

# Psicofármacos y neurofármacos de alto costo

## **Jorge Enrique Machado Alba**

Médico, Especialista en Epidemiología, Director Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Profesor Titular Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira. Departamento de Farmacoepidemiología Audifarma S.A.

## **Juan Carlos Moncada Escobar.**

Médico, Especialista en Auditoría en Salud y Gerencia de la Calidad. Director Departamento de Farmacoepidemiología Audifarma S.A.

## **Resumen**

---

En la actualidad se ha reconocido el verdadero valor de los trastornos de salud mental como importantes problemas de salud pública siendo las más prevalentes las psicosis no afectivas (1% de la población), depresión mayor (4,9%) y abuso o dependencia del alcohol (5,7 %). Algunos cálculos estiman que para el año 2010 habrá 176 millones de personas en las Américas con problemas mentales. La mayoría de los pacientes no han sido diagnosticados ni han recibido tratamiento general o especializado. En los últimos años se han diseñado nuevos tratamiento para algunos de los trastornos del Sistema Nervioso Central que han ofrecido mejorías significativas en la efectividad de la terapia y en la seguridad y tolerabilidad con menores efectos indeseables que han mejorado la calidad de vida de quienes los necesitan. Se revisarán algunos nuevos medicamentos (venlafaxina, quetiapina, topiramato y riluzole) que han aportado un importante valor terapéutico en trastornos como la depresión, las psicosis, los trastornos convulsivos y la esclerosis lateral amiotrófica.

**Palabras clave:** Salud mental, calidad de vida, antipsicóticos, antidepresivos, anticonvulsivos. (Fuente: DeCS, Bireme)

## **Abstract**

---

At the present time the true value of the disorders of mental health like important problems of public health has been recognized, being the most common: non affective psychoses (1% of the population), greater depression (4.9%) and abuse or dependency of the alcohol (5.7%). Some calculations consider that for year 2010 there will be 176 million people in the Americas with mental disorders. Most of the patients have not been diagnosed nor have they received general or specialized treatment. In the last years have they designed treatment for some of the disorders of the Central System Nervous that have offered significant improvements in the effectiveness of the therapy and in the security and tolerability with smaller undesirable effects, than they have improved the quality of life those who needs them. Some new medicines will be reviewed

*(venlafaxine, quetiapine, topiramate and riluzole) that have contributed an important therapeutic value in problems like the depression, the convulsive disorders, psychoses and the amyotrophic lateral sclerosis.*

**Key words:** Mental Health, Quality of Life, Antipsychotic Agents, Antidepressive Agents, Anticonvulsants (Fuente: DeCS, Bireme)

**Recibido para publicación:** 08-10-2007

**Aceptado para publicación:** 09-11-2007

## Introducción

Los problemas de salud mental, ocultos o subvalorados por años, han cobrado especial protagonismo en la actualidad. Pese a que las autoridades de salud saben y reconocen que los trastornos mentales, sumado al abuso de sustancias constituyen serios e importantes problemas de salud pública, varias investigaciones recientes sobre su prevalencia, repercusiones y costos, demuestran que se ha subestimado su magnitud. Existen cálculos que estiman que el número de personas con problemas mentales en las Américas aumentará de 114 millones en 1990 a 176 millones en 2010. Hacia el año 2000, ya se estimaba que representaban el 24 % de la carga de enfermedades de la región, siendo la depresión el principal componente de esa carga (1).

Una reciente investigación que recogió datos de todos los países del continente americano reveló que las psicosis no afectivas (entre ellas la esquizofrenia) tuvieron una prevalencia media estimada en el año 2004 de 1,0%, la depresión mayor, de 4,9% y el abuso o la dependencia del alcohol de 5,7%. Además, encontró que más de la tercera parte de las personas afectadas por psicosis no afectivas, más de la mitad de aquellos con trastornos de ansiedad y cerca de tres cuartas partes de los que abusaban o dependían del alcohol no habían recibido tratamiento alguno, sea en un servicio de tipo general o uno especializado. Todo lo anterior demuestra que la brecha actual en el tratamiento de los trastornos mentales en América Latina y el Caribe sigue siendo abrumadora, acentuada por la transición epidemiológica y los cambios en la composición poblacional que está ocurriendo (2).

