



## “Uso no autorizado de Psicofármacos”

**Juan Medrano Albéniz**

Servicio de Salud Mental de Álava

**Luis Pacheco Yáñez**

CSM Bombero Etxaniz, Bilbao

*Índice:*

### **I.- Introducción**

### **II.- El uso no autorizado en la práctica clínica**

Fichas técnicas: El caso de los antipsicóticos

Fichas técnicas y reguladores del humor: el caso del Valproico

Fichas técnicas: Hipnóticos para dar o quitar el sueño

### **III.- Uso autorizado, uso racional... y buen uso**

### **IV.- Bibliografía**

## **I. INTRODUCCIÓN**

En una asistencia sanitaria y psiquiátrica tan farmacologizada como la que caracteriza a nuestro momento histórico, el uso de fármacos en indicaciones no autorizadas (*off label*, en inglés) puede resultar controvertido, a pesar de ser una práctica muy común en todos los países. Hasta un 56% de los pacientes con cáncer han recibido medicamentos en indicaciones no autorizadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense, mientras que un 33% de todos los tratamientos oncológicos son *off-label* (1). En el tratamiento de la infección VIH, hasta un 81% de los pacientes han recibido al menos un fármaco sin indicación autorizada (2). En la atención pediátrica, una vasta mayoría de los pacientes (en torno al 80-90%) reciben en algún momento medicamentos *off-label* (3). En el ámbito específicamente psiquiátrico, un reciente estudio canadiense pone en evidencia el generoso uso de antipsicóticos atípicos en niños en indicaciones no autorizadas que incluyen la agresividad, la baja tolerancia a la frustración y la “desregulación afectiva” (4). En Gran



Bretaña, Hodgson y Belgamwar encontraron que siguiendo criterios estrictos (superados posteriormente por nuevas indicaciones autorizadas) más del 50% de las prescripciones de antipsicóticos atípicos en un área de salud eran *off-label* (5). En nuestro país, con motivo de la introducción del visado de inspección para estos fármacos en mayores de 75 años se informó que los atípicos se empleaban fuera de indicación en un 40% de los casos y recientemente un multicéntrico de Montejo y colaboradores encontró un uso «fuera de indicación» de antipsicóticos del 32,8 %, similar en los clásicos y en los atípicos, y que tiene lugar en especial en patologías graves para las que no se cuenta con tratamientos alternativos (6). Debe hacerse notar que según un estudio norteamericano, nada menos que el 96% de los tratamientos *off-label* en Psiquiatría tiene una base científica escasa o nula (7).

La actitud ante el uso de fármacos en indicaciones no autorizadas es por lo general permisiva. En los Estados Unidos, la llamada “*practice of medicine exemption*” considera legal que los médicos puedan modificar las condiciones de uso aprobadas en la ficha o en el prospecto sin informar a la FDA u obtener su autorización (8), lo que implica que el uso en indicaciones no autorizadas no se considera experimental y puede ser racional y apropiado, siempre que se evite incurrir en contraindicaciones o en riesgos conocidos para el paciente. La *American Medical Association* (AMA) considera defendible el uso *off-label* cuando está respaldado por la evidencia científica o el criterio médico sólidos (9), e incluso defiende que las “terceras partes” cubran el gasto farmacéutico que origine (10). Nuestro país, en cambio, regula el uso no autorizado de manera que lo asimila al uso compasivo, que exige unos requisitos administrativo – sanitarios.

La literatura y la legislación distinguen diversos usos de los fármacos (11). A efectos del presente trabajo son de interés el uso legal y el uso compasivo. El **Uso Legal**, conocido también como “Uso Autorizado”, es el empleo del fármaco conforme a la indicación terapéutica para la que ha sido aprobado y aceptado por el Ministerio de Sanidad. Esta indicación o indicaciones deben figurar explícitamente en la ficha técnica o en el prospecto. Por su parte, el **Uso Compasivo es** una modalidad, en principio no “ilegal” (de ahí que se prefiera el término “Autorizado” para el anterior) pero que se aparta del uso ordinariamente admitido como legal. Puede darse con relación a dos tipos de fármacos (12):

- Productos no comercializados en ningún país, bien porque son productos en fase de investigación o bien por ser medicamentos “huérfanos” (fármacos que tienen un escaso valor comercial, a pesar de su eficacia probada).



- Productos autorizados y registrados en España o en otros países que se utilizan para indicaciones o en condiciones distintas a las registradas en el proceso de autorización.

El “Uso Compasivo” apareció en el primer Real Decreto sobre ensayos clínicos (13), y está sujeto en el momento actual al Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (14), que en su artículo 28.1 lo define como *“la utilización en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico de medicamentos en investigación, incluidas especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad considere indispensable su utilización”* . Para ello se requieren las siguientes condiciones:

- 1- El consentimiento informado del paciente o de su representante legal.
- 2- La redacción de un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento.
- 3- La conformidad del director del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento, que se entiende como un visto bueno al gasto que supondrá el medicamento.
- 4- La autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (que en el R.D. de 1993 correspondía a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios). Esta autorización se justifica por la, en principio, falta de pruebas suficientes de la eficacia de la especialidad farmacéutica en ese trastorno y por los efectos adversos que pudieran aparecer.
- 5- La comunicación por el médico responsable a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de los resultados del tratamiento, así como las sospechas de reacciones adversas que puedan ser debidas a este.

En tanto que contraposición, no ilegal, del uso autorizado, el uso compasivo o no autorizado de los medicamentos, por lo tanto, está previsto por la legislación española, pero exige unas garantías plasmadas en unos trámites que sin duda no se llevan a cabo con una asiduidad pareja al uso real fuera de indicación. Por otra parte, las características, entidad e incluso consistencia de los usos de autorizados, al menos en los psicofármacos, es muy dispar. Los productos comercializados en los últimos diez o doce años están autorizados, por lo general, en indicaciones nosológicas (trastornos o enfermedades concretas), mientras que los medicamentos más antiguos, en tanto no se revisen sus fichas técnicas, están autorizados ya sea en entidades y conceptos de límites más vagos, ya sea en síndromes, ya sea, en fin,



en grupos de enfermedades (15). Esta disociación evidencia que los nuevos fármacos han sido autorizados en una fecha en que las autoridades sanitarias españolas han adoptado el modelo, impuesto de hecho por la *Food and Drug Administration* (FDA) americana, de aprobar los fármacos para el tratamiento de enfermedades específicas. En 1962, la histórica enmienda Kefauver-Harris, reacción a la catástrofe sanitaria de la talidomida, determinó que para ser aprobados los fármacos no sólo debían demostrar su seguridad (como sucedía desde 1938), sino también su efectividad, siendo el instrumento para valorarla el ensayo clínico aleatorizado (16).

Tal vez en otras ramas de la Medicina sea más fácil determinar los límites entre patologías y por ello tenga sentido que los fármacos prueben su eficacia en enfermedades y no en síntomas, y es también posible que los medicamentos de esas especialidades sean específicos para determinados cuadros. Sin embargo, en Psiquiatría no sucede ni lo uno ni lo otro. La tradición profesional y los tratados de Psicofarmacología distinguen a menudo, entre los fármacos aprobados para una misma indicación, unos “perfiles” diferenciales incisivos o sedativos, activadores o ansiolíticos, que se adecuan más precisamente a los síntomas particulares que presenta cada paciente. La prescripción, en efecto, debe basarse no sólo en el diagnóstico, sino también en el estudio de los síntomas diana, del mismo modo que la efectividad del fármaco ha de evaluarse en función de la variación en los síntomas que se pretende atacar o corregir (17). Así pues, la terapéutica psiquiátrica, más que “nosológica”, es “sintomática”. El hallazgo aparentemente sorprendente de que muchos de los pacientes derivados a centros de salud mental sin una patología (sin un diagnóstico nosológico) identificable hayan recibido en Atención Primaria psicofármacos (18) tal vez tenga su explicación en el uso que muchos médicos, especialistas o no, hacen de los mismos para abordar ciertos síntomas (ansiedad, insomnio), independientemente de que aparezcan de forma aislada o en el marco de un trastorno psiquiátrico.

