoanalíticas: Revista de psicoanálisis, Nº. 13, 2003).

En cuanto a la acción de los fármacos antidepresivos, la desinhibición de la neurotransmisión serotoninérgica en la vía que va desde el rafe del cerebro medio a la corteza prefrontal, en particular, explica su el efecto antidepresivo de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina.

La respuesta antidepresiva no es inmediata si no que requiere que transcurran unas dos o tres semanas para manifestarse. Esto se debe a la activación inicial de los autorreceptores presinápticos 5-HT_{1A} de las neuronas serotoninérgicas que inhiben la liberación de serotonina, como fue explicado anteriormente. Luego de varias semanas, estos autorreceptores se desensibilizan y puede darse el aumento de serotonina necesario para el efecto antidepresivo. Los antidepresivos no generan un efecto euforizante ni en pacientes depresivos ni en individuos sin depresión. (Retamal, P. Psicofarmacoterapia antidepresiva. Rev. méd. Chile. 2001, vol.129, n.7, pp.813-818). (Salud Mental 2008; 31:307-319).

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, también resultan útiles en otros trastornos en los que se considera que existen alteraciones en las vías serotoninérgicas. Por ejemplo, la desinhibición de la vía del rafe a los ganglios basales, se considera que puede explicar la aplicación terapéutica de los fármacos antidepresivos en el trastorno obsesivo-compulsivo. Las vías hacia la corteza límbica y el hipocampo, se vincularían con sus efectos en el trastorno de pánico y la desinhibición de las vías hacia el hipocampo explicaría la acción terapéutica en los trastornos de la alimentación. (Retamal, P. Psicofarmacoterapia antidepresiva. Rev. méd. Chile. 2001, vol.129, n.7, pp.813-818). (Salud Mental 2008; 31:307-319).

Por otra parte, la estimulación de determinados receptores serotoninérgicos explicaría varios de los efectos adversos de los ISRS como ansiedad, insomnio y disfunciones sexuales como posteriormente será explicado.

Aplicaciones terapéuticas

Por los motivos anteriormente indicados, los fármacos antidepresivos constituyen una de las estrategias farmacológicas fundamentales en el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

También se utilizan en el abordaje de la distimia, en trastornos de ansiedad como el trastorno obsesivo-compulsivo, de angustia, de estrés postraumático y de ansiedad generalizada, en la tensión premenstrual, en el trastorno depresivo secundario a enfermedades orgánicas o el inducido por sustancias, trastornos de la alimentación y como coadyuvantes en el trastorno límite de la personalidad.

Asimismo, se han utilizado en el tratamiento de las fases depresivas del trastorno bipolar, particularmente del tipo II, aunque se ha observado riesgo de viraje a manía con su uso. (Salud Mental 2008; 31:307-319), (Actas Esp. Psiquiatr., 2010; 38(1): 22-32).

Propiedades farmacocinéticas

La sertralina se absorbe de forma lenta por vía oral, alcanzando su concentración máxima a las 6-8 horas de haber sido administrada. En estudios animales, se ha determinado que su biodisponibilidad es del 22-36%. Se logran concentraciones de aproximadamente 13 µg/mL luego de administrar una dosis de 50 mg. La farmacocinética de la sertralina es lineal y la vida media, tras dosis múltiples, es de 25 horas, lo que permite una única administración del fármaco por día. La sertralina sufre de un amplio metabolismo hepático por medio de las enzimas del CYP450, en particular CYP2C, CYP2D6 y CYP3A4; sufre primero desmetilación, lo que forma desmetilsertralina, y luego tanto este metabolito, así como la propia sertralina, sufre oxidación a cetonas y derivados hidroxilados, y posterior conjugación con ácido glucurónico; excretándose en similares proporciones por orina y bilis. En pacientes con insuficiencia hepática, es necesario disminuir la dosis a utilizar, no siendo necesario en ancianos y pacientes con insuficiencia renal. Presenta una débil potencia inhibitoria de la enzima CYP2D6 in vitro. Sin embargo, aunque se dispone de poca información respecto a las potenciales interacciones farmacocinéticas que puede implicar su uso, su baja potencia inhibitoria de las enzimas metabolizadoras, permite suponer que la magnitud de interacciones farmacocinéticas que pueda llegar a presentar sea menor en comparación a otros ISRS. (Farm Hosp 1996; 20 (2): 73-85).

Efectos adversos

El uso de ISRS puede provocar como efectos secundarios más frecuentes: náusea, diarrea, insomnio, somnolencia, inquietud, mareo y disfunciones sexuales; estos pueden ser transitorios y variar de un antidepresivo a otro. (Salud Mental 2008; 31:307-319).

Se considera que la inhibición de la recaptura presináptica de serotonina y la consecuente activación de receptores serotoninérgicos, tanto a nivel central como periférico, también explica varios de los efectos adversos de los ISRS.

La estimulación de los receptores 5-HT₃, cuyas vías van hacia el centro del vómito en el tronco cerebral y al hipotálamo que controla el apetito, explicaría las náuseas, anorexia y disminución de peso que pueden provocar estos fármacos. Asimismo, estos receptores se encuentran en la pared del intestino, lo que se relacionaría con molestias abdominales y diarreas. (Retamal, P. Psicofarmacoterapia antidepresiva. Rev. méd. Chile. 2001, vol.129, n.7, pp.813-818).

La libido y el placer se encuentran relacionados a las vías dopaminérgicas mesolímbicas, las cuales son inhibidas por las vías serotoninérgicas que utilizan receptores 5-HT₂. Por tanto, la estimulación de las primeras aumenta la actividad sexual mientras que la estimulación de las segundas tiende a inhibirlas. Por este motivo, el uso de ISRS puede provocar disfunciones sexuales, mientras que el bupropión y otros estimulantes de la actividad dopaminérgica pueden compensar este efecto adverso de los ISRS.

La estimulación de los receptores 5-HT₂ de las vías que proyectan hacia el hipocampo y corteza límbica puede provocar ansiedad, y ocasionalmente crisis de pánico, al inicio del tratamiento. La estimulación de los receptores 5-HT₂ de las vías serotoninérgicas que inervan neuronas colinérgicas de los centros del sueño del tronco cerebral (particularmente tegmentum lateral), puede generar insomnio. Por otra parte, la estimulación de estos receptores en las vías que proyectan hacia los ganglios basales puede inhibir las vías dopaminérgicas a este nivel y generar agitación, acatisia, y, raramente, efectos extrapiramidales. (Retamal, P. Psicofarmacoterapia antidepresiva. Rev. méd. Chile. 2001, vol.129, n.7, pp.813-818).

El tratamiento con fármacos antidepresivos, disminuye las ideas suicidas y la frecuencia de suicidio en los pacientes con depresión. Sin embargo, a raíz de ciertas observaciones en poblaciones pediátricas, de adolescentes y adultos jóvenes, se encontró un aumento de riesgo de suicidio al inicio del tratamiento en estas poblaciones entre los que recibían ISRS con respecto al placebo. En ancianos, por el contrario, el uso de estos fármacos presenta un efecto protector en cuanto a la ocurrencia de ideas suicidas y su puesta a cabo. En todos los casos, se recomienda estrecha vigilancia del paciente durante los primeros meses de un tratamiento con ISRS.

El uso de ISRS también puede generar el llamado síndrome serotoninérgico, el cual consiste en una reacción asociada al aumento de los niveles de serotonina. Dentro de los síntomas que pueden presentarse, se incluyen: cambios en el estado mental, como nerviosismo, confusión, agitación, estupor y coma; hiperactividad autonómica, con diarrea, náuseas, vómitos, escalofríos, fiebre, sudoración, taquicardia, hipertensión (o hipotensión

en casos graves), taquipnea y dilatación de las pupilas; y alteraciones neuromusculares, como acatisia, ataxia, rigidez, mioclonias, hiperreflexia, temblor, incoordinación motora y convulsiones. La gravedad del trastorno puede variar desde casos leves con temblor y diarrea a situaciones de confusión mental, rigidez muscular e hipertemia, y puede resultar potencialmente mortal.

Otro de los posibles efectos adversos consiste en el síndrome de la secreción inapropiada de la hormona antidiurética, en la cual aumenta la producción de esta hormona lo cual puede conducir a una hiponatremia con alta osmolaridad sérica y baja osmolaridad urinaria. Las manifestaciones incluyen mialgias, letargo, cefalea que pueden llegar a confusión, convulsiones y coma. (Farm Hosp. 2015; 39(1):59-65 – 61), (Salud Mental 2008; 31:307-319).

Otra de las posibles complicaciones asociadas al uso de ISRS, se asocia al riesgo aumentado de hemorragias entre 1.7 y 3.6, fundamentalmente digestivas y cutáneas.

Asociados al ácido acetilsalicílico, el riesgo aumenta hasta siete veces. Otros factores que influyen en la ocurrencia de éste efecto adverso son la edad, antecedentes de sangrado y la potencia del ISRS en la inhibición de la recaptura de serotonina. En las plaquetas, se encuentran transportadores de serotonina, los cuales son utilizados por estas para obtener serotonina del medio circundante con el fin de utilizarla como un factor pro-agregante plaquetario. El bloqueo de este transportador en las plaquetas, imposibilita el ingreso de serotonina a las mismas y, por tanto, su acumulación y liberación al momento de la agregación plaquetaria. Se recomienda tener especial precaución con el uso concomitante de otros medicamentos que también puedan generar sangrados.

La suspensión brusca del tratamiento con sertralina y otros ISRS puede generar un síndrome de discontinuación, que se presenta a partir del segundo día de haberlo interrumpido y puede durar hasta dos semanas. Los síntomas incluyen náuseas, cefaleas, parestesias, congestión nasal y malestar general, a consecuencia de la disminución en los niveles de serotonina en la sinapsis.

El uso de sertralina durante el embarazo, al igual que para otros integrantes del grupo, se ha asociado a defectos congénitos como onfalocele, defectos del septo cardíaco y anencefalia. Los efectos de los ISRS durante la lactancia son poco conocidos aún, en el caso de la sertralina sus concentraciones no se detectan en el suero del lactante.

El uso de ISRS también puede generar osteoporosis y aumento en la frecuencia de caídas y fracturas. (Salud Mental 2008; 31:307-319)

En cuanto al potencial de abuso, los antidepresivos no suelen generar cambios en el estado de ánimo en los individuos sin depresión. Es decir, no presentan efectos

euforizantes y, por tanto, no presentan potencial de abuso ni de crear adicción. En los pacientes con depresión, el efecto antidepresivo no se manifiesta como euforizante sino más bien como supresor de ideas y sentimientos depresivos, aunque en algunos pacientes puede conducir a fases de excitación maníaca. (Florez, Farmacología Humana)

Consideraciones en el uso de sertralina

Aunque los ISRS son considerados fármacos seguros y eficaces para el tratamiento de la depresión y otros trastornos anímicos, no se encuentran exentos de efectos adversos e interacciones farmacológicas por lo que su uso requiere precaución. Asimismo, diversos autores alegan el origen multifactorial de la depresión y los trastornos del ánimo así como la necesidad de un abordaje multidisciplinario y no centrado exclusivamente en el tratamiento farmacológico.

