

medicación de otras alteraciones menstruales preexistentes. Si las hubiese, sería conveniente determinar los niveles plasmáticos de prolactina, planteando la **necesidad de una intervención sólo cuando la posible hiperprolactinemia produzca efectos clínicos**. El cambio de tratamiento debe valorarse siempre de acuerdo con la paciente, ya que sólo una minoría de ellas suelen interrumpir la medicación a causa de las irregularidades menstruales, haciendo un planteamiento claro del balance beneficio-riesgo del fármaco, y el im-

pacto de cualquier otro efecto adverso.³ Como ya se ha dicho antes, **amisulprida** ocupa un lugar intermedio entre los dos tipos de antipsicóticos, debido a su mecanismo de acción por bloqueo selectivo de los receptores dopaminérgicos D2 y D3, y la falta de afinidad por otro tipo de receptores. Es característica su flexibilidad en el tratamiento de los síntomas de la enfermedad, puesto que a dosis bajas (50-300 mg/día) es eficaz sobre los síntomas negativos como apatía o pérdida de emociones, mientras que a dosis más

elevadas (400-800 mg/día) trata los síntomas positivos (alucinaciones y delirios) o mixtos, de forma similar a cualquier antipsicótico clásico. La evaluación en el momento de su comercialización (2002) en lo referente a la seguridad, hacía hincapié en un **incremento de los síntomas endocrinos debido a su acción farmacodinámica de hiperprolactinemia y ganancia de peso**.⁴

1. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid : Departamento Técnico; 2008.

2. Gentile S. Long-term treatment with atypical antipsychotics and the risk of weight gain: a literatura analysis. *Drug Saf* 2006; 29(4): 303-319.

3. Hummer M, Huber J. Hyperprolactinaemia and antipsychotic therapy in schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(2): 189-197. Disponible en: URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/468929>

4. Cuesta Terán MT, Martínez-Vallejo M. Nuevos principios activos: Revisión 2002 (1ª parte). *Inf Ter Sis Nac Salud* 2003; 27(1): 11-12.

HOJA DE INTERVENCIÓN FARMACÉUTICA

Proceso de Atención Farmacéutica: Dispensación.

Descripción del caso y actuación

Paciente habitual a la que le cambiaron el tratamiento para su esquizofrenia, por Solian® 200 mg, acude a la farmacia preocupada porque últimamente no le baja la regla y está aumentando de peso. Consultando el BOT vemos que son posibles reacciones adversas del medicamento, por lo que la derivamos al médico. Vuelve a los días con una receta del especialista de Solian® 100 mg. Tras esta reducción de dosis, la paciente no se encuentra mejor; además de que sus síntomas dejan de estar controlados. Hecha la consulta al CIM, nos comentan que desde el laboratorio informan que estos efectos no dependen de la dosis. En breve tiene cita para revisión del tratamiento.

Medicamentos implicados: Solian® (Amisulprida) 200 mg.

Actuación: Derivar al médico.

PRM: Real (probabilidad de efectos adversos);

RNM de seguridad (el paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa).

Intervención (24/10/2008): aceptada, cambio de dosis.

Evaluación (18/11/2008): PRM y RNM no resueltos.

Fuentes de información utilizadas: BOT.

Farmacéutica: Ana Mª Pina García.

Farmacia: Pina (Cadreira).

Arantza Viamonte Ezcurdia

Centro de Información de Medicamentos

Farmacéuticas María Pilar Ardanaz, Mónica Godino, Arantza Viamonte, Marta Irujo.
Teléfonos 948 22 48 05 - 948 22 16 16 **Fax** 948 22 16 16 **e-mail** cimna@redfarma.org
Edita Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra. c/ Navas de Tolosa, 19-3º. 31002 PAMPLONA
Depósito legal NA-569/2003

Horario del CIM

Lunes a Viernes: de 8,30 h. a 19,30 h. ininterrumpido
Sábados: de 8,30 h. a 13,30 h.