De hecho, muchos síntomas psiquiátricos son inespecíficos o transversales o, en otras palabras, están presentes en múltiples enfermedades psiquiátricas. El enfoque sintomático de la Psicofarmacología impone, por lo tanto, que determinados medicamentos deban utilizarse igualmente de forma transversal. Tal vez una depresión no bipolar con síntomas psicóticos asociados pudiera tratarse en monoterapia antidepressiva, pero en la práctica clínica no se hace así, ya que se prima una mejoría más rápida que minimice los riesgos para el paciente. Tampoco en un cuadro como el descrito se opta automáticamente por la Terapia



Electroconvulsiva, aunque podría ser un tratamiento de elección. Lo habitual, y en cierta manera lo lógico, es asociar antidepresivos y antipsicóticos. Sin embargo, la diferente naturaleza de las indicaciones autorizadas hace que el empleo de alguno de estos últimos productos se convierta en un uso no autorizado o compasivo, salvo que se incurra en la artificiosidad fraudulenta de convertir una depresión psicótica en una depresión mayor comórbida con esquizofrenia u otro trastorno psicótico. Tal y como se articula el uso autorizado, serían necesarios ensayos clínicos que demuestren que los nuevos antipsicóticos son eficaces en la depresión psicótica, y que su asociación con antidepresivos es segura para el paciente. Sin embargo, son tantas las posibilidades de combinación de síntomas de diversa estirpe (y por lo tanto, susceptibles de ser tratados con fármacos diferentes) que ofrece la realidad clínica, que si se quisiera apoyar la prescripción en los correspondientes ensayos clínicos la cantidad de estos estudios necesaria sería tan inmensa como absurda.

Por otra parte, las enfermedades definidas o categorías diagnósticas a que remiten muchas fichas técnicas evocan dos preguntas incómodas y aún insatisfactoriamente resueltas: ¿Qué es la enfermedad psiquiátrica? ¿Cómo se establecen sus variantes? La endeblez de la noción de enfermedad psiquiátrica y sus diversas especies ha sido clásicamente criticada por estar sujeta a múltiples interpretaciones, y resultar fácilmente condicionable por los presupuestos teóricos e incluso ideológicos de los profesionales. Incluso si se obvian estas dificultades, no es fácil lograr un acuerdo entre las diversas escuelas y corrientes en cuanto a los límites de los trastornos. Hace medio siglo se sostenía que para curar a un norteamericano de esquizofrenia (como la Catherine Holly de *“De repente, el último verano”*, diagnosticada de “demencia precoz”), bastaba con que cruzara el Atlántico, pues el grado de discordancia sobre el concepto a ambos lados del océano permitía presumir que en Europa recibiría otro diagnóstico.

Para solventar estos problemas, a finales de la década de los 50, algunos autores estadounidenses propugnaron que para poder emitir un diagnóstico de enfermedad mental debería cumplirse necesariamente una serie de síntomas o ítems. Dichos ítems deberían ser operativos, libres de connotaciones subjetivas o condicionamientos apriorísticos basados en posicionamientos teóricos. Sus esfuerzos se plasmaron en diferentes sistemas de criterios diagnósticos, inicialmente orientados a la investigación, como los llamados Criterios de St Louis (19) o los RDC (Research Diagnostic Criteria) (20). Tras un laborioso y no siempre ejemplar proceso desde el punto de vista científico (21), la publicación en 1980 del DSM-III



(22) de la Asociación Psiquiátrica Americana representó el salto a la clínica del nuevo sistema, lo que revolucionaría la concepción de los trastornos psiquiátricos y la idea de cómo deberían formularse los diagnósticos en la especialidad.

El DSM-III seguía un modelo categorial, según el cual existían trastornos psiquiátricos discretos, constructos imposibles de objetivar, por lo que sólo se podrían caracterizar indirectamente, a través de sus síntomas. Descartaba así el modelo dimensional, centrado en los síntomas. En términos de Goldberg (23), con el DSM-III Platón se imponía a Aristóteles. Pese a su enfoque ateuórico y su voluntad de establecer categorías revisables, en realidad el DSM-III encerraba –y lo siguen haciendo sus sucesores- connotaciones esencialistas (24), de modo que cualquiera de sus múltiples trastornos se plantea como una realidad clínica, casi corpórea. Por otra parte, el concepto de trastorno psiquiátrico en el DSM-III y en las ediciones posteriores del manual, es vago, impreciso, omnicompreensivo, y permite incorporar a la noción de enfermedad múltiples conductas y estados psicológicos:

*Síndrome o patrón comportamental o psicológico de significación clínica, que aparece asociado a un malestar (p. ej., dolor), a una discapacidad (p. ej., deterioro en una o más áreas de funcionamiento) o a un riesgo significativamente aumentado de morir o de sufrir dolor, discapacidad o pérdida de libertad. Cualquiera que sea su causa, debe considerarse como la manifestación individual de una disfunción comportamental, psicológica o biológica. Ni el comportamiento desviado (p. ej., político, religioso o sexual) ni los conflictos entre el individuo y la sociedad son trastornos mentales, a no ser que la desviación o el conflicto sean síntomas de una disfunción.*

Una consecuencia de esta concepción del trastorno mental, posiblemente poco ostensible para quienes nos acercamos a la llamada Salud Mental desde la Psiquiatría (y por lo tanto desde la Medicina), es que remite a un modelo médico, al situar el origen de la patología en una supuesta disfunción (nunca definida) en el propio individuo, y no en fuerzas, elementos o circunstancias externas a él (25).

La pretensión de delimitar en Psiquiatría categorías diagnósticas discretas, con los límites supuestamente nítidos de la sistemática taxonómica típica de la Medicina clásica tropezó con dificultades. Las categorías de una clasificación pueden ser conjuntivas o disyuntivas. En las primeras, todos sus integrantes presentan unos mismos atributos, mientras que en las segundas es posible que diferentes categorías compartan algunos

elementos o cuando menos atributos similares. En la realidad, las categorías conjuntivas son muy poco frecuentes, ya que lo habitual es que casi todos los atributos se encuentren ampliamente distribuidos en la Naturaleza. En Psiquiatría, la ansiedad y la depresión, por ejemplo, son elementos transversales a muchas variantes de trastorno psiquiátrico, por lo que todas las categorías en que estén presentes serán disyuntivas. A pesar de ello, las sucesivas ediciones del DSM establecen la existencia de trastornos caracterizados esencialmente por tan inespecíficos síntomas.

Una vez definidos los elementos o síntomas que caracterizan a una categoría, debe determinarse la fidelidad con que deben cumplirse para definir dicha categoría o, en este caso, emitir el diagnóstico. En los sistemas monotéticos todos los integrantes de sus diferentes categorías (diagnósticas) deben cumplir todas sus características (síntomas), con lo que todas las categorías (trastornos) son muy homogéneos, por ser sus integrantes similares. Por ello, una clasificación diagnóstica monotética supondría que todas las personas que reciban un determinado diagnóstico serían idénticas desde el punto de vista sintomático. En cambio, los sistemas politéticos permiten incluir en sus categorías a fenómenos (cuadros clínicos) que cumplen sólo una parte de sus elementos (síntomas) considerada a priori como significativa. Evidentemente, los integrantes (cuadros clínicos) de las categorías (diagnósticas) de un sistema politético son mucho más heterogéneos (masculino) que los de los sistemas monotéticos (26).

El DSM- III se inclinó por las reglas de decisión monotéticas, con el resultado de que muchos cuadros clínicos no cumplían con precisión los criterios de un trastorno mental determinado, y acababan etiquetados como formas “atípicas” o “no especificadas” de esa categoría diagnóstica, lo que reducía el valor nosológico del manual. La solución fue optar por el sistema politético del DSM-III-R (27) y el DSM-IV (28) a costa, lógicamente, de convertir la mayor parte de las categorías diagnósticas en grupos heterogéneos, en ocasiones de dudosa validez. El sistema politético –y por ello, laxo- de las ediciones ulteriores del DSM no ha podido evitar la proliferación de categorías o diagnósticos. En contraposición con los 180 trastornos mentales recogidos en el DSM-II de 1968, incrementados hasta los 265 en el DSM-III, el DSM-III-R incluía en 1987 nada menos que 292 categorías diagnósticas que siete años después, en el DSM-IV, ascendían a más de 350 (21, 29).