2. Metodología

Las benzodiacepinas se tratan de compuestos depresores del Sistema Nervioso Central utilizadas eficazmente en el tratamiento de los problemas vinculados a la ansiedad y el insomnio desde el año 1958, fecha que estableció un antes y un después en la sicofarmacología y en la siquiatria en general. Asimismo, se utilizan por sus propiedades anticonvulsivantes y antiespásticas con buenos resultados. Sus beneficios a corto plazo son incuestionables. Sin embargo, diversos autores a nivel mundial plantean su preocupación en relación a los efectos adversos derivados de su uso crónico y su potencial adictivo, teniendo en cuenta que su consumo suele prolongarse durante meses a años. Asimismo, preocupa su utilización en ciertas poblaciones en las que se encuentran desaconsejadas, como es el caso de los pacientes ancianos. (Abordaje de la deshabitación de benzodiazepinas en atención primaria, Inf Ter Sist Nac Salud 2008; 32: 52-57).

Se realizaron inspecciones, durante el período Agosto 2016-Junio 2017, a los importadores de benzodiacepinas, quetiapina y sertralina y los productores de especialidades que contuvieran estas sustancias:

Benzodiacepinas			Otros
Alprazolam	Clobazam	Diazepam	Quetiapina
Bromazepam	Clonazepam	Lorazepam	Sertralina

En cada inspección se solicitaron las ventas de las sustancias de interés en el período enero 2014- junio 2016 así como el registro de muestras médicas entregadas en caso que correspondiese. En su mayoría, estas empresas importan producto terminado o materia prima, la cual utilizan para fabricar las correspondientes especialidades farmacéuticas en Uruguay. Una vez recabada toda la información, se realizó una clasificación a los clientes de cada importadora en Farmacias de 1º (comunitarias), Farmacias de 2º (hospitalarias) y Farmacias de 5º (distribuidoras). Asimismo se clasificó a las farmacias hospitalarias en Institución pública o Institución privada.

Por último se realizó una categorización regional de los clientes con el objetivo de graficar la dispensación de las sustancias de interés por departamento. Esta categorización no brindó información de calidad ya que muchas ventas se realizan de forma centralizada a instituciones que posteriormente distribuyen los productos a sedes en ciudades del interior. Por otro lado, gran parte de los clientes cuya sede central se encuentra en Montevideo, distribuyen a otras dependencias en el Interior. Las ventas hacia estos no reflejan el verdadero consumo en la capital por lo que se clasificaron como distribuidores pertenecientes al rubro privado.

3. Análisis de la información

3.1 Tendencia de consumo

A continuación se presenta el consumo en dosis de las sustancias de interés en el período comprendido entre enero del año 2014 y junio del año 2016:

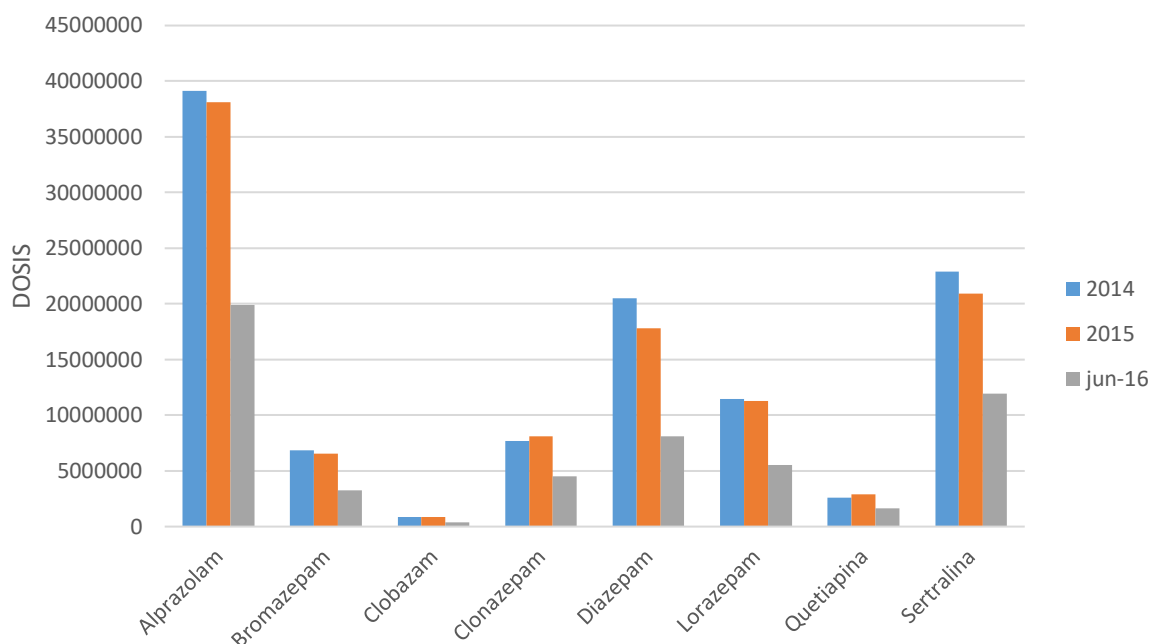


Figura 5: Consumo de benzodiazepinas, quetiapina y sertralina en el período enero 2014-junio 2016

Como se desprende de la figura, el alprazolam es la sustancia de mayor consumo en el período, seguido por la sertralina y el diazepam. Se observa además que en la mayoría de los casos hubo una disminución en el consumo en 2015, en comparación con el 2014. En cuanto al 2016, si se estima el consumo anual como el doble de lo consumido hasta el mes de junio se obtiene la siguiente gráfica.

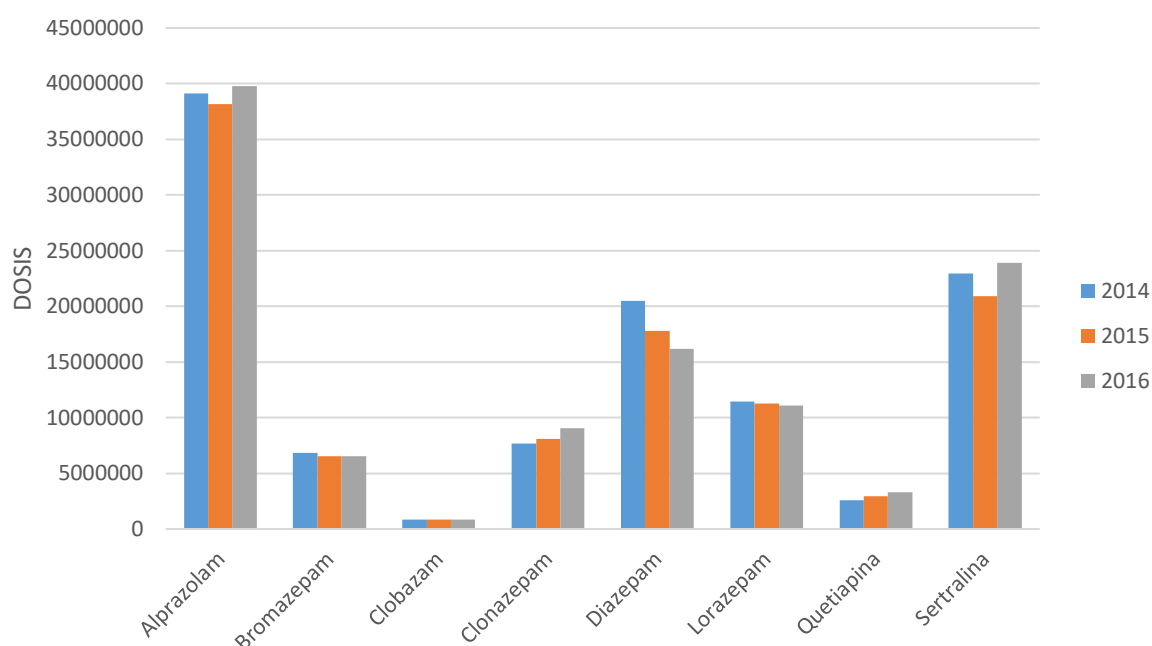
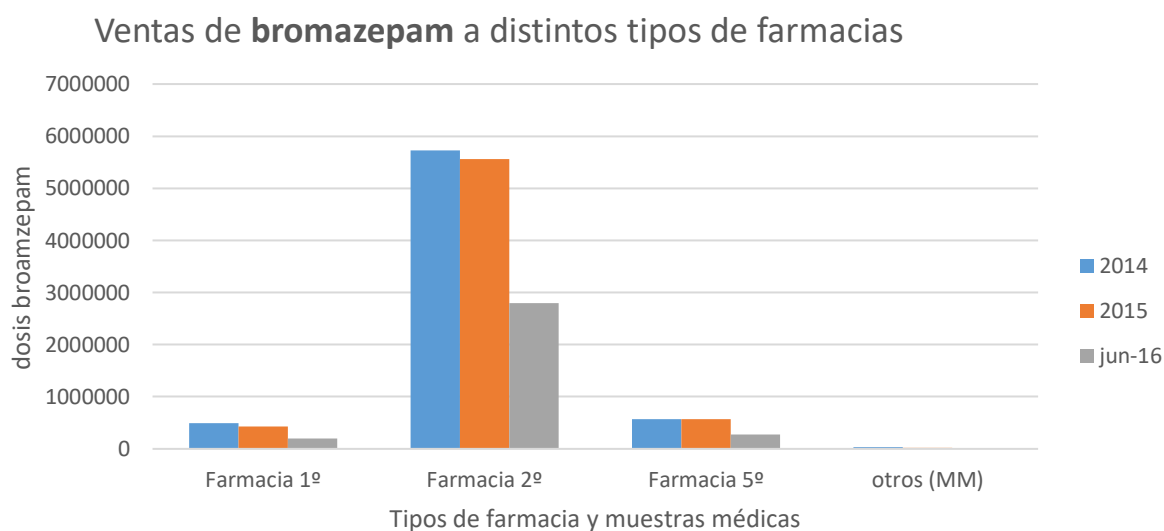
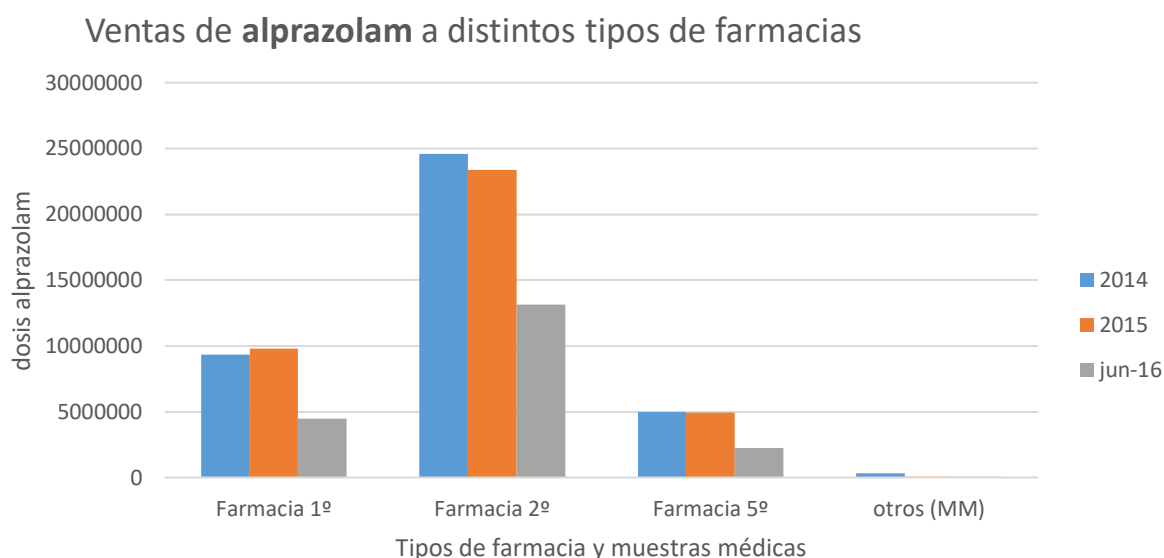