En Colombia existe un manual de medicamentos para las personas afiliadas al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSS) que contiene un importante número de psicofármacos. En el mundo existe un rápido y creciente desarrollo de estos medicamentos que ofrecen nuevas perspectivas de tratamiento, curación y mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes, los cuales aún no están disponibles para su utilización por parte de los aseguradores, razón por la cual para acceder a los otros medicamentos, los prescriptores deben hacer solicitudes especiales a través de mecanismos establecidos por las instituciones prestadoras de servicios de salud, denominados Comités Técnico Científicos (CTC) donde el médico tratante hace la sustentación de la necesidad de un medicamento por fuera del listado POS (3), los pacientes también tienen el mecanismo o herramienta legal (tutela) para solicitar el estudio que le permita el acceso a un medicamento por fuera del listado.

Se hará una revisión de 4 medicamentos de uso en trastornos del sistema nervioso central que han mostrado avances y un importante valor terapéutico en la lucha contra algunos de estos padecimientos. Se incluye venlafaxina, quetiapina, topiramato y riluzole.

**VENLAFAXINA** (Código ATC: N06AX16, en cápsulas y cápsulas de liberación sostenida con 37.5, 50, 75 y 150 mg) es un nuevo antidepressivo indicado en el tratamiento de todos los tipos de depresión, incluyendo la depresión con ansiedad asociada a la misma (4). Su mecanismo de acción está relacionado con que es un potente y activo inhibidor de la recaptación de aminas en la neurona presináptica y, a diferencia de la fluoxetina y sertralina, además de inhibir la recaptación de serotonina (5-hidroxitriptamina) actúa sobre la de noradrenalina y dopamina. Carece de efectos sobre receptores muscarínicos, histaminérgicos o alfaadrenérgicos (5).

Debe usarse con precaución en sujetos que requieren un grado de reflejos y alerta, o manejan maquinarias o vehículos. En sujetos hipertensos deberá emplearse con precaución y control tensional periódico. Se ha reportado un agravamiento de la depresión, ideación suicida y potencialidad de suicidio en pacientes de cualquier edad que se encuentran bajo tratamiento con medicación antidepressiva. Está contraindicada en embarazo y lactancia. Las reacciones adversas más importantes son somnolencia, discinesias, náuseas, xerostomía, constipación, anorexia, alteraciones en la eyaculación y disminución de libido, fatiga, diaforesis, hipertensión, taquicardia, precordialgia, hipotensión postural, ansiedad, sueños anormales, agitación, depresión, confusión, retención urinaria, tremor, hipertonia, parestesias, visión borrosa (5).

**Evidencias de respuesta:** Se ha comparado en el tratamiento para desorden depresivo mayor y desorden de ansiedad generalizada con antidepressivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) encontrándose que venlafaxina tiene una mejor relación costo efectividad (6), mejorando no solo los síntomas, sino que está asociado con alcance de plena

actividad, mayor número de días libre de depresión, días productivos y días con mejor calidad (7)

**Otros usos en investigación:** En una revisión sistemática se mostró su eficacia en el tratamiento de desorden obsesivo compulsivo (DOC), mostrando que es tan efectivo como los ISRS, y podrían ser preferidos en algunas formas resistentes a tratamiento (8). También se ha convertido en una alternativa mejor tolerada que estimulantes amfetamínicos para el tratamiento de la narcolepsia (9), se ha encontrado que reduce los fogajes en pacientes en menopausia o con historia de cáncer mamario entre 19 y 60% (10) y existen evidencias de actividad limitada en el tratamiento del dolor neuropático siendo menos efectivo que antidepressivos tricíclicos y gabapentin (11).

En una base de datos de alrededor de 3,8 millones de usuarios afiliados al SGSSS en diferentes ciudades del país se encontraron 22 pacientes en tratamiento con venlafaxina y el costo mensual promedio fue de 452.422 pesos para cada uno (fuente: Departamento Farmacoepidemiología Audifarma S.A.).

**QUETIAPINA** (Código ATC: N05AH04, en tabletas de 25, 100 y 200 mg) es un antipsicótico de reciente aparición aprobado para la utilización en Colombia del tratamiento de la esquizofrenia (4). El mecanismo de acción no está suficientemente explicado; se une con gran afinidad por los receptores serotoninérgicos tipo 2 (5-HT<sub>2</sub>), con afinidad moderada por los receptores de dopamina tipo 2 (D<sub>2</sub>), alfa-1 adrenérgicos, alfa-2 adrenérgicos e histaminérgicos 1. Antagoniza muy débilmente a los receptores dopaminérgicos tipo 1 (D<sub>1</sub>) y a los receptores de serotonina tipo 1A (5-HT<sub>1A</sub>). Como el efecto no es permanente sobre los receptores D<sub>2</sub>, esto podría explicar el suficiente efecto antipsicótico con menos efectos indeseables que los antipsicóticos típicos (12).