DISPENSACIÓN DE LEPONEX®

Clozapina (LEPONEX®) es un antipsicótico atípico que estuvo comercializado en España desde 1975 hasta 1988. En su día despertó considerable interés por ser el único antipsicótico que no producía efectos secundarios de tipo extrapiramidal, pero poco después de su comercialización, se describieron algunos casos de alteraciones hematólogicas (agranulocitosis) asociados al tratamiento. Como consecuencia se retiró del mercado, y en 1988 se suspendió definitivamente su comercialización en nuestro país.

Sin embargo, este principio activo demostró tener eficacia en cuadros de esquizofrenia resistentes a los antipsicóticos usuales y se decidió reintroducirlo en el mercado, tomando las medidas necesarias para minimizar el riesgo de **agranulocitosis**, efecto secundario grave que presenta una serie de características que hacen necesaria la adopción de medidas de seguridad:

- Es reversible si se detecta a tiempo
- Es detectable mediante análisis periódicos
- En el 80% de los casos se producen en las primeras 18 semanas del tratamiento.

Así, a fecha de hoy, LEPONEX® está indicado en pacientes con esquizofrenia refractaria a neurolepticos clásicos, bien por respuesta inadecuada o por intolerancia. Igualmente, LEPONEX® está también indicado en trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos en que haya fallado el tratamiento estándar.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios estableció la siguiente reglamentación específica para la prescripción, dispensación y utilización de LEPONEX®, a través de la circular nº 10/93:

1. MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO

El material de acondicionamiento de LEPONEX® se registró según lo establecido en la Orden Ministerial de 13 de Mayo de 1985 "sobre medicamentos sometidos a especial control médico en su prescripción y utilización". Así pues, constará de forma destacada:

a) En el cartón: La leyenda "**Especial Control Médico**" y al lado de los símbolos que proceda, según el artículo 2.13 de la Orden de 15 de Julio de 1982, las siglas "ECM".

b) En el prospecto: En su encabezamiento, e inmediatamente después de la denominación, el epígrafe y leyenda siguientes: "**Especialidad de especial control médico/ECM**"

Las normas básicas de seguridad para la administración de LEPONEX son:

- Utilizarlo sólo en pacientes que no responden o no toleran adecuadamente un tratamiento convencional
- Asegurarse de que realizan en todos los casos los análisis hematológicos necesarios para detectar precozmente el cuadro. El control analítico consiste en un recuento de leucocitos, que se efectuará semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento (periodo de mayor riesgo) y mensualmente después.

2. PRESCRIPCIÓN

La prescripción de LEPONEX® únicamente podrán realizarla los médicos psiquiatras.

3. MEDIDAS DE CONTROL PARA LA ADMINISTRACIÓN DE LEPONEX®

Antes de iniciar el tratamiento con LEPONEX®, se realizarán recuento y fórmula leucocitarias, para asegurar que solamente reciben el fármaco los pacientes con valores normales de leucocitos (recuento leucocitario -3500/mm³ (3,5x10⁹/L), y recuento absoluto de neutrófilos, -2000/mm³ (2,0x10⁹/L).

Después del inicio del tratamiento con LEPONEX® se efectuará un recuento leucocitario semanalmente, durante las 18 primeras semanas.

A continuación se realizará el recuento leucocitario al menos una vez al mes durante el tiempo que el paciente esté tomando el medicamento.

Si se interrumpe la medicación con LEPONEX® debido a la detección de una granulocitopenia, se seguirán realizando los controles hemáticos hasta la normalización de los parámetros sanguíneos (recuento y fórmula leucocitaria)

S U M A R I O

► DISPENSACIÓN DE LEPONEX®.
pag. 1

► AUMENTO DE PESO Y AMENORREA POR ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS.
pag. 3

4. PROGRAMA DE SEGUIMIENTO DE LEPONEX®

Dentro de las funciones del Servicio de Farmacovigilancia del Ministerio de Sanidad y Consumo, se ha desarrollado un programa de seguimiento para la correcta utilización de LEPONEX®.

En este sentido:

Los médicos prescriptores cumplimentarán y conservarán, para cada paciente tratado una ficha de seguimiento ajustada a las características de LEPONEX®. Así mismo, deberán enviar con la periodicidad y de la forma que se determine, las fichas de seguimiento mencionadas al Servicio de Farmacovigilancia.