Figura 6: Consumo estimado de benzodiazepinas, quetiapina y sertralina en el período enero 2014-diciembre 2016.

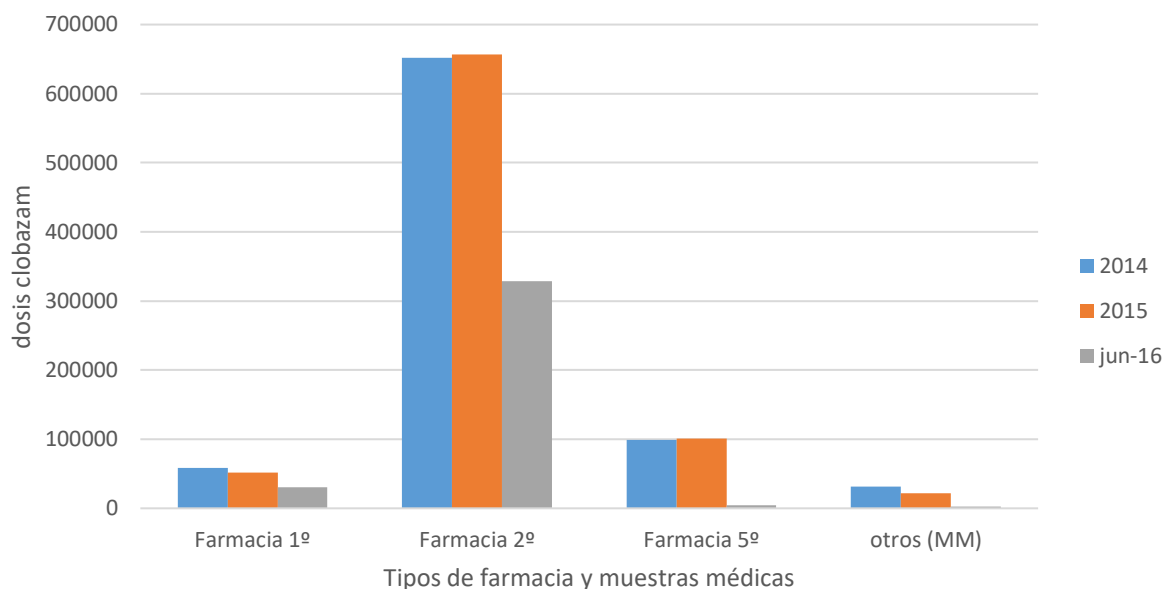
A partir de esta estimación, la tendencia del consumo en 2016 resulta variable para todas las sustancias, manteniéndose similar al consumo del 2015, aumentando o disminuyendo según el principio activo. Se detecta un cierto aumento en el consumo de Clonazepam y Quetiapina y una cierta disminución para Diazepam en el período estudiado, y consumos prácticamente incambiados para el Bromazepam, Clobazam y Lorazepam.

3.2 Clasificación según categoría de farmacia

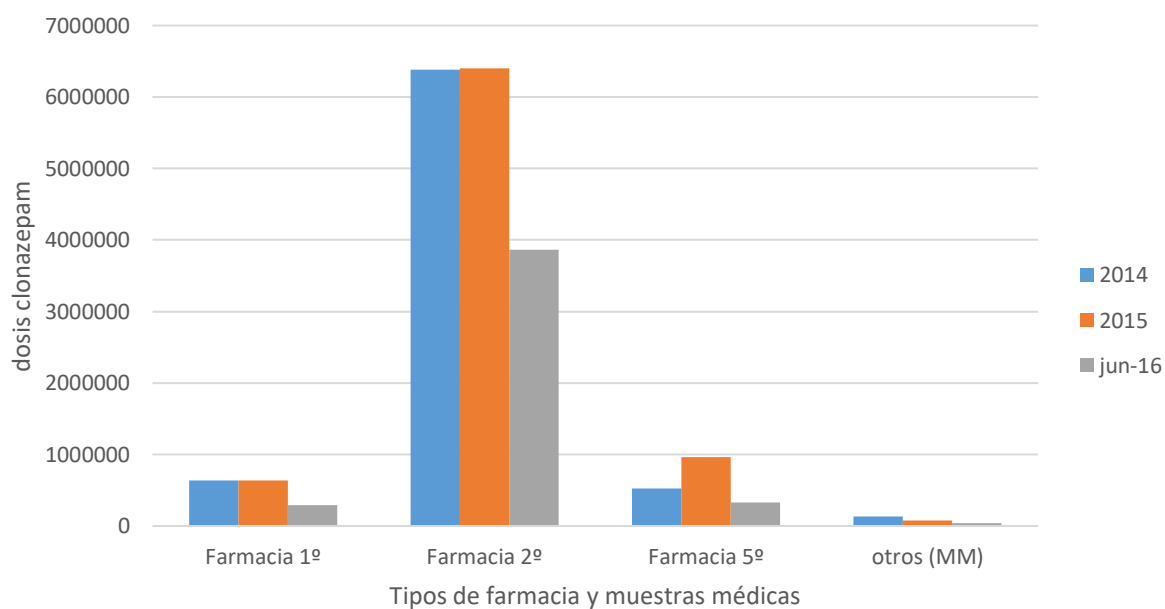
Por otro lado, se clasificó a los clientes de las importadoras en farmacias de 1º, 2º y 5º categorías y se graficaron las dosis adquiridas por cada tipo de farmacia en el período de estudio. Además se graficaron las muestras médicas entregadas tal como lo informaron las empresas importadoras. Estos datos se representan en las gráficas a continuación



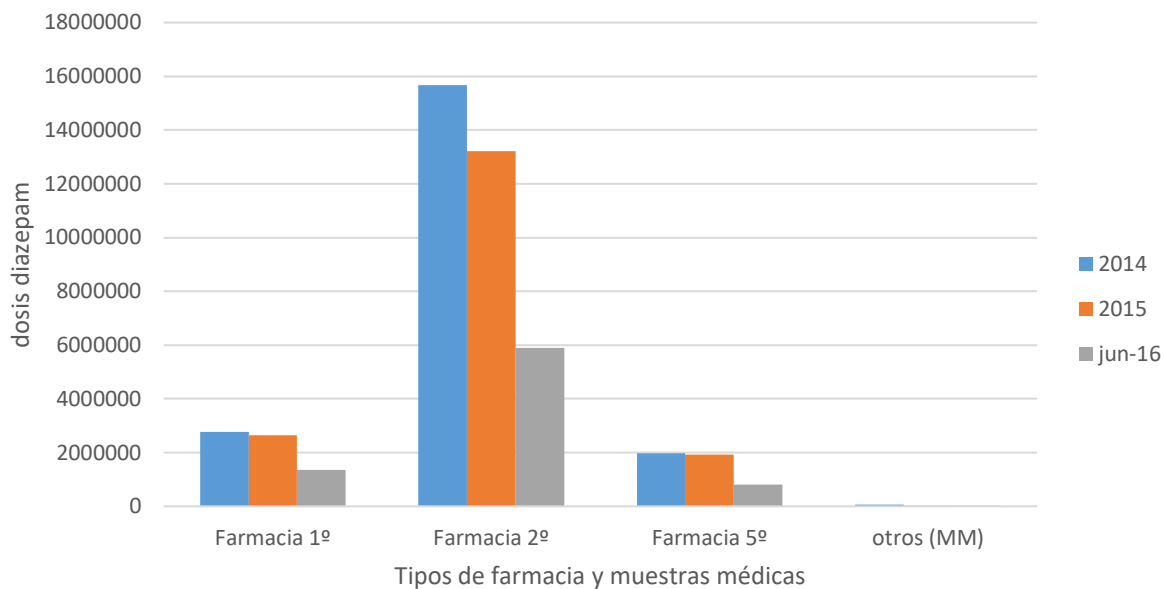
Ventas de **clobazam** a distintos tipos de farmacias



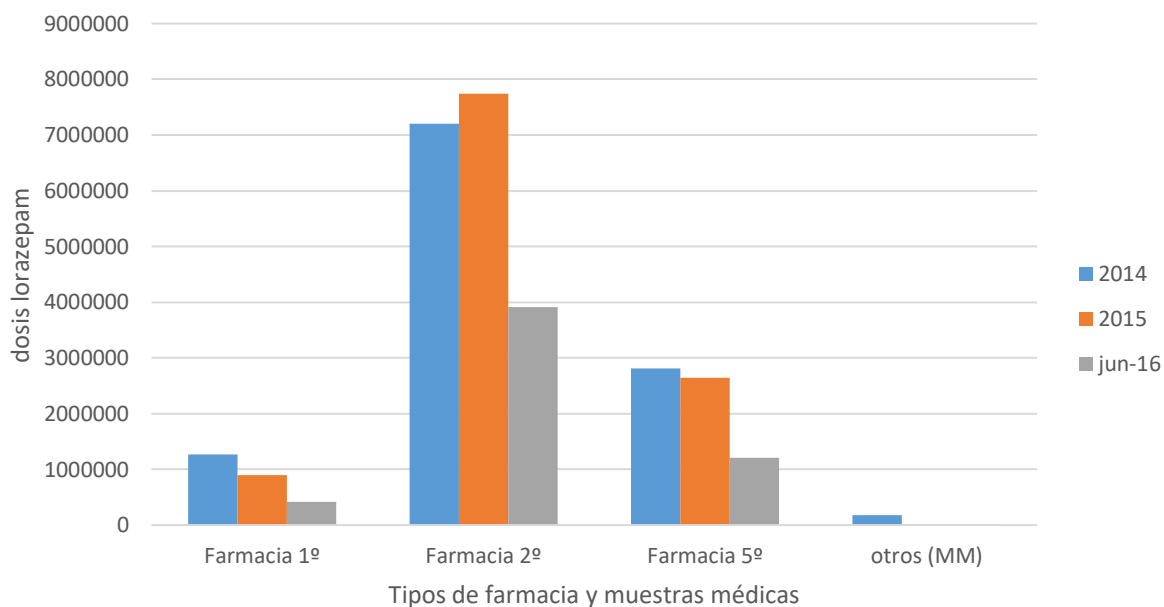
Ventas de **clonazepam** a distintos tipos de farmacias