Debe administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, debido a que puede provocar hipotensión ortostática (especialmente durante los primeros días de tratamiento), igualmente en pacientes epilépticos. En caso de presentarse manifestaciones de síndrome neuroléptico maligno o de discinesia tardía, el tratamiento debe suspenderse de inmediato. Se requiere evaluación oftalmológica periódica durante el tratamiento. Esta contraindicada en embarazo y lactancia (5). Las reacciones adversas más importantes son somnolencia, ganancia de peso, hipotensión postural, taquicardia, discinesias, dolor abdominal, constipación, xerostomía, leucopenia, disartrias, fatiga, rinitis, disnea, diaforesis, diabetes secundaria e hiperglicemia, hiperlipidemia, hipotiroidismo, parkinsonismo, prolongación QT (5, 13).

**Evidencias de respuesta:** Ni la quetiapina, ni los nuevos antipsicóticos ofrecen ventajas de efectividad terapéutica al compararlos con clozapina en esquizofrenia (13) y un metaanálisis estableció que la eficacia de los antipsicóticos típicos y atípicos es comparable en el tratamiento de demencias (14).

**Otros usos en investigación:** Se ha encontrado eficacia superior a placebo y similar entre quetiapina, risperidona y olanzapina en el tratamiento de la fase maníaca de la enfermedad bipolar (15). Dados los problemas que se presentan con el litio, se ha encontrado que los antipsicóticos atípicos (incluido quetiapina) como terapia adyuvante de los pacientes con trastorno bipolar muestran adecuada eficacia y se puede hacer un mantenimiento por largo tiempo (16).

En una base de datos de alrededor de 3,8 millones de usuarios afiliados al SGSSS en diferentes ciudades del país se encontraron 32 pacientes en tratamiento con quetiapina y el costo mensual promedio fue de 626.110 pesos para cada uno (fuente: Departamento Farmacoepidemiología Audifarma S.A.).

**TOPIRAMATO** (Código ATC: N03AX11, en cápsulas dispersables de 15, 50 y 100 mg y cápsulas con microgránulos con 25 mg), es un anticonvulsivante indicado en el país como monoterapia para adultos y niños (2 años en adelante) con crisis epilépticas parciales o en crisis tónico clónicas generalizadas y tratamiento coadyuvante en crisis asociada con el síndrome Lennox Gastaut (4). El mecanismo de acción antiepiléptico no se encuentra clarificado. El topiramato potenciaría las corrientes de cloro mediadas por GABA, inhibiría la liberación de aminoácidos excitatorios, y antagonizaría los receptores de AMP y ácido kaínico, a la vez que bloquearía los canales del sodio voltaje-dependientes. Además se comporta como inhibidor de la anhidrasa carbónica (17).

Debe utilizarse con precaución en pacientes con desórdenes del comportamiento, demencia u otros defectos cognitivos o con antecedentes de urolitiasis, y evitar la administración durante el embarazo y la lactancia. Debe ser retirado el tratamiento en forma gradual para minimizar la posibilidad de un aumento de la frecuencia convulsiva. Las reacciones adversas más importantes son anorexia, discinesia, ataxia, somnolencia, enlentecimiento psicomotor, dificultades de memoria y lenguaje, confusión, depresión, parestesias, tremor, nistagmus, diplopía, infecciones respiratorias altas, dolor precordial, edema, fogajes, mialgias, nefrolitiasis, bloqueo AV, depresión médula ósea, delirio, encefalopatía, falla hepática, reacción maníaca, neuropatía, pancreatitis, reacción paranoide, psicosis, fotosensibilidad, conducta suicida y puede precipitar glaucoma de ángulo cerrado (5, 17).

**Evidencias de respuesta:** Ha demostrado ser bastante útil en el tratamiento de epilepsia mioclónica juvenil con beneficios especiales en aquellos pacientes con pobre respuesta al valproato (18). Aún no está completamente claro cuales específicos síndromes epilépticos se ven más beneficiados con topiramato con respecto a otros antiepilépticos (17). En

convulsiones tónico-clónicas generalizadas a dosis de 100-200 mg día ha demostrado ser tan efectiva como carbamazepina o valproato (19).