El primer médico prescriptor de LEPONEX®, junto con la receta médica entregará al paciente una cartilla (figura 1) que deberá llevar siempre a la consulta, donde se anotará la fecha de realización de los controles hemáticos, dosis a administrar, recuento leucocitario y firma del médico.

5. DISPENSACIÓN

La dispensación la realizará el farmacéutico en las Oficinas de Farmacia o Servicios de Farmacia de Centros Hospitalarios u otras Instituciones Sanitarias,

quien deberá exigir al paciente, además de la receta médica correspondiente, la cartilla debidamente cumplimentada por el médico. En caso de observar que no se han realizado los controles hemáticos que le corresponden en ese periodo, contactará con el médico para corregir la anomalía; si esto no fuese posible lo comunicará al Servicio de Farmacovigilancia a través del Colegio de Farmacéuticos.

La dispensación de LEPONEX® será anotada en el libro recetario.

El farmacéutico dispensador enviará a los servicios periféricos que correspondan al Ministerio de Sanidad y Consumo, una declaración de las dispensaciones efectuadas de LEPONEX® en el mes precedente.

Si bien el visado de inspección sería necesario por tratarse de un medicamento de especial control médico, el Servicio de Inspección de nuestra Comunidad consideró que las medidas de control para este medicamento eran suficientes, por lo que en la Comunidad Foral de Navarra las recetas de LEPONEX® no necesitan visado de inspección para su dispensación.

A la comercialización de Clozapina le siguió la de otros antipsicóticos de los llamados atípicos (o de segunda generación), que presentaban una serie de ventajas tanto relativas al perfil de seguridad como de eficacia respecto a los llamados antipsicóticos típicos o de primera generación. No obstante, los estudios realizados hasta la fecha cuestionan esta mejora de eficacia, y ponen de manifiesto que existe una gran variabilidad en los perfiles de efectos adversos en función de la dosis administrada, etc. De hecho, un artículo publicado recientemente en "The Lancet" propone abandonar la clasificación actual de los antipsicóticos, debido a las importantes diferencias individuales entre los distintos principios activos.

A continuación, a modo de ejemplo, reproducimos una breve revisión elaborada con motivo de la intervención recibida en el CIM perteneciente al Programa de Consulta Farmacéutica y Dispensación Activa sobre aumento de peso y amenorrea producidos por antipsicóticos atípicos.

AUMENTO DE PESO Y AMENORREA POR ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Los antipsicóticos, fármacos utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia, constituyen un grupo de medicamentos de naturaleza química muy heterogénea pero con un mecanismo de acción común, basado en el bloqueo de los receptores dopaminérgicos cerebrales D2. Dicho bloqueo, al ser ejercido sobre las distintas vías dopaminérgicas cerebrales, es responsable de:

- La acción antipsicótica, a nivel mesolímbico.
- El síndrome extrapiramidal (parkinsonismo, distonía aguda, acatisia), a nivel nigroestriado.
- La hiperprolactinemia, a nivel tuberoinfundibular.
- Las náuseas y vómitos, a nivel bulbar, en la zona gatillo.

Durante muchos años se pensó que dicho bloqueo D2 era el responsable único de la acción terapéutica y de los síntomas extrapiramidales de los antipsicóticos. Sin embargo, la existencia de algunos hechos que no encajaban en la hipótesis exclusivamente dopaminérgica del mecanismo de la esquizofrenia, llevaron a pensar que debía haber al menos un segundo componente en el que era posible influir a través del bloqueo serotoninérgico. Esta circunstancia es la que ha llevado a la **clasificación de los antipsicóticos en clásicos y atípicos** o de segunda generación. Para que un antipsicótico sea considerado atípico debe reunir varias condiciones, entre ellas el bloqueo simultáneo de varios tipos de receptores, o su capacidad de producir **efectos extrapiramidales mínimos o nulos**.