Aunque el DSM no responde satisfactoriamente a las necesidades que debe atender, se mantiene la ilusión de que sus trastornos son válidos y claramente definidos. Los



límites de las categorías siguen siendo rígidos, por lo que la concurrencia de elementos o síntomas englobables en categorías diferentes es mucho más que una posibilidad teórica. Se abre así la puerta a una multiplicidad de combinaciones de diagnósticos que se plasma en el creciente interés en la clínica y la investigación por la inagotable comorbilidad que permiten las categorías de los DSM. Comorbilidad que, por otra parte, permite que fenómenos con parentesco fenomenológico o bioquímico se atomicen en diferentes trastornos, como sucede con los diversos síndromes ansiosos. Como reacción a este intento de poner puertas al campo clínico se ha erigido el concepto de “espectro” como un reconocimiento de agrupaciones de cuadros emparentados. Se habla así de espectro ansioso, espectro autista, espectro afectivo, espectro bipolar, espectro de déficit de atención, espectro esquizofrénico, etc...

La comorbilidad es particularmente forzada cuando coinciden depresión y ansiedad. En el DSM-IV, la primera aparece básicamente en la categoría de depresión mayor, un concepto vago y heterogéneo, mientras que la segunda está atomizada en múltiples trastornos (fobia, angustia, ansiedad generalizada, estrés postraumático, ansiedad social, TOC...), pero como viene sucediendo ya desde el DSM-III, se descarta que ambas puedan presentarse conjuntamente, como una entidad nosológica única (la *cotimia* de Tyrer) (30), a pesar de que es esto precisamente lo más habitual en la clínica. La escisión del síndrome ansioso - depresivo resulta menos comprensible si se tiene en cuenta la existencia en el DSM-IV de una categoría de trastorno adaptativo que prevé la presentación conjunta de ambos elementos (31).

Así pues, el sistema diagnóstico operativo más en boga en el momento actual dista mucho de ser una herramienta fiable. Como señala Guimón (32), a lo más que se puede llegar es al reconocimiento de que en Psiquiatría sólo se ha llegado a detectar síntomas que covarían, y que aunque pueden verse a veces validados por la clínica en forma de síndromes, se derivan de factores causales muy dispares. Cabe preguntarse por ello a qué se debe el innegable éxito internacional del DSM desde 1980.

Al margen de las condiciones particulares de la Psiquiatría norteamericana en el último cuarto de siglo, algunos factores externos han robustecido el modelo. Por una parte, las compañías de seguros (y el modelo de asistencia pública europeo) necesitan un sistema que describa diferentes trastornos susceptibles de atención psiquiátrica (y de pago a los profesionales por parte de la compañía o el estado). Por otra parte, la categorización de los



trastornos psiquiátricos facilita el estudio de los fármacos en una época en la que deben demostrar su efectividad en enfermedades concretas mediante ensayos clínicos aleatorizados (21). Como señalan Shorter y Tyrer (33), la industria farmacéutica se adapta al modelo categorial, lo que entraña demostrar la eficacia y seguridad de los fármacos no en síntomas, sino en enfermedades. La inespecificidad de síntomas, como la depresión, la ansiedad, o la psicosis, a la que nos hemos referido ya, y las puertas al campo de las categorías disyuntivas de la politética nosología actual hacen que un determinado producto pueda ser útil en múltiples “trastornos”. En el lenguaje de la regulación farmacológica, será oportuno por lo tanto, llevar a cabo ensayos clínicos de cada producto en el mayor número posible de indicaciones terapéuticas, con el objetivo de recibir varias autorizaciones. De esta manera, una misma molécula puede ser *ensayada* simultáneamente en varios multicéntricos cada uno de los cuales aspira a demostrar su efectividad en diversos trastornos con un eje común, como la ansiedad o la depresión. Esta política, favorecida por la atomización nosológica de la Psiquiatría actual, multiplica los ensayos clínicos, aumenta los costes y se traduce en un menor interés por abrir nuevas vías de investigación psicofarmacológica. Paradójicamente, la proliferación de este tipo de estudios no ha conseguido demostración satisfactoria de seguridad o efectividad de los fármacos. De hecho, los ensayos postcomercialización demuestran con frecuencia fallos de seguridad que no pudieron apreciarse en los ensayos preclínicos. En los EEUU, y en la esfera internacional, esta circunstancia ha levantado críticas a la labor de la FDA, de la que se dice que debido a la presión de los fabricantes y a la limitación de tiempo es literalmente incapaz de revisar con la debida profundidad la documentación de los nuevos fármacos (34-36).

## II EL USO NO AUTORIZADO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La prescripción de medicamentos se realiza en un marco en el que va cobrando una creciente importancia el uso racional de los medicamentos, consagrado por la nueva LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (37). La Conferencia de Expertos en Uso Racional de Medicamentos convocada por la Organización Mundial de la Salud en Nairobi en 1985 lo definió como la situación en que la utilización del fármaco cumple un conjunto de requisitos: que el paciente reciba la medicación apropiada a su necesidad clínica, en las dosis correspondientes con sus

requerimientos individuales, por un período adecuado de tiempo, y al menor costo para él y su comunidad (11). Por lo tanto, el uso racional es un escalón más allá del uso autorizado. La cuestión es si ambos son complementarios.

La prescripción psiquiátrica no siempre sigue unos principios racionales o científicos. Algunas prácticas significativas y consolidadas a lo largo de los años no salen bien paradas cuando se intenta verificar su pertinencia con apoyo de los métodos de la Medicina Basada en la Evidencia, como el uso de neurolépticos en los cuadros confusionales agudos con agitación psicomotriz, de la que hay sólo indicios escasamente consistentes de efectividad (38). Por otra parte, otras técnicas o pautas se han utilizado a lo largo de décadas sin haber sido contrastadas, como sucede con la combinación de neurolépticos sedantes e incisivos en el tratamiento de la fase aguda de la esquizofrenia (39).

Los **prescriptores**, por su parte, no siempre muestran una gran preocupación por el uso autorizado de los fármacos que manejan. Ante la aparición de una nueva molécula no es raro que se ensaye en las indicaciones en que se han utilizado las más antiguas de su mismo grupo terapéutico, sin prestar atención a si están autorizadas o no. Por otra parte, el razonamiento clínico tiende a manejar, consciente o inconscientemente, el concepto de “espectro” no sólo en cuanto a contenido o similitud sintomática, sino también en lo que se refiere a los supuestos mecanismos bioquímicos subyacentes, lo que hace que ciertas patologías sin un abordaje farmacológico específico (trastorno límite, adicciones, trastornos de la conducta alimentaria) sean un campo abonado para la experimentación farmacoterápica (40). La Tabla 1 muestra un ilustrativo compendio de los muy diversos fármacos ensayados en los trastornos de la conducta alimentaria junto con los variopintos razonamientos clínicos o bioquímicos que sustentan su uso (41).

**Tabla 1:**

**Hipótesis y Psicofarmacología: Psicofármacos evaluados mediante ensayos clínicos para el tratamiento de trastornos de la conducta alimentaria, junto con el razonamiento para su uso**

**Anorexia Nerviosa**

Antipsicóticos: El trastorno del esquema corporal tiene una dimensión delirante

Los nuevos antipsicóticos aumentan el apetito y/o el peso

Ansiolíticos: La ansiedad es un síntoma frecuente en los trastornos de la conducta alimentaria

Tricíclicos: Anorexia como variante de trastornos afectivos”

Solapamiento con sintomatología depresiva

ISRS: Elementos depresivos

Espectro obsesivo

Anomalías serotoninérgicas

Bupropion: Anomalías dopaminérgicas

Reguladores del Humor: Oscilaciones tímicas

**Bulimia Nerviosa**

Tricíclicos: Efecto “antibulímico” sin correlación con síntomas depresivos

ISRS: Cortan el ciclo atracón – conducta purgativa

IMAOS: Rasgos de depresión atípica

Ansiolíticos: Remedio sintomático

Anticonvulsivantes: Anomalías EEG

Topiramato: antiimpulsivo, control de la ingesta alimentaria

Litio y otros reguladores del humor: Inestabilidad afectiva

*(Basado en: Krüger S, Kennedy SH. Psychopharmacotherapy of anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge-eating disorder. J Psychiatry Neurosci 2000; 25: 497-508).*

La literatura de la especialidad está repleta de informes “anecdóticos” sobre el éxito de algunos fármacos en indicaciones no autorizadas. No es raro que estos hallazgos den pie a ensayos abiertos que en muchos casos culminarán en ensayos aleatorizados cuyos resultados pueden sancionar el uso del fármaco en la nueva indicación. Entre tanto, la bibliografía y la presión comercial estimulan de forma más o menos sutil o forzada el uso del producto en las nuevas indicaciones. En los EEUU, la incitación al uso *off-label* de un anticomicial por el laboratorio fabricante, con todo tipo de medidas promocionales (42, 43), fue duramente sancionada. En nuestro país, el Código Español de Buenas Prácticas para la Promoción de los Medicamentos de Farmaindustria, en su edición de 2005 (44), establece en

su artículo 1 que “*Todos los elementos de la publicidad de un medicamento deberán ser compatibles con la información contenida en la ficha técnica vigente y con las indicaciones aprobadas*”, lo que excluye la promoción de usos no autorizados. Sin embargo, el código no excluye la difusión de información sobre el empleo de fármacos en indicaciones *off-label*, toda vez que declara no cubiertos por el texto “*Los originales, separatas, traducciones literales de artículos científicos y sus resúmenes publicados en fuentes científicas de reconocido prestigio, siempre y cuando no lleven adicionalmente incorporados, impresos, grabados o enlazados electrónicamente, marcas o nombres comerciales de medicamentos, frases publicitarias u otro material publicitario, estén o no relacionados con dicha información*”.