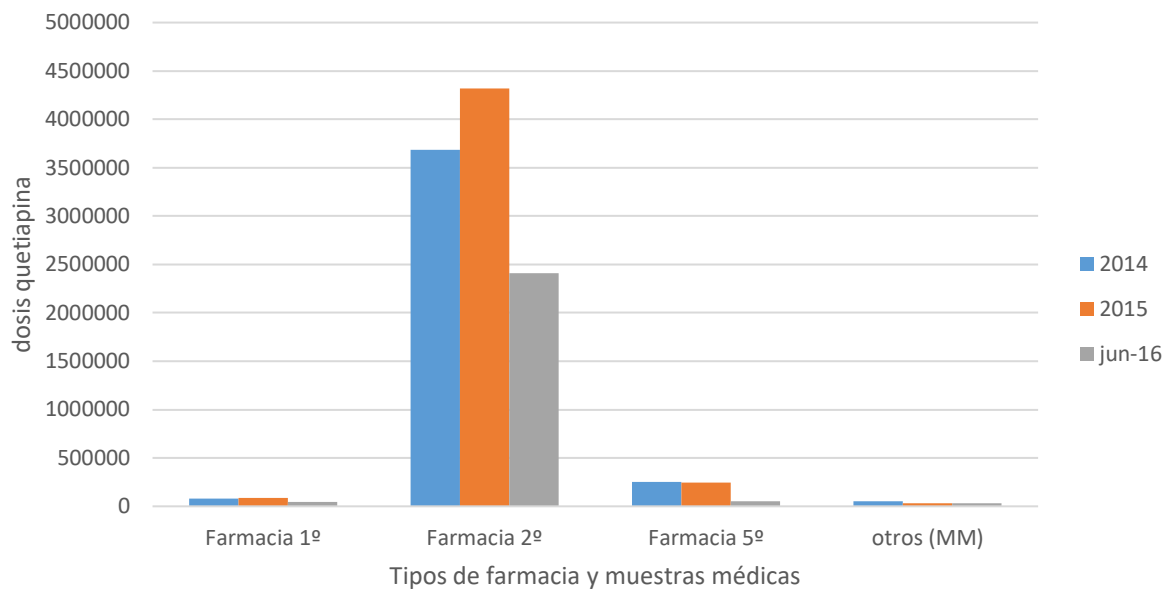
Ventas de **diazepam** a distintos tipos de farmacias



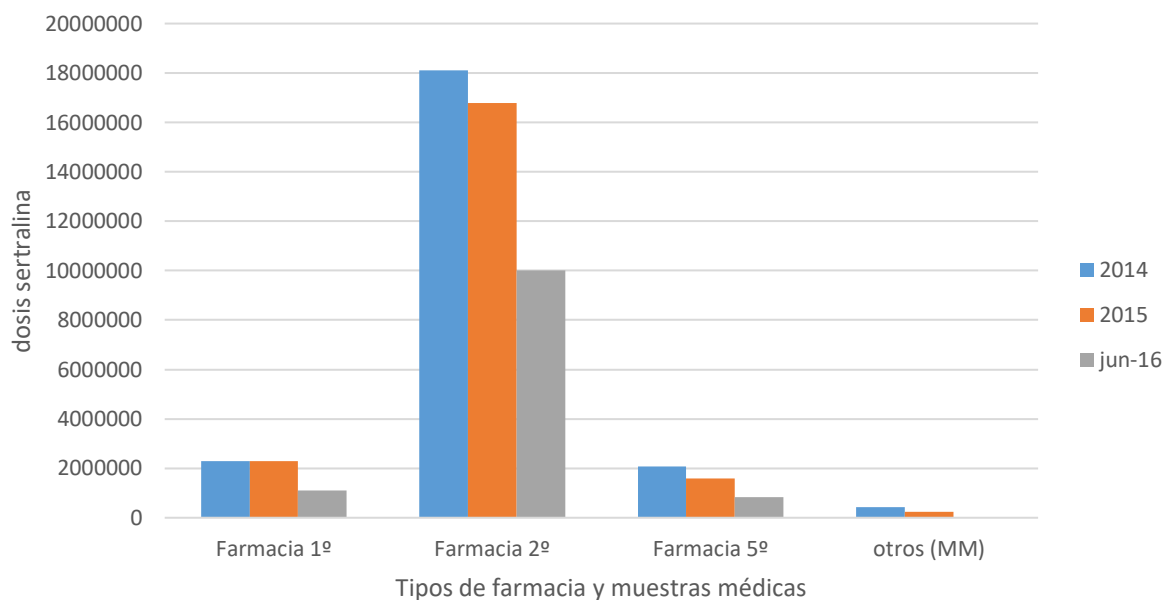
Ventas de **lorazepam** a distintos tipos de farmacias



Ventas de **quetiapina** a distintos tipos de farmacias



Ventas de **sertralina** a distintos tipos de farmacias





Como muestran las gráficas, las benzodicepinas y sicofármacos importados son vendidos en su mayoría a farmacias hospitalarias.

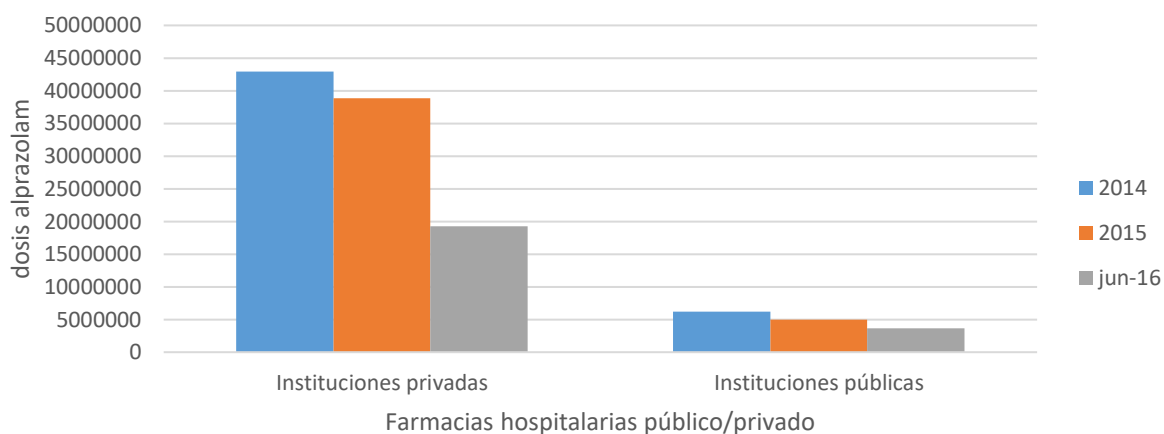
Para el alprazolam, bromazepam, diazepam y sertralina se observa que su dispensación disminuyó en 2015 con respecto a 2014. Las ventas de clobazam y clonazepam se mantuvieron constantes mientras que las de lorazepam y quetiapina aumentaron en ese período.



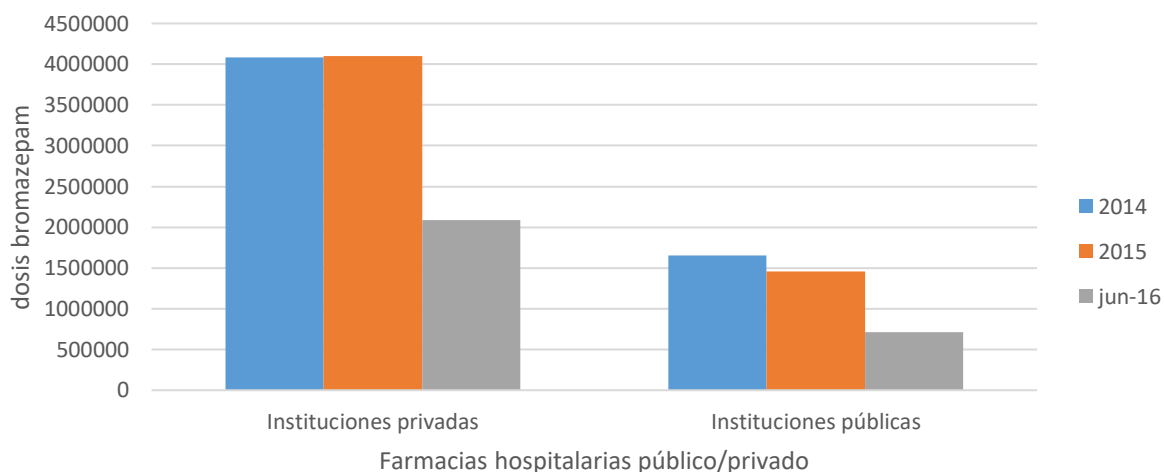
3.3 Consumo de Farmacias hospitalarias públicas y privadas

A continuación se presentan las dosis vendidas a las farmacias hospitalarias según se trate de Instituciones Públicas o Privadas.