De momento, los antipsicóticos atípicos disponibles en el mercado son clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, aripiprazol, paliperidona,

sertindol. Amisulprida ocuparía un lugar intermedio entre los antipsicóticos clásicos y los atípicos.¹

Aunque la principal ventaja clínica de estos fármacos es su menor capacidad para producir efectos extrapiramidales, todos presentan efectos secundarios, cuya incidencia e intensidad varía de unos a otros. Así, aunque a priori sus características los presenten como de elección en el tratamiento de la esquizofrenia, es preciso **valorar individualmente la tolerabilidad o la presencia de efectos adversos importantes, como el aumento de peso**.

• **El aumento de peso** está asociado a la **mayoría de los antipsicóticos atípicos**. En tratamientos a corto plazo, el mayor riesgo de aparición de este efecto adverso corresponde a clozapina, y le siguen en orden descendente olanzapina > quetiapina > risperidona > amisulprida > aripiprazol > ziprasidona, generando aumentos de peso que oscilan entre 1 y 6 kg en un año de tratamiento. A más largo plazo, sólo clozapina y ziprasidona mantienen su puesto en los extremos, mientras que la asociación en los demás casos es menos clara.

Es un hecho que el sobrepeso y la obesidad son causa de una reducción de la esperanza de vida estimada en 6-13 años respecto a la población con normopeso, como consecuencia de su asociación con el desarrollo de resistencia a la insulina, hipertensión, diabetes, y un notable descenso en la calidad de vida de los afectados. La **prevalencia de sobrepeso y obesidad en pacientes con esquizofrenia es mayor** que en población mentalmente sana, lo que **agudiza el problema y complica la toma de decisiones terapéuticas**.

Además, y muy especialmente en mujeres, la percepción de la reducción en su calidad de vida asociada al aumento de peso es muy importante y, en consecuencia, es lógico pensar en un notable **incremento del riesgo de incumplimiento**.

Como estrategias para el manejo de este problema se han propuesto medidas higiénico-dietéticas (intervenciones nutricionales, programas de ejercicio físico) para prevenir el sobrepeso y los problemas metabólicos asociados, mientras que cuando éstos ya se han producido sería conveniente el **cambio a otro antipsicótico (ziprasidona, aripiprazol)**.²

• **La hiperprolactinemia** es un efecto común a cualquier fármaco que afecte al sistema dopaminérgico hipotálamo-hipófisis. Los antipsicóticos ejercen un bloqueo sobre los receptores D2 de las células lactotrofas de la hipófisis anterior, responsables de la secreción de prolactina. Puesto que la dopamina es el principal inhibidor de la secreción, el bloqueo de sus receptores D2 impide dicha acción inhibitoria, siendo el resultado un **aumento de los niveles de prolactina**. Los efectos clínicos de la hiperprolactinemia en mujeres incluyen las alteraciones menstruales (ciclos escasos o nulos), o la infertilidad. En general, los antipsicóticos atípicos producen menor incremento de prolactina que los clásicos, y **los que más se asocian a este efecto son amisulprida y risperidona**.

Como estrategia en el manejo de la hiperprolactinemia asociada a antipsicóticos, se recomienda que antes de instaurar la terapia antipsicótica en mujeres en edad fértil, se interrogue sobre la **presencia de menorragias, amenorrea** etc, con objeto de distinguir el posible efecto adverso de la nueva

Cartilla de utilización y seguimiento del tratamiento con LEPONEX®

Código de identificación

Nombre

Nº de Historia

Centro de Consulta

Médico Especialista

Fecha de Inicio de Tratamiento

Otros Datos de Interés

Llevar siempre a consulta

FIGURA 1

Mª Pilar Ardanaz Mansoa

BIBLIOGRAFÍA

- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid: Departamento Técnico; 2008.
- Circular 10/93 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios sobre Reglamentación específica para la prescripción, dispensación y utilización de LEPONEX®.
- LEPONEX® Ficha Técnica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Fecha de acceso febrero 2009]. Disponible en <http://www.agemed.es>
- Pérez Sáez S, Maroto Pérez C, Simón Cabodevilla A, Bobadilla Casado MJ, González Ginés R, Palacián Alcaraz C, Lamesó, Belmonte MJ. Dispensación de LEPONEX®. Práctica Farmacéutica. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid 2006; 2: 12-13.