Esto podría sugerir que la divulgación incluso no abiertamente promocional de los usos no autorizados podría tener una dimensión perversa. Es posible que así sea, pero para completar el retrato de las perversiones y de los absurdos que rodean al uso autorizado de los medicamentos merece la pena revisar las indicaciones recogidas en algunas fichas técnicas y la inconsistencia y el retraso que acarrea la normativa actual, sin olvidar la falta de fundamentación científica de algunas de nuestras actuaciones.

### **I.I Fichas técnicas: El caso de los antipsicóticos**

La revisión de las indicaciones autorizadas en las fichas técnicas de los psicofármacos disponibles en España ofrece algunos hallazgos sorprendentes (15). Como norma general, la mayoría de las indicaciones autorizadas en productos nuevos se refieren a categorías diagnósticas, tal y como se entienden hoy en día, aunque en algunos casos concretos figuran como indicaciones autorizadas situaciones clínicas específicas (Tabla 2).

<b>Tabla 2: Indicaciones autorizadas de los nuevos antipsicóticos</b>	
<b>Fármaco</b>	<b>Indicaciones Autorizadas</b>
Amisulprida (45)	<i>Tratamiento de la esquizofrenia.</i>
Aripiprazol (46)	<i>Tratamiento de la esquizofrenia.</i>



Clozapina (47)	<p><i>Pacientes esquizofrénicos resistentes a tratamiento y en pacientes esquizofrénicos que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratables con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo un antipsicótico atípico.</i></p> <p><i>Trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar.</i></p>
Olanzapina (48)	<p><i>Tratamiento de la Esquizofrenia.</i></p> <p><i>Mantenimiento de la mejoría clínica en pacientes con respuesta inicial positiva (en Esquizofrenia).</i></p> <p><i>Tratamiento del episodio maníaco moderado o grave.</i></p> <p><i>Prevención de recaídas en pacientes con T. Bipolar que en fase maníaca hayan respondido a la Olanzapina.</i></p>
Olanzapina inyectable (48)	<p><i>Control rápido de la agitación y los comportamientos alterados en pacientes con esquizofrenia o episodio maníaco, cuando no es adecuado el tratamiento oral.</i></p>
Quetiapina (49)	<p><i>Tratamiento de la esquizofrenia.</i></p> <p><i>Tratamiento del episodio maníaco moderado a grave. No se ha demostrado que evite las recurrencias de los episodios maníacos o depresivos.</i></p>
Risperidona (50)	<p><i>Tratamiento y mantenimiento de las psicosis esquizofrénicas agudas y crónicas y de otras condiciones psicóticas en las cuales los síntomas positivos y/o negativos sean notables.</i></p> <p><i>Pacientes diagnosticados de demencia, para el tratamiento sintomático de los cuadros psicóticos y episodios de agresividad severos que no respondan a medidas no farmacológicas y para los que se hayan descartado otras etiologías.</i></p> <p><i>Episodios maníacos asociados a T. bipolar.</i></p> <p><i>Tratamiento sintomático, en especial de la agresividad, la irritabilidad y conducta desafiante de niños y adolescentes con conductas perturbadoras, como parte de una estrategia terapéutica global.</i></p> <p><i>Problemas de comportamiento asociados al autismo.</i></p>
Risperidona	<p><i>Risperidona Inyectable está indicado para el tratamiento de</i></p>



inyectable (51)	<i>mantenimiento de la esquizofrenia en pacientes previamente estabilizados con un antipsicótico por vía oral.</i>
Sertindol (52)	<i>Tratamiento de la esquizofrenia en pacientes intolerantes como mínimo a otro fármaco antipsicótico.</i>
Ziprasidona (53)	<i>Esquizofrenia.</i> <i>Episodios maníacos o mixtos de gravedad moderada, en el Trastorno bipolar.</i>
Ziprasidona inyectable (54)	<i>Agitación en pacientes con Esquizofrenia</i>

En cambio, la mayor parte de las indicaciones autorizadas en los productos más antiguos son sindrómicas o están referidas a síntomas, cuando no a situaciones clínicas difícilmente encajables en cualquier nosología, lo que resulta llamativo teniendo en cuenta que las fichas técnicas a las que hemos tenido acceso a través del buscador de medicamentos autorizados de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (55) han sido revisadas con posterioridad a 2000.

La **clorpromazina** (56), el primero de los neurolépticos clásicos, recoge entre sus indicaciones autorizadas “*Estados de agitación psicomotriz: psicosis agudas, crisis maníacas, accesos delirantes, síndromes confusionales, procesos psicogerítricos, etc. Procesos psicóticos: esquizofrenia, síndromes delirantes crónicos. Curas de sueño*”. Al margen de la indicación en procesos psicóticos concretos (esquizofrenia), su autorización en los “*estados de agitación psicomotriz*”, permite un uso inespecífico en todas las condiciones psicóticas, incluidas las asociadas a las demencias. También se autoriza en “*procesos psicogerítricos*”, en absoluto delimitados, sin que como sucede en todos los neurolépticos clásicos sea preciso el visado para mayores de 75 años, a pesar de que existen indicios de que el uso de antipsicóticos clásicos es cuando menos tan comprometido para los pacientes (57,58) como el de los nuevos antipsicóticos, que sí están sujetos a visado. Igualmente destaca su uso autorizado en “*síndromes*” (que no trastornos) delirantes crónicos lo que, junto con su uso autorizado en la “*agitación psicomotriz*” antes mencionada, permite prácticamente el empleo inespecífico del producto. La referencia a las “*curas de sueño*” parece más propia de la fecha de la primera autorización de la clorpromazina en nuestro país (1955) que de enero de 2007, momento en que según la ficha técnica se revisó el texto.

Las indicaciones autorizadas de otro clásico como la **clotiapina** incluyen según su prospecto (59) los “*Estados de ansiedad, agitación o angustia*”, lo que abre la puerta al uso inespecífico en la práctica totalidad de cuadros psiquiátricos. Por otra parte, la ficha técnica recoge como indicación autorizada el “*Delirio*”, sin que quede claro si se refiere al síndrome confusional agudo o al trastorno delirante, una imprecisión imperdonable en nuestro sistema, tan centrado en los últimos años en las indicaciones nosológicas.

El más conocido de los antipsicóticos clásicos, el **haloperidol**, se caracteriza por unas indicaciones autorizadas tan amplias como chocantes (60). Engloban patologías no psiquiátricas, como los “*Vómitos de origen central o periférico*” o el “*Hipo persistente*”, y entre las psiquiátricas, además de otras que sugieren un uso indistinto e inespecífico como “*Psicosis agudas y crónicas, Tratamiento sintomático coadyuvante de la ansiedad grave*” o “*Agitaciones psicomotoras de cualquier etiología*”, se incluye la sorprendente indicación de “*Esquizofrenia crónica que no responda a la medicación antipsicótica normal, fundamentalmente en pacientes menores de 40 años*”, junto con la de “*Estados maníacos, Delirium tremens y Movimientos anómalos: tics motores, tartamudeo, T. de Tourette y corea*”. A pesar de lo añejo de los conceptos, el texto de la ficha técnica se revisó en 2002.

La **levomepromazina** es otro de los antipsicóticos clásicos caracterizado por indicaciones inespecíficas y prácticamente universales en la nosología psiquiátrica (61): “*Estados de ansiedad (de cualquier origen), Estados de agitación y excitación psicomotriz, Estados depresivos. Psicosis agudas y crónicas. Trastornos del sueño. Algas graves*”. Sorprende que la ficha técnica de un producto cuya autorización en sus diversas presentaciones orales se revisó entre 2004 y 2007, recoja como indicaciones autorizadas casi todos los trastornos psiquiátricos (*estados de ansiedad de cualquier origen*), con un uso específico para las depresiones y las psicosis, sean del tipo que sean e incluyendo a las propias de la demencia.