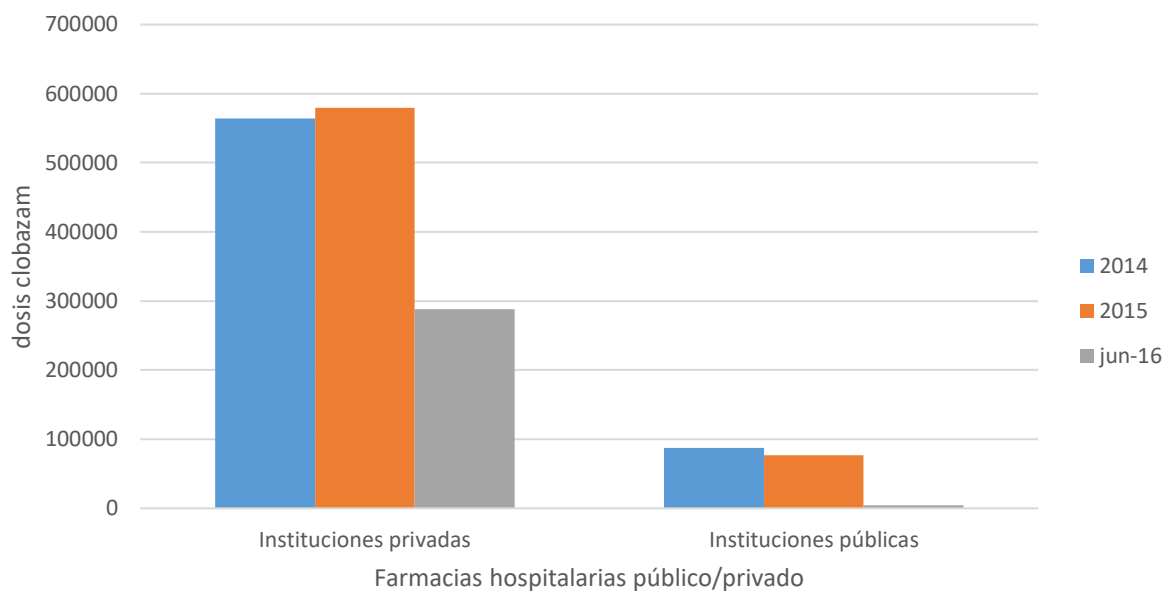
Ventas de **alprazolam** a farmacias hospitalarias



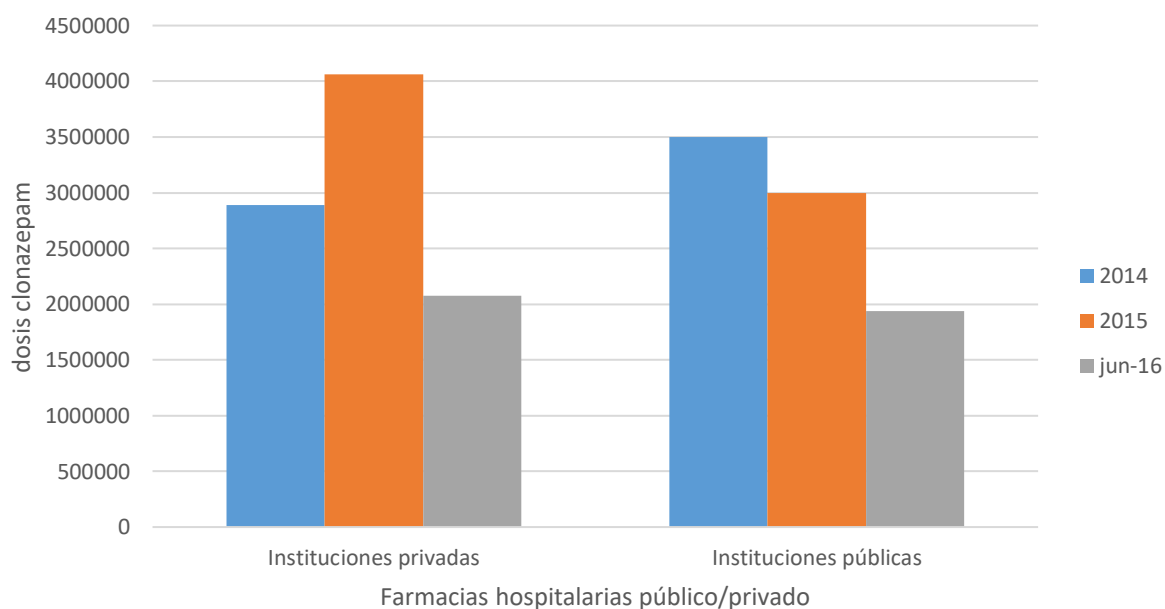
Ventas de **bromazepam** a farmacias hospitalarias



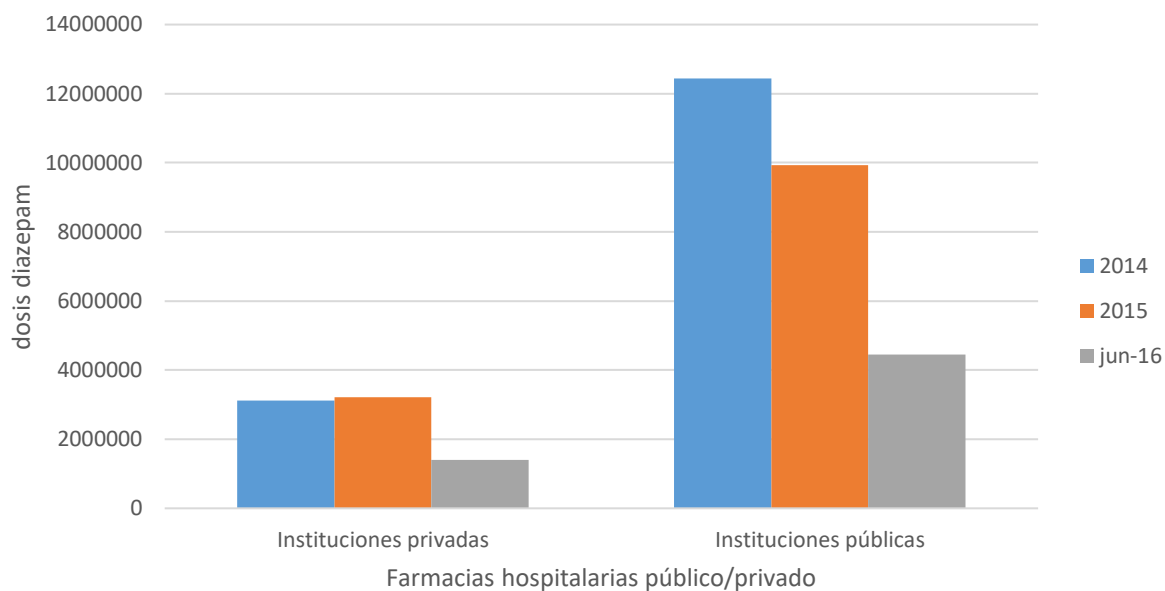
Ventas de **clobazam** a farmacias hospitalarias



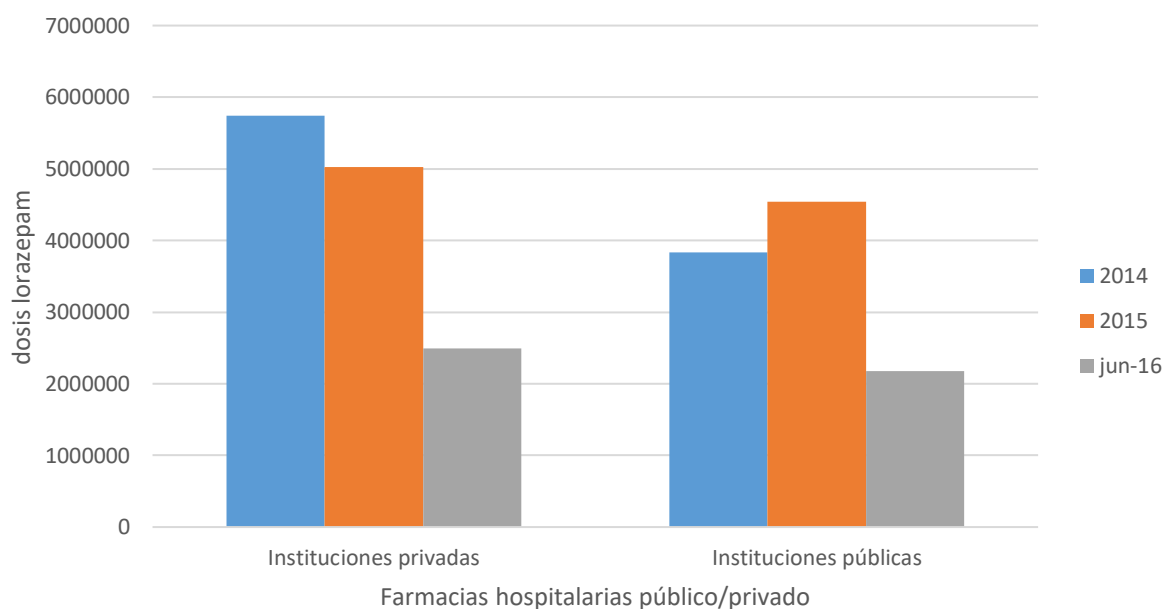
Ventas de **clonazepam** a farmacias hospitalarias



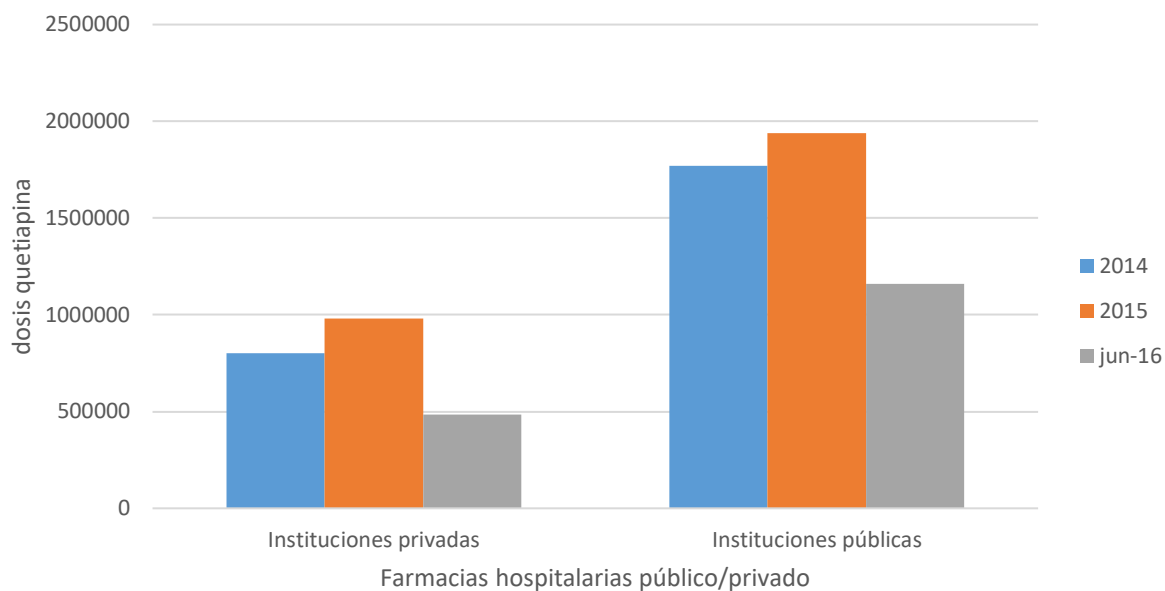
Ventas de **diazepam** a farmacias hospitalarias