**Otros usos en investigación:** Apesar de no ser autorizado por FDA, recientes estudios muestran al topiramato útil en el tratamiento de la dependencia al alcohol, incrementando las tasas de abstinencia y reduciendo su ingesta (20), y en el tratamiento de la adicción a la cocaína (21). Se ha documentado su eficacia en el tratamiento del síndrome de Prader-Willi (desorden hipotalámico con conductas compulsivas y anormalidades motoras) (22). Varios ensayos clínicos lo mostraron significativamente efectivo para prevenir la migraña, reduciendo los episodios y con un perfil de tolerabilidad satisfactorio (23). Existe controversia en la utilidad del topiramato como coadyuvante del tratamiento del trastorno bipolar. Parece promisorio, pero faltan evidencias de su efectividad en la etapa aguda de la manía (24). Se viene estudiando debido a la anorexia que ocasiona, como terapia para la reducción de peso y por su papel en la inhibición de anhidrasa carbónica en el tratamiento de pseudotumor cerebri (25).

En una base de datos de alrededor de 3,8 millones de usuarios afiliados al SGSSS en diferentes ciudades del país se encontraron 120 pacientes en tratamiento con topiramato y el costo mensual promedio estuvo en el rango de 425.632 hasta 988.437 pesos para cada uno, según la concentración del medicamento (fuente: Departamento Farmacoepidemiología Audifarma S.A.).

**RILUZOLE** (Código ATC: N07XX02, en tabletas de 50 mg), es un reciente medicamento aprobado en Colombia como Coadyuvante en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (4). Se desconoce su modo de acción. Sus propiedades farmacológicas incluyen: 1) un efecto inhibitorio sobre la liberación de glutamato, 2) inactivación de los canales del sodio voltaje-dependientes, 3) habilidad para interferir con eventos intracelulares posteriores a la ligadura del transmisor en los receptores aminoácidos excitatorios. También es neuroprotector en varios modelos experimentales in vivo de daño neuronal en los que se sabe que están implicados mecanismos excitotóxicos (5).

Debe usarse con precaución en pacientes con evidencia actual o antecedentes de función hepática anormal. Debe advertirse a los pacientes sobre la necesidad de informar a sus médicos sobre cualquier enfermedad febril, para controlar los recuentos de glóbulos blancos. Las reacciones adversas más importantes son debilidad, disminución de la función pulmonar, hipertensión, taquicardia, hipotensión ortostática, edema, discinesias, somnolencia, depresión, vértigo, tremor, alopecia, diarrea, anorexia, estomatitis, rinitis, tos, elevación de enzimas hepáticas (26).

**Evidencias de respuesta:** La administración de 100 mg al día de riluzole prolonga la sobrevida en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) en un promedio de 3,07 años, contra 2,25 años en aquellos que no lo recibían (27), sin embargo los beneficios parecen ser modestos y el medicamento es muy costoso. Un meta análisis mostró que la sobrevida a un año es de 66% contra 57% de placebo, reduciendo además la necesidad de traqueostomía. Se estima que puede prolongar la sobrevida de estos pacientes en tan solo 2 meses (28).

**Otros usos en investigación:** actualmente se investiga el uso de las propiedades neuroprotectoras del riluzole en asocio con otros medicamentos (metilprednisolona, minociclina) en el tratamiento de la injuria aguda traumática de la médula espinal (29). El Riluzole ha demostrado efectividad en el manejo del desorden obsesivo compulsivo resistentes a otros tratamientos (30). Se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la depresión y la ansiedad (31), incluso en la depresión resistente al tratamiento (32). Algunos ensayos clínicos recomiendan

el uso de riluzole, olanzapina y amantadina para el tratamiento de la Corea de Huntington (33).

En una base de datos de alrededor de 3,8 millones de usuarios afiliados al SGSSS en diferentes ciudades del país se encontraron 20 pacientes en tratamiento con riluzole y el costo mensual promedio fue de 2.259.548 pesos para cada uno (fuente: Departamento Farmacoepidemiología Audifarma S.A.).