La **perfenazina**, que ha recuperado notoriedad por ser el “clásico” de comparación en el estudio CATIE (62), está autorizada en nuestro país (63) en el tratamiento de la esquizofrenia, así como de otras indicaciones psicopatológicas menos precisas como “*Psicosis endógena o Paranoia*” y en el abordaje de situaciones tan imprecisas como “*Estado de irritabilidad, tensión y ansiedad. Reacciones psicopáticas y manifestaciones psíquicas de las neurosis*”. Cabe preguntarse no sólo cómo debería interpretarse en nuestros días la alusión a “*psicosis endógenas*” sino si a la luz de la posibilidad de utilizarla en la “*irritabilidad,*

*tensión y ansiedad*’, la actualización de la perfenazina por el CATIE no es en el fondo un reconocimiento muy menor para los méritos de un producto que podría emplearse en el tratamiento farmacológico de prácticamente todas las categorías del DSM. Refuerza también la ubicuidad terapéutica de la perfenazina la referencia a las manifestaciones “*psíquicas*” de las neurosis, término este último cuya aparición entre sus indicaciones autorizadas revela la obsolescencia de la nomenclatura y los conceptos que manejan las fichas de los productos más antiguos.

Aún más sorprendentes resultan las indicaciones autorizadas de la **periciacina** (64) que incluyen unos cuadros tan globales, inespecíficos y ajenos a la nosología como los “*Trastornos del carácter y del comportamiento (conducta agresiva, agitación psicomotriz, negativismo, inadaptación al medio escolar, profesional, social o de la comunidad hospitalaria, etc.) observados en: epilepsia, oligofrenia, neurosis, psicopatías, psicosis seniles, alcoholismo*”. También está autorizada en los “*Episodios agudos de las neurosis, Neurosis obsesivas, Psicosis agudas y crónicas: esquizofrenias, delirios crónicos*”. El hecho de que un antipsicótico esté indicado en las “*inadaptaciones escolares, profesionales o sociales*” junto con la alusión, una vez más, a las “*neurosis*” pone de relieve lo trasnochado de su ficha técnica y lo absurdo de que coexista en la farmacopea con medicamentos cuyos usos autorizados se refieren a categorías diagnósticas. Debe destacarse que aunque la periciacina fue registrada en España en 1965 la ficha técnica, de la que extraemos los usos autorizados, fue revisada en mayo de 2007.

Encontramos en la ficha técnica de la **pimozida** (65), revisada en 2001, dos indicaciones autorizadas obsoletas que de nuevo se refieren a patologías amplias: “*Psicosis agudas y crónicas y Trastornos de ansiedad*”.

La **sulpirida** sobresale por la variedad de sus indicaciones autorizadas, que cubren prácticamente toda la actividad psiquiátrica (66): “*Cuadros psicopatológicos diversos (neurosis, depresiones, somatizaciones neuróticas), Trastornos psicológicos funcionales, Estados neuróticos con inhibición y depresión, fundamentalmente las neurosis obsesivas y fóbicas; Síndromes psicósomáticos; Psicastenias. Somatizaciones gastrointestinales; Involución psíquica de la senectud; Estados psicóticos agudos, confusionales, alucinatorios y delirantes, estados depresivos, esquizofrenia, delirios crónicos y autismo. Trastornos graves del comportamiento, estados pre-psicóticos*”. Nuevamente sorprende lo inespecífico y variado de las autorizaciones y el lenguaje obsoleto, que a pesar de que la ficha técnica se revisó en



2005 no se refiere en absoluto a categorías diagnósticas tal como se entienden hoy en día y tal como las incorporan las fichas técnicas de los productos más recientes.

La **trifluoperazina** (67) está autorizada en la “*Esquizofrenia, Neurosis de ansiedad, Paranoia, Delirio, Manía*”, lo que puede resumirse en que puede utilizarse prácticamente en cualquier estado psicótico. Desde el punto de vista de la precisión nosológica llama la atención que esté autorizado tanto para un grupo de trastornos (esquizofrenia, paranoia...), como para un síndrome o varios de ellos (delirio, manía).

### **I.II Fichas técnicas y reguladores del humor: el caso del Valproico**

La actividad antiepiléptica del valproico se puso de relieve al utilizarlo para disolver otro compuesto del que se esperaba una acción anticonvulsivante. Puesto que el nuevo producto, que demostró tal efecto en dicha solución, no fue eficaz cuando fue disuelto en otras sustancias, se dedujo que la molécula realmente anticóncica era el valproico, lo que constituye un ejemplo más de los muchos hallazgos casuales o serendípicos que jalonan la historia de la Farmacología (68).

Sus formas farmacológicas y sus presentaciones son variadas, y se presenta en forma de ácido o de sal sódica. La Valproamida (Depamide®) es un precursor de absorción es lenta, y con unas fluctuaciones de niveles plasmáticos menos acusadas (69). En cambio, su perfil de interacciones es más complejo que el del valproico, por su mayor capacidad inhibitoria de la *epóxido oxidasa*, implicada en el metabolismo de la carbamazepina, con el consiguiente riesgo de acúmulo de un metabolito activo de este último producto que puede dar lugar a cuadros tóxicos (70). El ácido valproico está comercializado en nuestro país como sal sódica en las especialidades Depakine® (comprimidos gastrorresistentes), Depakine Solución® y Depakine Inyectable®, mientras que el Depakine Crono® (comprimidos) el Depakine Cronosphere® (sobres) contienen una mezcla de valproato sódico y ácido valproico en una relación molar aproximada de 2,3:1 a favor de la sal. En otros países, como los EEUU o el Reino Unido, existe una mezcla de valproico y valproato (divalproex o valproato semisodio) en una relación molar de (1:1), con nombre comercial de Depakote®. La principal diferencia que parece existir entre las diversas formas farmacológicas radica en la absorción, que se acompaña de menos molestias con comprimidos recubiertos y parece más rápida, y con mayores picos plasmáticos, con el semisodio. Ahora bien, más allá de la absorción, el

protagonista en las demás fases farmacocinéticas y el responsable de la acción terapéutica es el ácido valproico. En torno al 80% de la valproamida se convierte en el organismo en dicha molécula, que es también la forma que circula en sangre con cualquiera de las presentaciones farmacéuticas (sal, ácido, y sus combinaciones) (71), y la que se valora en las técnicas de monitorización. Así pues, en el plano de la terapéutica no cabría esperar más diferencia entre las diversas formas farmacológicas que, si acaso, una mayor intensidad de la acción aguda, lo que tal vez podría justificar que las formas de más rápida absorción sean las que debieran utilizarse en los episodios maniacos, sobre todo si éstos se tratasen en monoterapia.

La constancia de la utilidad de la valproamida en el trastorno bipolar data de hace más de 40 años (72), en tanto que a finales de los años 80 empezaron a publicarse ensayos clínicos con ácido valproico con resultados positivos en la manía (73, 74) y en los cuadros mixtos (75, 76). La valproamida ha demostrado eficacia en la profilaxis del trastorno bipolar (77), mientras que al divalproex se le atribuye una efectividad en el tratamiento de mantenimiento (78), con una especial superioridad frente al litio en la prevención de los ciclos rápidos que sin embargo no se podido confirmar en algunos estudios (79). Debe hacerse notar que la mayor parte de los estudios en trastorno bipolar se han realizado con divalproex, y no con otras variantes.

En algunos países, como el Reino Unido, el divalproex está autorizado en el trastorno bipolar, mientras que otras formas farmacológicas no cuentan con autorización, algo que no parece muy lógico (80). La situación en nuestro país es incluso más chocante. La valproamida está autorizada en la fase maniaca, pero no así en la profilaxis (81), mientras que el valproico sólo está autorizado en la manía en su presentación *Crono*, y no ha contado con autorización en el tratamiento de mantenimiento hasta 2006, en que fue autorizado para la “*Prevención de la manía asociada a trastornos bipolares*” (82). Esta indicación parece sugerir que en pacientes con ciclos maniacos y depresivos sería necesario añadir otro fármaco con capacidad preventiva de las depresiones, si se aspira a controlar efectivamente la patología.