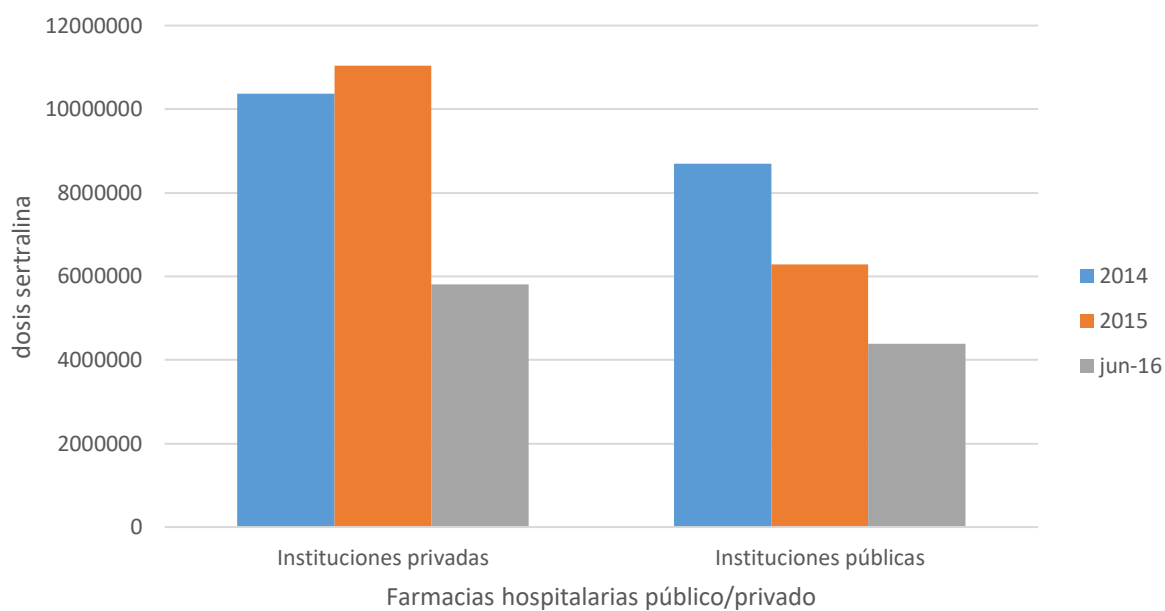
Ventas de **lorazepam** a farmacias hospitalarias



Ventas de **quetiapina** a farmacias hospitalarias



Ventas de **sertralina** a farmacias hospitalarias



En general, las instituciones privadas son las mayores consumidoras de estas sustancias. No obstante, el consumo de diazepam y quetiapina es mayor en las instituciones públicas. En la Figura 7 se representan los consumos totales de las sustancias evaluadas en el sector público y privado.

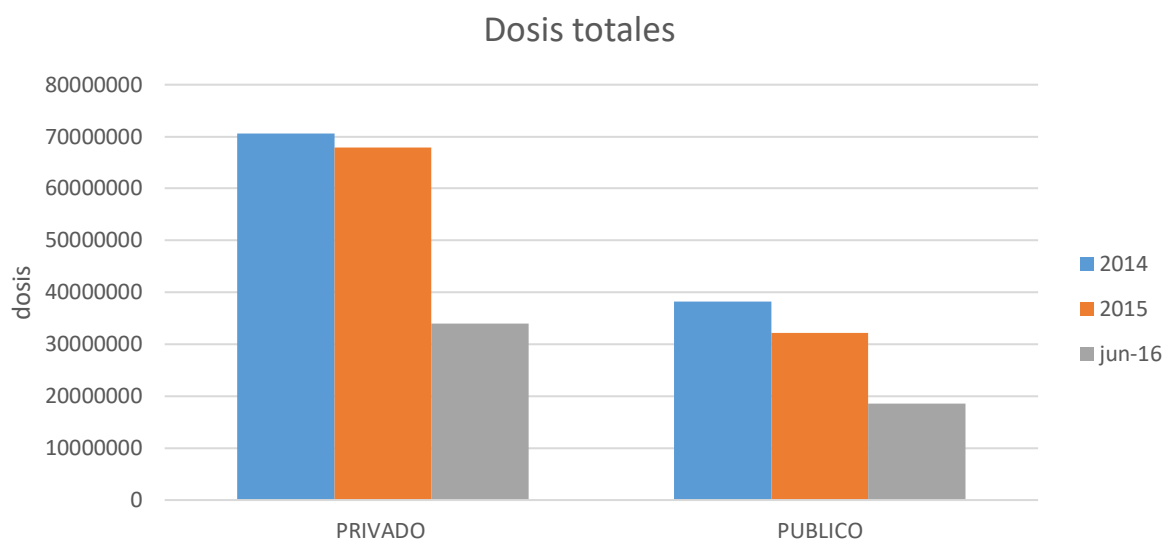
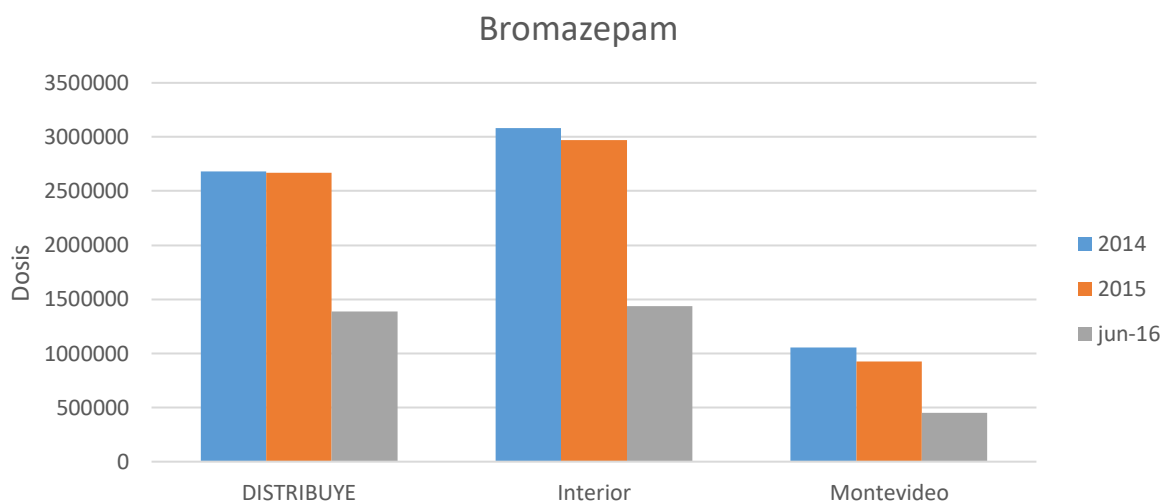
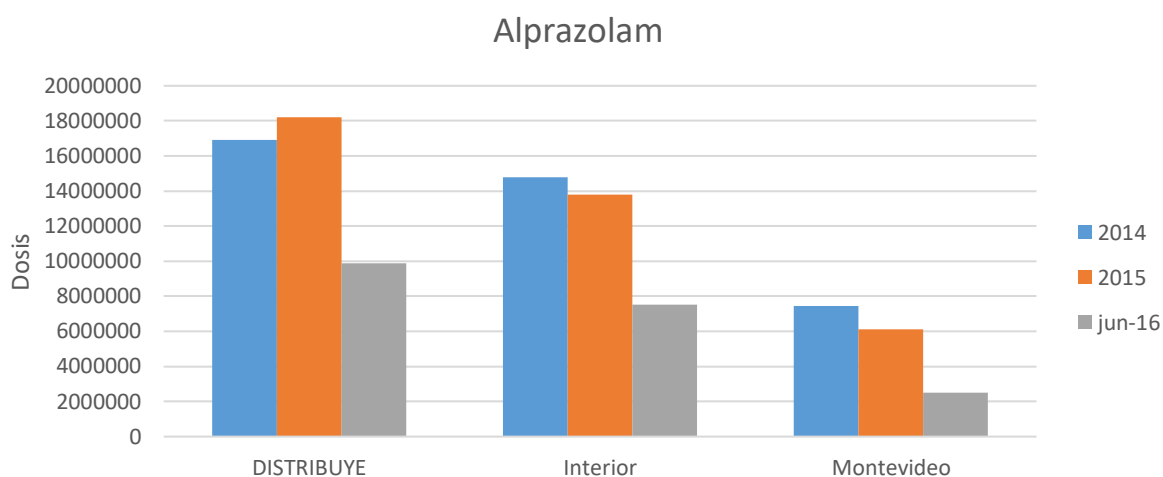


Figura 7: Dosis totales vendidas a farmacias hospitalarias privadas y públicas en el período 2014-junio 2016

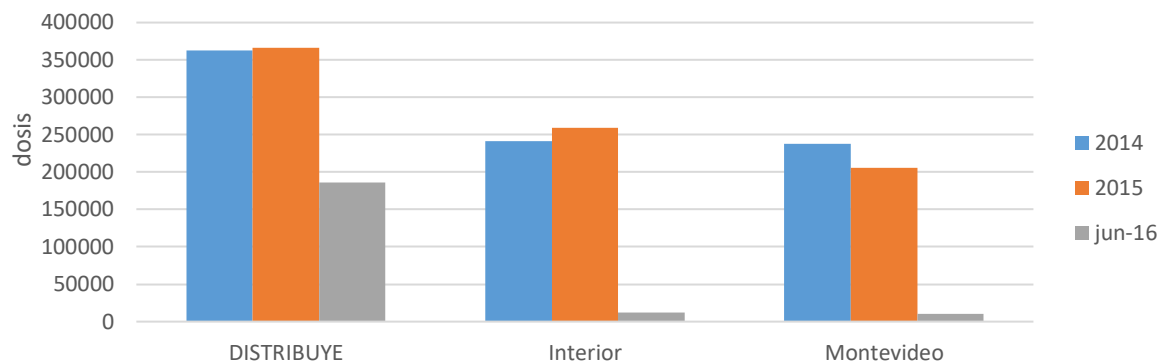
Si observamos la suma de las dosis de todos los principios activos, se aprecia claramente que en general, se dispensa en mayor proporción en las instituciones privadas respecto a las públicas.