## Referencias bibliográficas

- 1- Roses M. La salud mental: una prioridad de salud pública en las Américas. *Rev Panam Salud Pública*. 2005;18:223-5
- 2- Kohn R, Levav I, Caldas de Almeida J, Vicente B, Andrade L, Caraveo-Anduaga J, et al. Mental disorders in Latin America and the Caribbean: a public health priority. *Panam Salud Publica*. 2005; 18:229-40.
- 3- Ministerio de Salud de Colombia. Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud. Acuerdo 228 de 2002.
- 4- INVIMA. Actas de Comisión Revisora. Actas 03- 2004; 24- 2002; 28- 2002
- 5- Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L, Drug information Handbook, 11 Edition 2003;1437-8; 1189-90; 1376-7; 1221-2
- 6- Hang D, Wang E. Remission from depression: a review of venlafaxine clinical and economic evidence. *Pharmacoeconomics*. 2005; 23:567-81
- 7- Trivedi M, Wan G, Mallick R, Chen J, Casciano R, Geissler E, Panish J. Cost and effectiveness of venlafaxine extended-release and selective serotonin reuptake inhibitors in the acute phase of outpatient treatment for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:497-506
- 8- Dell'Osso B, Nestadt G, Allen A, Hollander E. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder: A critical review. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67:600-10
- 9- Mignot E, Nishino S. Emerging therapies in narcolepsy-cataplexy. *Sleep*. 2005; 28:754-63
- 10- Carrol D. Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause. *Am Fam Physician*. 2006; 73:457-64
- 11- Sindrup S, Otto M, Finnerup N, Jensen T. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005; 96:399-409
- 12- Horacek J, Bubenikova V, Kopecek M, Palenicek T, Dockery C, Mohr P, Hoschl C. Mechanism of action of atypical antipsychotic drugs and the neurobiology of schizophrenia. *CNS Drugs*. 2006;20:389-409
- 13- Gardner DM, Baldessarini R, Waraich P. Modern antipsychotic drugs: a critical overview. *CMAJ*. 2005;172:1703-11
- 14- Zuidema S, van Iersel M, Koopmans R, Verhey F, Olde Rikkert M. Efficacy and adverse reactions of antipsychotics for neuropsychiatric symptoms in dementia: a systematic review. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006;150:1565-73
- 15- Perlis R, Welge J, Vornik L, Hirschfeld R, Keck P. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:509-16
- 16- Vacheron M, Braitman A, Cheref S, Auffray L. Antipsychotics in bipolar disorders. *Encephale*. 2004;30:417-24
- 17- Guerrini R, Parmeggiani L. Topiramate and its clinical applications in epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2006;7:811-23
- 18- Verroti A, Manco R, di Marco G, Chiarelli F, Franzoni E. The treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2006;6:847-54
- 19- Waugh J, Goa KL. Topiramate: as monotherapy in newly diagnosed epilepsy. *CNS Drugs*. 2003;17:985-92
- 20- Williams SH. Medications for treating alcohol dependence. *Am Fam Physician*. 2005;72:1775-80
- 21- Johnson BA. Recent advances in the development of treatments for alcohol and cocaine dependence: focus on topiramate and other modulators of GABA or glutamate function. *CNS Drugs*. 2005;19:873-96
- 22- Verhoeven WM, Tuinier S. Prader-Willi syndrome: atypical psychoses and motor dysfunctions. *Int Rev Neurobiol*. 2006;72:119-30
- 23- Bussone G, Usai S, D'Amico D. Topiramate in migraine prophylaxis: data from a pooled analysis and open-label extension study. *Neurol Sci*. 2006;27:S159-63
- 24- Evins AE. Efficacy of newer anticonvulsant medications in bipolar spectrum mood disorders. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:S9-14
- 25- Alore P, Jay W, Macken M. Topiramate, pseudotumor cerebri, weight-loss and glaucoma: an ophthalmologic perspective. *Semin Ophthalmol*. 2006;21:15-7
- 26- Siniscalchi A. Tolerability of riluzole: a review of the literature. *Clin Ter*. 2004;155:25-8
- 27- Mitchell DJ, O'Brien MR, Joshi M. Audit of outcomes in motor neuron disease (MND) patients treated with riluzole. *Amyotroph Lateral Scler*. 2006;7:67-71
- 28- Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Amyotroph Lateral Scler* 2003;4:191-206
- 29- Baptiste DC, Fehlings MG. Pharmacological approaches to repair the injured spinal cord. *J Neurotrauma*. 2006;23:318-34
- 30- Pittenger C, Krystal JH, Coric V. Glutamate-modulating drugs as novel pharmacotherapeutic agents in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *NeuroRx*. 2006;3:69-81
- 31- Kugaya A, Sanacora G. Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. *CNS Spectr*. 2005;10:808-19
- 32- Mathew SJ, Keegan K, Smith L. Glutamate modulators as novel interventions for mood disorders. *Rev Bras Psiquiatr*. 2005;27:243-8
- 33- Bonelli RM, Wenning GK, Kapfhammer HP. Huntington's disease: present treatments and future therapeutic modalities. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004; 19:51-62.