### **I.III Fichas técnicas: Hipnóticos para dar o quitar el sueño**

La revisión de las fichas técnicas de los medicamentos empleados o autorizados para el tratamiento del insomnio ofrece también algunas paradojas. Los productos considerados

primariamente hipnóticos –zolpidem (83), lormetazepam (84) o cualquier otro análogo- incluyen en su ficha técnica una alerta que limita la duración del tratamiento a cuatro semanas. Esta prevención es oportuna, dado el riesgo adictivo que comportan estos productos. Sin embargo, en las fichas técnicas de los neurolépticos clásicos autorizados en el tratamiento del insomnio (pimozida, levomepromazina, perfenazina, trifluoperazina, haloperidol, clotiapina, periciacina) no aparece ninguna alusión a la duración ideal del tratamiento, lo que supone que según la ficha técnica son viables los abordajes crónicos con estos productos. Dado su riesgo de diskinesia tardía, la conclusión es que para las fichas técnicas de los fármacos utilizables en el insomnio es más importante proteger al usuario de la dependencia que de los secundarismos neurológicos. A pesar de que es un fármaco muy popular en esta indicación, en nuestro país, al igual que en los EEUU, la trazodona no está autorizada en el insomnio (85), algo que a la luz de la experiencia clínica puede chocar a priori pero que a la luz de la escasa duración de los ensayos realizados tampoco debería llamar la atención (86).

### III Uso autorizado, uso racional... y buen uso

Las guías y protocolos, que en nuestros días vienen a definir cuál es la buena práctica, recogen como tratamientos posibles y recomendables muchos remedios *off-label* o no autorizados. Si tomamos estos documentos como una pauta o, en términos medicolegales, como ilustrativos de la práctica clínica más fundamentada, nos encontraremos con la paradoja de que preconizan fármacos en indicaciones no autorizadas desde el punto de vista administrativo. El conjunto de guías de la *American Psychiatric Association*, posiblemente los documentos más prestigiosos en la actualidad, nos ofrece algunos ejemplos muy notables de uso no autorizado, todos ellos respaldados por datos experimentales de mayor o menor potencia científica. Seleccionaremos algunos de los que recoge como apoyados por la investigación, pero cuyo uso en nuestro país sería compasivo por no contar con la correspondiente autorización.

La guía sobre el tratamiento del **Trastorno de Pánico** (87), de 1998, incluye el uso del clonazepam, un medicamento que a pesar de que goza de una cierta tradición de empleo psiquiátrico (88) sólo está autorizado en nuestro país como antiepiléptico. La revisión, de



2002, de la guía sobre el tratamiento del **Trastorno Bipolar** (89) incluye entre los abordajes farmacológicos varios no autorizados, como el valproico, el clonazepam –de nuevo-, el lorazepam, los bloqueantes del calcio verapamilo, y nimodipino y la hormona tiroidea (como T<sub>3</sub>).

Para el **Trastorno Límite de Personalidad**, la guía correspondiente (90), de 2001, plantea tratamientos farmacológicos en diversas áreas. En el abordaje de los síntomas por desregulación afectiva se sugieren los ISRSs y el haloperidol; para el descontrol conductual se propone, a partir de los resultados de diversos estudios, sertralina, fluoxetina, IMAOs, litio, y haloperidol. Por último, para las anomalías cognitivo – perceptuales plantea el uso de ISRS, IMAOs y Haloperidol. Ni el trastorno bipolar, ni la desregulación afectiva, ni el descontrol conductual ni las anomalías cognitivo-perceptuales son en nuestro país indicaciones autorizadas de ninguno de estos fármacos. Como potenciadores de antidepresivos, la revisión de 2000 de la guía sobre tratamiento de la **Depresión** (91) propone el uso de hormonas tiroideas (genéricamente) y de metilfenidato, fármacos ambos no autorizados en esa indicación en nuestro país, donde el Consenso de Tratamiento de las Depresiones (92) propone, para el abordaje de las formas resistentes, diversos fármacos, con un mayor o menor grado de base científica. La T<sub>3</sub> y la olanzapina son los fármacos que se proponen en primer lugar y con mayor base científica, seguidos de los psicoestimulantes y otros antidepresivos atípicos. Ninguno de estos medicamentos recoge entre sus indicaciones autorizadas en nuestro país la depresión.

Volviendo a las guías de *la American Psychiatric Association*, la segunda edición, de 2004, de la dedicada a la **Esquizofrenia** (93) sugiere que en cuadros refractarios a la clozapina se potencie la acción de este fármaco añadiendo otros antipsicóticos, pero también benzodiazepinas, anticomociales, agonistas NMDA, Inhibidores de la Acetil Colín Esterasa o Terapia Electroconvulsiva. Asimismo propone el uso de betabloqueantes y reguladores del humor para atajar específicamente la agresividad y la hostilidad. La guía dedicada al **Trastorno por Estrés Agudo y por Estrés Postraumático** (94) sugiere, además del uso de ISRSs como fluoxetina, sertralina o paroxetina, el empleo de benzodiazepinas, antipsicóticos atípicos como olanzapina y risperidona, e inhibidores del tono noradrenérgico como la prazosina o el propranolol. La guía consagrada a los **Trastornos de la Conducta Alimentaria**, en su tercera edición (95), de 2006, propone el uso de antipsicóticos para las cogniciones anómalas de la Anorexia Nerviosa, y propugna la fluoxetina, los tricíclicos, el litio

y el topiramato en la Bulimia Nerviosa. Por último, la segunda edición de la guía para el tratamiento de pacientes con **Trastornos por Uso de Sustancias** (96), publicada en 2007, recoge el uso de algunos medicamentos que no han sido aprobados en nuestro país en esa indicación como la clonidina, la buprenorfina o los agonistas dopaminérgicos.

En definitiva, ni los prescriptores dan muestras de una especial preocupación por las indicaciones autorizadas de los fármacos, ni las establecidas por la administración sanitaria son precisamente realistas y ajustadas a los resultados de la investigación, la experiencia clínica y lo que podríamos llamar “el estado actual de los conocimientos clínicos”. Las causas de esto último son variadas. En primer lugar, no todos los estudios que exploran nuevas indicaciones para los fármacos son suficientemente elaborados, potentes y fiables, bien sea por defectos en su planteamiento, por sesgos de los investigadores o simplemente porque se trata de referencias a casos aislados o procedentes de la clínica en los que no es posible un diseño de ensayo. Un grupo griego estudió las comunicaciones sobre el uso de atípicos en indicaciones *off-label* aplicando el índice Jadad (97), un instrumento elaborado para detectar el sesgo en estudios sobre analgésicos. Encontraron que sólo 10 de los 387 artículos seleccionados cumplían los requisitos, a pesar de lo cual concluían que si bien los datos disponibles son limitados y de calidad escasa, existen indicios para pensar que en el futuro dispondremos de elementos que justifiquen el uso de estos productos en un amplio espectro de trastornos psiquiátricos (98).

En segundo lugar, el proceso de demostración de la valía de los fármacos en usos no autorizados y el estudio de la documentación y su ulterior aprobación por las administraciones sanitarias es muy lento. Además, es necesario que el fabricante o el propietario de la licencia esté suficientemente interesado como para invertir tiempo y recursos en él. Los ensayos preliminares con clonazepam en el trastorno por pánico datan de 1983, y las primeras publicaciones que recogían resultados positivos, de 1985 (99). Sin embargo, la autorización por la FDA para esa indicación no se produjo hasta 1997, y en nuestro país la indicación en el trastorno por pánico aún no está contemplada. Por su parte, como hemos expuesto, nuestra administración sanitaria, que sigue en los productos de introducción reciente un criterio nosológico y asume la exigencia de la demostración de efectividad en ensayos clínicos, mantiene en las fichas técnicas de algunos productos antiguos indicaciones obsoletas, propias del momento, hace en torno a 40 años, en que fueron autorizados por primera vez los productos, y que es dudoso que se vean refrendadas por ensayos clínicos.



El uso de los medicamentos, y de los psicofármacos en particular, no se caracteriza por un rígido seguimiento de la idea de que manejamos remedios específicos para trastornos delimitados, discretos y definidos. La opción por el tratamiento farmacológico, en un primer tiempo, y la selección del fármaco concreto, posteriormente, dependen de múltiples factores, entre los que se cuenta la experiencia del psiquiatra con cada fármaco, la población atendida, la comorbilidad, la intensidad psicopatológica, la imitación o las modas o la analogía clínica o bioquímica (40). Es evidente que los diversos productos que han sido autorizados en una determinada indicación tras haber demostrado efectividad en los correspondientes ensayos clínicos, no son, ni tienen por qué ser idénticos en cuanto a actividad, farmacocinética, tolerabilidad, capacidad sedativa o estimulante, compatibilidades con otros productos, seguridad en embarazo o lactancia y, por supuesto, precio, y de hecho, estos matices diferenciales pueden percibirse incluso en un grupo relativamente homogéneo como es el de los ISRS (100). El prescriptor debe prestar atención a estas características a la hora de seleccionar el fármaco.