3.4 Categorización regional

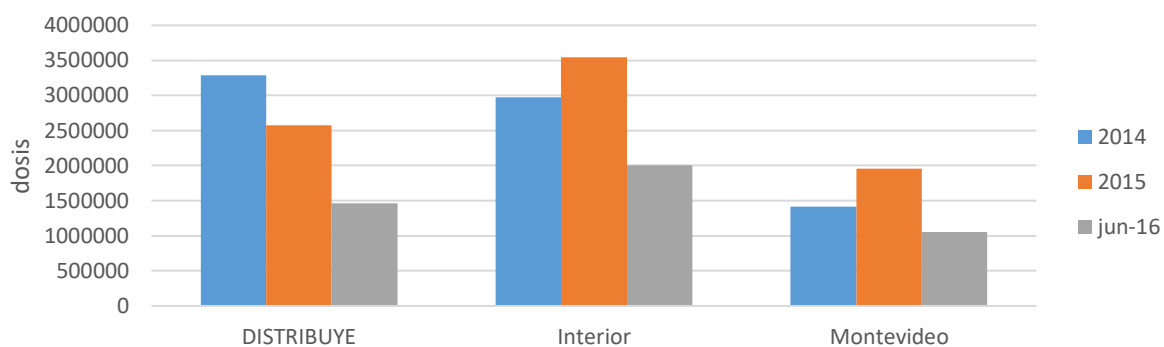
Como se mencionó anteriormente, no resultó posible realizar una clasificación de los clientes por departamento, por lo que estos se catalogaron como clientes de Montevideo, clientes del Interior y clientes distribuidores. Estos últimos cuentan con su sede central en la capital y distribuyen a sus centros de atención en el Interior. Se estima que la mayor parte de sus compras son destinadas a los clientes de Montevideo ya que la densidad poblacional y el número de socios de prestadores de servicios de salud es mayor en la capital que en el Interior del país. Al graficar el consumo de los clientes distribuidores de Montevideo y del Interior se obtuvieron los siguientes resultados:



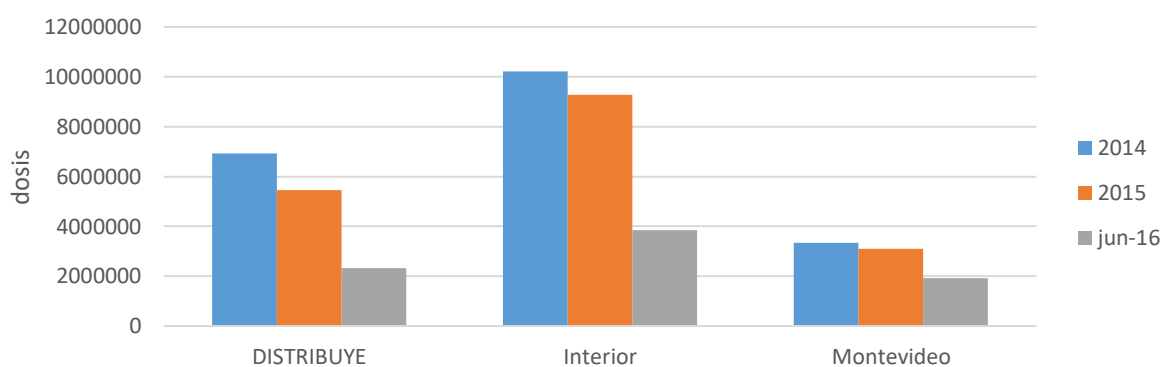
Clobazam



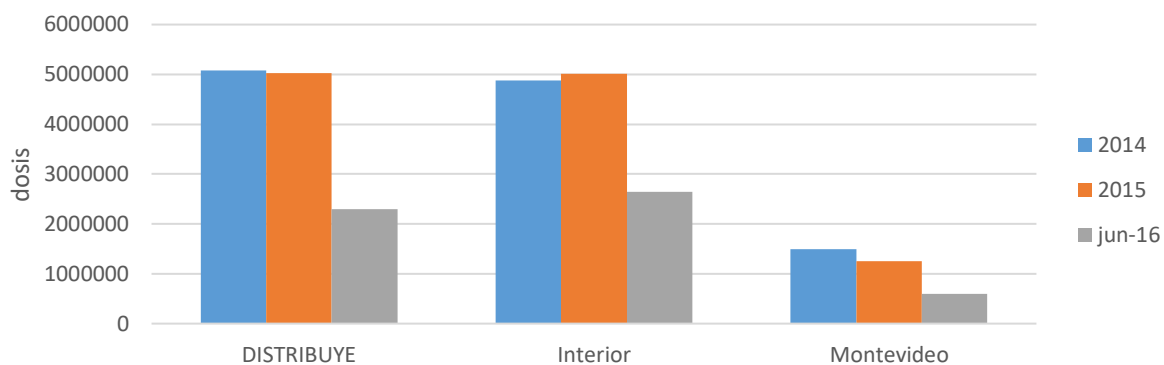
Clonazepam



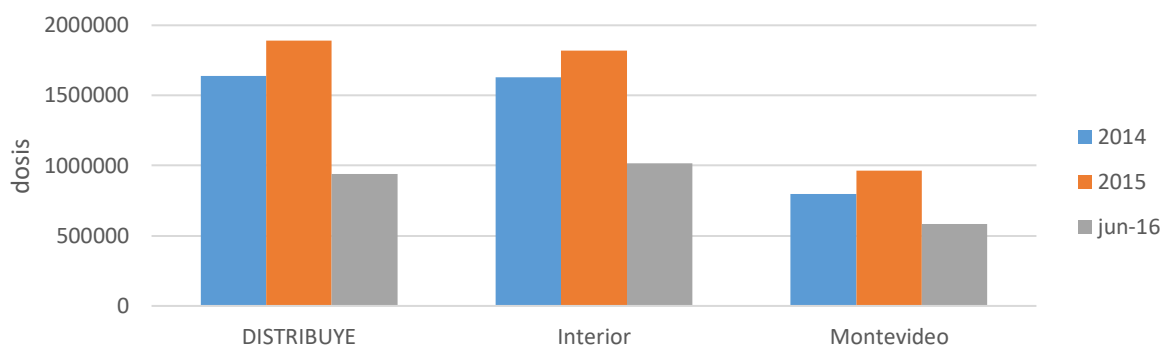
Diazepam



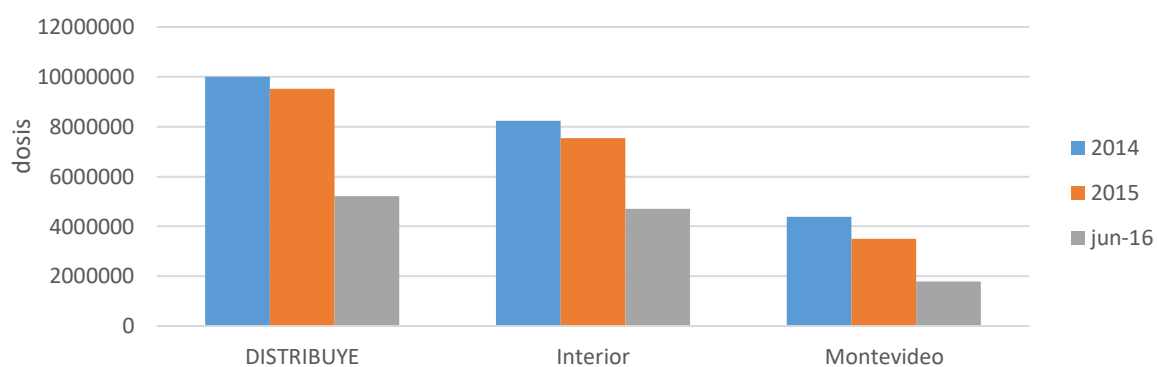
Lorazepam



Quetiapina



Sertralina



En la Figura 8, se detallan los principales clientes que en primera instancia fueron clasificados como clientes de Montevideo, en anaranjado se presentan los considerados como distribuidores por contar con dependencias en el interior del país.

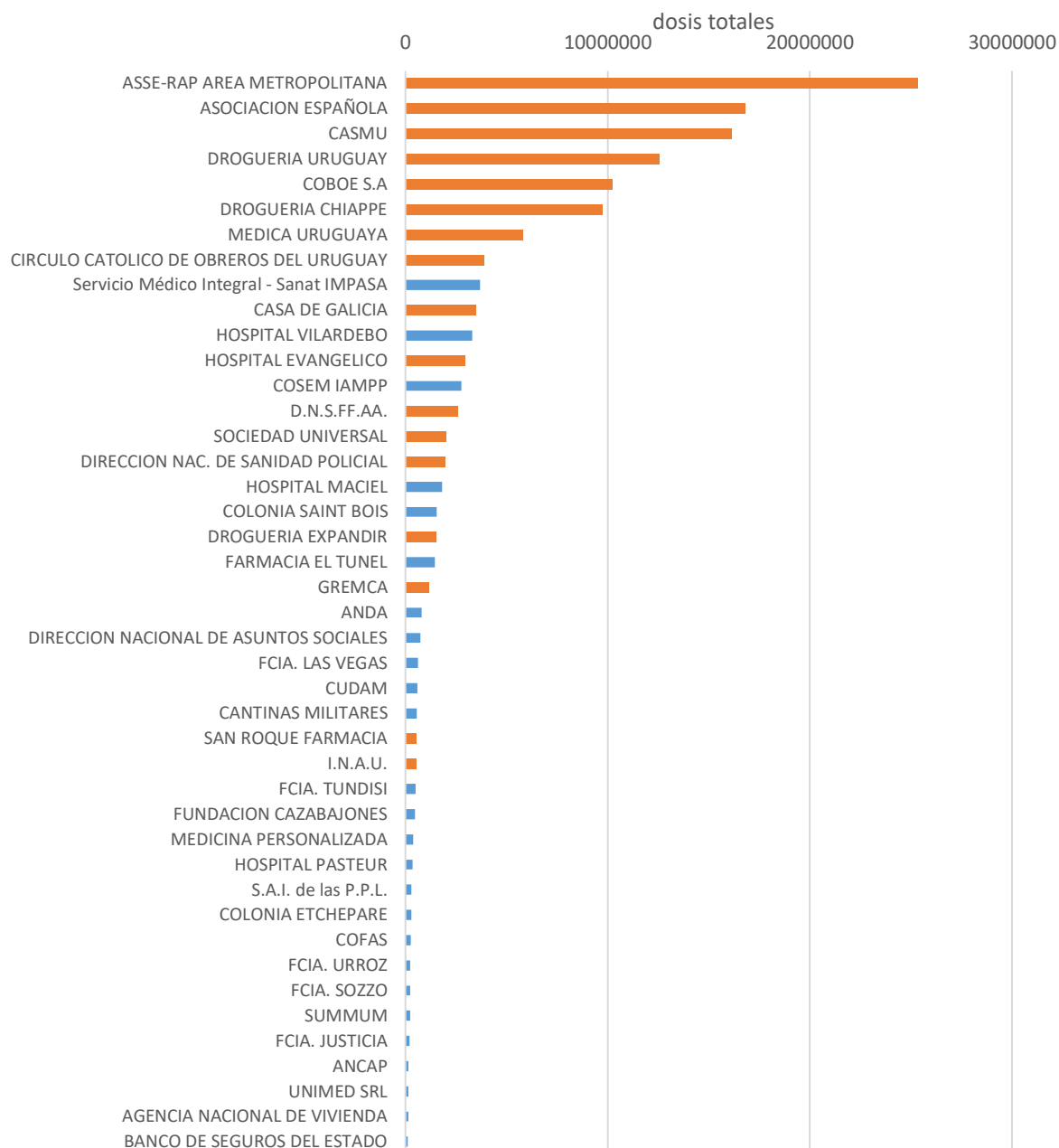


Figura 8: Consumo total de los principales clientes de Montevideo

3.5 Cálculo de la DHD

En base a los datos recabados, fue posible calcular la Dosis Diaria Definida por cada 1000 habitantes por día en los años 2014-2016, utilizando la siguiente ecuación

$$DHD = \frac{n^{\circ}DDD \times 1000 \text{ habitantes}}{n^{\circ} \text{ habitantes en la población} \times \text{tiempo (días)}}$$

El valor indicado por la DHD puede interpretarse como el número de habitantes por cada 1.000 que recibió una DDD de la sustancia cada día de un año determinado. En la Tabla 2 se resumen las DHD calculadas en base a los datos recabados durante esta ronda de relevamientos. Asimismo, se incluyen las DHD reportadas en la investigación uruguaya previamente citada. En la Figura 9, estos datos se representan gráficamente.