En los últimos veinte años la Psiquiatría se ha desplazado hacia un paradigma biológico en lo teórico y un modelo asistencial farmacológico que determinan que ciertos trastornos y problemas que en otras épocas hubieran recibido otra respuesta sean hoy abordados desde la Farmacología. Un claro ejemplo son los trastornos de la personalidad, en los que aun sin comorbilidad con trastornos del eje I, lo habitual es que existan síntomas que cuando están presentes en otras categorías disyuntivas del DSM sean tratados con fármacos. Hasta la fecha no existen muchos ensayos clínicos aleatorizados en este campo, y los que existen se refieren, precisamente, a dimensiones o síntomas (impulsividad, por ejemplo). Pero la práctica asistencial obvia esta circunstancia y con frecuencia y a falta de otros recursos no tiene otra alternativa que emplear psicofármacos con un evidente manejo sintomático y dimensional.

Para Tyrer y Bateman (101), el razonamiento para utilizar medicamentos en los trastornos de personalidad es múltiple. A veces el cortejo sintomático representa una agrupación subsindrómica o puede englobarse en un espectro que pivota en torno a una categoría de eje I para la cual hay tratamiento farmacológico autorizado. En otras ocasiones, puede invocarse al componente biológico del trastorno de personalidad de que se trate, o a argumentos neuroquímicos no menos sólidos que los que sustentan la psicofarmacología de los trastornos de eje I. Por último, aunque no sea un planteamiento acorde a la utopía de la

bala mágica cabe argumentar que los fármacos son remedios para síntomas (de nuevo la idea del tratamiento sintomático y dimensional en contraposición con la de que los fármacos combaten enfermedades específicas acotadas), y que estos definen, con los rasgos caracteriales, a los trastornos de personalidad.

Las guías y protocolos, elementos que definen el contenido de la buena práctica, recogen, como hemos demostrado, muchos remedios no autorizados. Las recomendaciones en este sentido elaboradas en nuestro entorno (102), también referencia autorizada para el profesional, sugieren abordajes que no se corresponden con indicaciones autorizadas.

Tal y como está planteado el proceso de autorización de fármacos y con la inclusión del uso no autorizado en los supuestos de uso compasivo, la amplia mayoría de clínicos que usa psicofármacos en indicaciones no autorizadas incurre en un riesgo legal importante. La responsabilidad por los eventuales efectos secundarios recaería sobre ellos, y se da además la circunstancia de que puesto que la mayor parte de las recetas de seguimiento se realizan desde la Atención Primaria, cuyos profesionales podrían verse afectados por las decisiones que el especialista toma sobre fármacos sobre cuyas dosis e indicaciones autorizadas el Médico de Familia tiene posiblemente un conocimiento escaso o nulo (103). La responsabilidad del fabricante no existe salvo que éste haya fomentado el uso en indicación no autorizada directa o indirectamente (mediante folletos que la estimulen o divulgación de artículos que exploran estos usos novedosos y aún no autorizados). Pero incluso si existiera responsabilidad del fabricante, no desaparecería la del prescriptor, quien debería guiarse más por los recursos oficiales y legales (fichas técnicas) que por los precedentes de la industria. Ahora bien, como señala Henry (8), en ocasiones no utilizar un remedio *off-label* puede ser incluso negligente, si el paciente no mejora con los autorizados, en la medida en que no se intenta solucionar el problema apurando al máximo las posibilidades de intervención. A este respecto puede plantearse una curiosa paradoja. La referencia habitual que tiene el mundo jurídico para el análisis de la conducta y del comportamiento médico con el fin de apreciar si la tarea ejecutada por un profesional es o no correcta y se ajusta o no a lo que debe hacerse constituye la llamada *lex artis* (104, 105), concepto que corresponde a la actuación de un “*buen profesional, buen técnico, buen artesano*” y se complementa con la llamada *lex artis ad hoc*, que no se refiere ya a los criterios amplios o universales, sino a los particulares del caso de que se trate. Los protocolos

y guías, sobre todo si están amparados y respaldados por sociedades profesionales, representan la referencia más tangible de la *lex artis* en el momento actual, y de hecho, representan una cierta cobertura para el clínico en las demandas por responsabilidad profesional (106).

Si bien la normativa española sobre medicamentos, como la de otros países, no prohíbe explícitamente el uso de fármacos en indicaciones no autorizadas, sí lo asimila, como hemos visto, al uso compasivo y establece unos pasos para darle amparo y cobertura. El artículo 28 del RD 223/2004 hace necesario no sólo el *“consentimiento informado del paciente o de su representante legal”*, sino también *“un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad de dicho tratamiento, la conformidad del director del centro donde se vaya a aplicar el tratamiento y la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios”*. Otra obligación del médico que emplee un fármaco en una indicación no autorizada será comunicar a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios *“los resultados del tratamiento, así como las sospechas de reacciones adversas que puedan ser debidas a éste”*.

El consentimiento informado del paciente es una obligación con rango de *lex artis* en toda actuación en el ámbito de la asistencia sanitaria, tras la Ley de Autonomía de los Pacientes (107). Según este último texto el caso general es que el consentimiento y la información sean verbales. El Real Decreto 223/2004 no especifica que el consentimiento del paciente o de su representante deba prestarse por escrito, por lo que puede entenderse que en este punto la normativa sobre uso compasivo no introduce ningún requisito ajeno a la práctica asistencial cotidiana.

El que adquiere el clínico que solicita el uso compasivo adquiere el compromiso de informar sobre la evolución del paciente y los potenciales efectos beneficiosos o perjudiciales del tratamiento, lo que es un requerimiento razonable que de llevarse a cabo con seriedad y diligencia representaría una información utilísima que tal vez pudiera generar alternativas válidas a los ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, el trámite enlentece y obstaculiza el procedimiento, y a menos que la autorización de uso compasivo se dinamice extraordinariamente, este paso hace que la normativa actual sea ajena a la realidad. Evidentemente no puede fomentarse ni favorecerse un uso irracional e indiscriminado de los medicamentos (recordemos que un estudio encontró que el 96% de prescripciones *off-label* en Psiquiatría carecía de base científica), por lo que debería plantearse una alternativa sobre

la base de otras figuras, como las guías de práctica clínica o el propio consentimiento informado, de modo que se permita un uso adecuado, razonable, responsable, pero también ágil, de los fármacos.

En esta línea, podría diferenciarse entre las indicaciones no autorizadas según estén contempladas o no en guías y protocolos. Si no lo estuvieran, sería lógico exigir un procedimiento de máximos como el previsto actualmente por la normativa sobre uso compasivo, pero en los usos contemplados en las guías (que cumplen los requisitos que hemos indicado que satisfacen a la AMA) debería flexibilizarse la sistemática. Podría crearse un registro obligatorio de uso no autorizado pero considerado oportuno y recomendado por las guías (lo que podría llamarse un “uso refrendado”) que sirviera para garantizar el seguimiento de los pacientes que reciben los fármacos y la información a las instancias oportunas sobre la efectividad y seguridad de los fármacos. Evidentemente, esta idea sugiere la posibilidad de que las guías puedan degenerar en documentos vulnerables a la manipulación y a la presión por parte de los fabricantes, de los investigadores clínicos y de las agencias de pago, pública o privada, pero, por otra parte, la exigencia de evidencia científica que introducen la mayor parte de las guías no es fácilmente falseable o manipulable. También entraña el compromiso de los profesionales y de los medios de comunicación y divulgación científica para recoger y divulgar los resultados preliminares del uso *off-label* que puedan dar lugar en el futuro a estudios que reúnan las cualidades científicas exigibles y merezcan las bendiciones de los organismos reguladores. Y estos últimos deberían supervisar el uso no autorizado y la información que surja de la experiencia al respecto sin replicar los dilatadísimos procesos de revisión y aprobación iniciales de los productos (108).