Tabla 3: DHD calculadas para Uruguay para diferentes benzodiacepinas

Benzodiacepina	DHD 2010 (*)	DHD 2011 (*)	DHD 2012 (*)	DHD 2014 (**)	DHD 2015 (**)	DHD jun2016 (**)	Extrapolado DHD dic2016
Alprazolam	24	26,54	24,75	33,16	32,48	16,57	33,14
Bromazepam	6,31	6,36	6,08	5,58	5,35	2,67	5,34
Clobazam	0,3	0,31	0,3	0,7	0,69	0,36	0,72
Clonazepam	31,39	35,69	42,47	54,68	46,42	26,07	52,14
Diazepam	18,41	17,04	15,09	17,3	22,46	3,62	7,24
Lorazepam	6,51	6,58	6,37	11,03	10,23	5,68	11,36

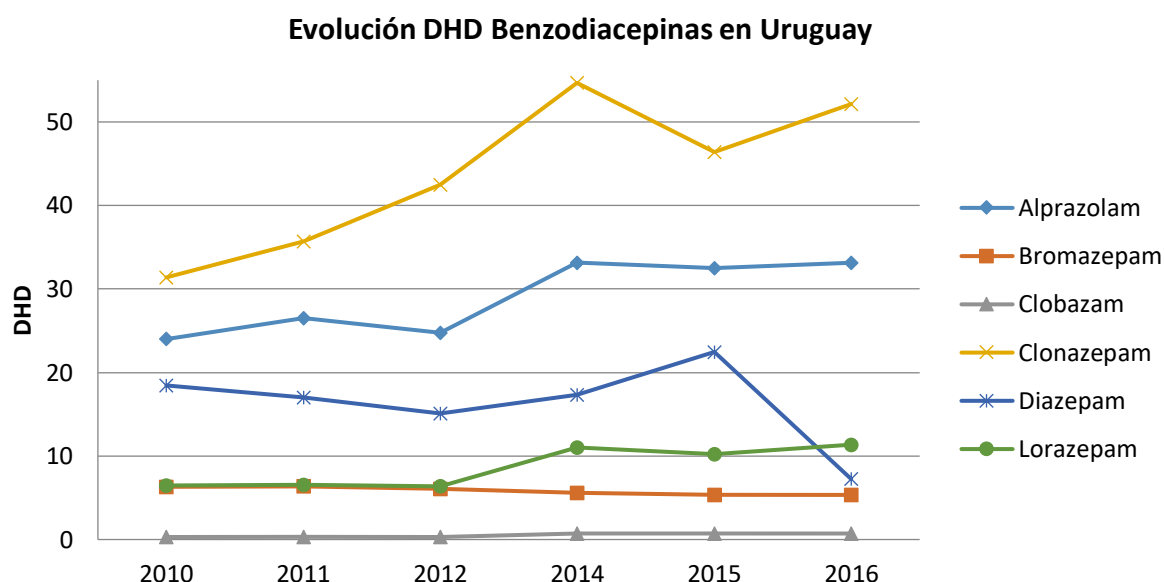


Figura 9: DHD de las benzodiacepinas en estudio en el período 2010-2016 en Uruguay.

En el caso del Alprazolam y Clonazepam, se detecta una tendencia marcada al aumento. Para el Bromazepam y Clobazam el consumo se mantuvo relativamente constante en este período de tiempo. Para el Diazepam se detecta una disminución en su consumo. En el caso del Lorazepam, en base a las DHD se visualiza un cierto aumento si se compara el período 2010-2012, con valores de DHD basados en estudios previos, con el período 2014-2016; teniendo en cuenta solo este segundo período, su consumo permaneció prácticamente incambiado.

Comparando estos valores con las DHD de benzodicepinas de otros países con elevado consumo de estas sustancias, Uruguay se destaca entre ellos, encontrándose a la par o incluso por encima de estos para varias de las sustancias evaluadas.

Tabla 4: Comparación de DHD (DDD por 100 habitantes/día) del 2014 con los principales consumidores de BZD según JIFE - OMS

2014	Comparación de DHD (DDD por 1000 habitantes/día) con los principales consumidores de BDZ según JIFE - OMS								
	Uruguay	EE.UU	Brasil	Argentina	España	Alemania	Irlanda	Italia	Francia
Alprazolam	33,16	31,78	6,51	30,79	-	-	-	-	-
Diazepam	17,3	6,26	9,43	-	14,86	-	-	-	-
Lorazepam	11,03	8,59	-	-	31,13	13,29	244,38	14,7	-
Bromazepam	5,58	-	2,24	-	-	-	-	-	8,39
Clobazam	0,7	0,19	0,58	-	-	-	-	-	1,48
Clonazepam	6,84	2,31	4,62	6,80	-	-	-	-	-

4. Conclusiones

En base al análisis de los datos recabados, es posible extraer las siguientes conclusiones:

- El Alprazolam es la sustancia de mayor consumo en el período, seguido por la Sertralina y el Diazepam.
- Aunque no se observa una tendencia clara en el consumo a lo largo de los tres años, se detecta un cierto aumento en el consumo de Clonazepam y Quetiapina, y una cierta disminución para Diazepam, manteniendo consumos prácticamente incambiables para el Bromazepam, Clobazam y Lorazepam en el período estudiado.
- Las farmacias hospitalarias constituyen el principal cliente de las firmas elaboradoras de especialidades farmacéuticas conteniendo las sustancias en estudio.
- Las ventas a farmacias hospitalarias, para el Alprazolam, Bromazepam, Diazepam y Sertralina disminuyeron en 2015 con respecto a 2014. Las ventas de Clobazam y Clonazepam se mantuvieron constantes mientras que las de Lorazepam y Quetiapina aumentaron en ese período.
- Para las sustancias Alprazolam, Bromazepam y Clobazam se percibe un franco predominio de las ventas a farmacias hospitalarias pertenecientes al sector privado respecto al público. Para Clonazepam, Lorazepam y Sertralina las ventas al sector privado son algo mayor que para el sector público.
- Por el contrario, en el caso de Diazepam y Quetiapina las ventas son mayores a farmacias hospitalarias del sector público.
- En forma general, las ventas a las farmacias hospitalarias privadas son mayores que al sector público.
- En un primer análisis, sin tener en cuenta las farmacias clasificadas como "Distribuidores", las ventas a farmacias ubicadas en el interior del país superan a las de aquellas que solo poseen sucursales en Montevideo. Sin embargo, si se tienen en cuenta estos, no es posible determinar en forma precisa en qué sector geográfico del país existe mayor consumo de las sustancias estudiadas.
- Dentro del Departamento de Montevideo, destaca el consumo a nivel de la RAP Metropolitana de ASSE, las mutualistas privadas de Montevideo con mayor número de afiliados y las farmacias de 5ta categoría de este departamento, que son las encargadas de distribuir estos medicamentos a las Farmacias Comunitarias.

5. Perspectivas a futuro

Se aprecia un elevado consumo de las sustancias estudiadas en Uruguay, equiparándose al que se presenta en países del primer mundo. Por lo cual, se considera relevante promover el uso racional entre la población y la prescripción racional entre el cuerpo médico. En relación a los pacientes, el desarrollo de campañas que permitan una concientización sobre el uso de estas sustancias y las alternativas no farmacológicas existentes podría favorecer una disminución en su consumo.

A nivel de las instituciones de salud, estimular la prescripción racional de sicofármacos y la centralización de la misma en un grupo de profesionales determinado puede facilitar la detección de casos de uso inadecuado de estas sustancias, incluyendo el uso por períodos mayores a los aconsejados o en edades en las que su uso es potencialmente peligroso. A su vez, estimular al cuerpo médico a deprescribir benzodiazepinas y otros sicofármacos en los casos que no se considere conveniente continuar con su utilización contribuiría en el mismo sentido. Particularmente, estimulando la aplicación de "Programas de Deprescripción de Benzodiazepinas", que exitosamente vienen llevando a cabo algunas Instituciones.

Teniendo en cuenta los efectos a largo plazo que puede generar el uso crónico de estas sustancias, se considera pertinente obtener información respecto a los períodos de tiempo de su utilización por parte de los pacientes.

Asimismo, vale la pena profundizar en información de relevancia clínica como la indicación médica con la cual estas sustancias están siendo utilizadas, el consumo por grupo etario y por sexo, las condiciones bajo las cuales los pacientes adquieren estas sustancias, es decir, la presencia de una prescripción médica y en caso de contar con ella qué tipo de especialista la prescribió.

Para efectuar este análisis, sería necesario solicitar información de las dispensaciones efectuadas por las farmacias con mayor volumen de consumo de estas sustancias. Se considera que una vez implementada la prescripción electrónica de sicofármacos y estupefacientes en los servicios de farmacia hospitalaria, esta información será fácilmente asequible y procesable.

La Ley N° 19355 de fecha 30 de diciembre de 2015, en su Artículo 467, autoriza la receta electrónica, y se establece que el Poder Ejecutivo reglamentará la receta electrónica de Sicofármacos y Estupefacientes.

En los Objetivos Sanitarios 2020 del Ministerio de Salud Pública, a través del Objetivo Estratégico N° 1 (Favorecer estilos de vida y entornos saludables y disminución de factores de riesgo), se incluye como uno de sus resultados esperados, "1.7 Prescripción racional de estupefacientes y psicofármacos por parte de los profesionales de la salud, y uso adecuado por parte de los usuarios". Entre sus líneas de acción está la implementación de la e-Receta,



El alcance general del Proyecto e-Receta MSP – Salud.uy, abarca los procesos de prescripción y dispensación de las instituciones de salud, las farmacias institucionales, las farmacias comunitarias y el monitoreo por parte de la autoridad sanitaria. Asimismo, contribuye a mejorar la calidad asistencial en todo el país, creando herramientas que generen el contexto adecuado para el monitoreo, la prescripción y dispensación electrónica de medicamentos controlados en todo el país.