La prescripción de fármacos en ese uso no autorizado pero sí refrendado debería justificarse en la historia clínica, razonándose la selección de producto (o dosis) y los motivos por los que los tratamientos autorizados se han descartado o se han considerado ineficaces. Asimismo, debería documentarse el consentimiento del paciente o sus representantes como elemento básico en la relación terapéutica y requisito esencial en la normativa legal de la asistencia sanitaria. La Ley de Autonomía determina que el consentimiento sea por escrito cuando los procedimientos diagnósticos comporten “*riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente*”, lo que, posiblemente, cuando se emplean medicamentos en indicaciones no autorizadas pero sí refrendadas por las guías no



debería suceder con una mayor asiduidad que cuando se usan los medicamentos en sus usos formalmente autorizados.

Como hemos apuntado, una buena parte del problema de la confusión sobre el uso no autorizado surge de los conceptos nosológicos de la Psiquiatría, que requieren una revisión y en cierto modo un cambio revolucionario. Pero queda también pendiente la importante cuestión del sentido que pueda tener una asistencia psiquiátrica cada vez más centrada en lo farmacológico y que combinada al reconocimiento e individualización de múltiples trastornos psiquiátricos amenaza con promover el uso generalizado de psicofármacos en la población. El cuestionamiento de este modelo asistencial clarificaría si es pertinente o si requiere un cambio no menos revolucionario que el de los criterios clasificatorios de la Psiquiatría.

## IV BIBLIOGRAFÍA

1. General Accounting Office. 1991. U.S. General Accounting Office Report: Off Label Drugs. GAO/PEMD 91-14.
2. Brosgart, C. L., T. Mitchell, E. Charlebois, R. Coleman, S. Mehalkol, J. Young, and D. I. Abrams. 1996. Off-Label Drug Use in Human Immunodeficiency Virus Disease. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 12: 56-62 .
3. Goldberg, R. M. 1996. Brief Analysis: Speak No Good: The Tragedy of FDA Gag Rules. National Center for Policy Analysis .
4. Doey T, Handelman K, Seabrook JA, Steele M. Survey of atypical antipsychotic prescribing by Canadian psychiatrists and developmental pediatricians for patients aged under 18 years. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 363-368
5. Hodgson R, Belgamwar R. Off-label prescribing by psychiatrists. *Psychiatr Bull* 2006; 30: 55-57
6. Montejo AL, Majadas S, Mayoral F, Sanjuán J, Ros S, Olivares JM, Gonzalez-Torres MA, Bousoño M. Análisis de los patrones de prescripción de antipsicóticos en psiquiatría. *Actas Psiquiatr* 2006; 34: 323-329
7. D.C. Radley and S.N. Finkelstein, "Off-Label Prescribing among Office-Based Physicians," *Arch Int Med* 2006; 166: 1021-26 .
8. Henry V. Off-label prescribing. Legal implications. *J Leg Med* 1999; 20: 365-383
9. AMA House of Delegates Health and Ethics Policies, "Patient Access to Treatments Prescribed by Their Physicians," H-120.988
10. Stagg Elliot V. AMA delegates vote for coverage of off-label drug use. *AMNews* July 12, 2004
11. Barrios Flores LF. El marco jurídico de los psicofármacos. En Pacheco L, Medrano J (Editores). *Guía para el uso autorizado de psicofármacos en España 2005*. Barcelona: Glosa, 2005, pp 15-67



12. Bonal Falgas J, Dominguez-Gil Hurlé A, Gamundi Planas MC, Napal Lecumberri V, Valverde Molina E (Editores). Farmacia Hospitalaria. Fundación Española de Farmacia Hospitalaria, 3ª edic. T. I, 2002
13. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos (derogado)
14. Medrano J. El nuevo real decreto 223/2004, por el que se regulan los Ensayos Clínicos con medicamentos. *News1 (Soc. Esp. Psiquiatr Leg.)* 2004; (2) .
15. Pacheco L, Medrano J (Editores). Guía para el uso autorizado de psicofármacos en España 2005. Barcelona: Glosa, 2005
16. Healy D. The creation of psychopharmacology. Cambridge, Massachussets: Harvard University Press, 2002
17. Marangell LB, Martinez JM, Silver JM, Yudofsky SC. Concise guide to Psychopharmacology. Wahsington DC: American Psychiatric Press, 2002
18. Ortiz Lobo A, González González R, Rodríguez Salvanés F. La derivación a salud mental de pacientes sin un trastorno psíquico diagnosticable. *Aten Primaria* 2006; 38: 563-569
19. Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Winokur G, Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26: 57-63
20. Spitzer RL, Endicott J, Williams JB. Research diagnostic criteria. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36: 1381-3
21. Kutchins H, Kira SA. Making us crazy. DSM – The psychiatric bible and the creation of mental disorders. London: Constable, 1999
22. American Psychiatric Association. DSM-III: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales; 3ª Edición. Barcelona: Masson, 1983
23. Goldberg D. Plato versus Aristotle: Categorical and dimensional models for common mental disorders. *Compr Psychiatry* 2000; 41 (Suppl 1): 8-13 .
24. Birley JL. DSM-III: from left to right or from right to left? *Br J Psychiatry* 1990; 157:116-8 .
25. Carson RC. Costly compromises: a critique of the diagnostic and statistic manual of mental disorders. En Fisher S y Greenberg RP (editores): From placebo to panacea. Putting psychiatric drugs to the test. New York: John Wilet and Sons, 1997; pp 98-112
26. Sadler JZ. Values and psychiatric diagnosis. Oxford: Oxford University Press, 2005
27. American Psychiatric Association. DSM-III-R: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales; 3ª Edición, revisada. Barcelona: Masson, 1988
28. American Psychiatric Association. DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales; 4ª Edición. Barcelona: Masson, 1995
29. Healy D. The antidepressant era. Cambridge, Massachussets: Harvard University Press, 1997
30. Tyrer P. Classification of neurosis. Chichester: John Wiley & Sons, 1989
31. Tyrer P. The case for cothymia: mixed anxiety and depression as a single diagnosis. *Br J Psychiatry* 2001; 179: 191-193
32. Guimón J. El diagnóstico psiquiátrico no categorial (Relaciones, dimensiones y espectros). Bilbao: OMEditorial, 2007
33. Shorter E, Tyrer P. Separation of anxiety and depressive disorders: blind alley in psychopharmacology and classification of disease. *BMJ* 2003; 327: 158 - 160.
34. Cohen JS. Overdose. The case against drug companies. New York: Tarcher / Putnam, 2001



35. Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. *Lancet* 2004; 364: 1995-6.
36. Okie S. What ails the FDA? *N Engl J Med* 2005; 352: 1063-6.
37. LEY 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios [Texto]
38. Seitz DP, Gill SS, van Zyl LT. Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 11-21 .
39. Higashima M, Takeda T, Nagasawa T, Hirao N, Oka T, Nakamura M, Kitamura M, Koshino Y. Combined therapy with low-potency neuroleptic levomepromazine as an adjunct to haloperidol for agitated patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2004; 19: 380-1.
40. Medrano J. Tendencias futuras en psicofarmacología. En Salazar M, Peralta C y Pastor J. *Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica*. Madrid: Panamericana; 2004. 13-22.
41. Krüger S, Kennedy SH. Psychopharmacotherapy of anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge-eating disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2000; 25: 497-508
42. Steinman MA, Bero LA, Chren MM, Landefeld CS. Narrative Review: The Promotion of Gabapentin: An Analysis of Internal Industry Documents. *Ann Intern Med*. 2006; 145: 284-293 [
43. Steinman MA, Harper GM, Chren MM, Landefeld CS, Bero LA. Characteristics and Impact of Drug Detailing for Gabapentin. *PLOS Medicine* 2007; 4: 743-751
44. Código Español de Buenas Prácticas para la Promoción de los Medicamentos de Farmaindustria, 2005
45. Ficha técnica:  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=63996&fichaCompleta=S>
46. Ficha técnica: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/abilify/H-471-PI-es.pdf>
47. Ficha técnica:  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=59547&fichaCompleta=S>
48. Ficha técnica: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Zyprexa/H-115-PI-es.pdf>
49. Ficha técnica:  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64436&formato=pdf&formulario=FICHAS>
50. Ficha técnica:  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=65698&fichaCompleta=S>
51. Ficha técnica:  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=65213&fichaCompleta=S>
52. Ficha técnica:  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=61586&fichaCompleta=S>
53. Ficha técnica:  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=64854&fichaCompleta=S>



54. Ficha técnica:  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=64855&fi chaCompleta=S>
55. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <http://www.agemed.es/>
56. Ficha técnica:  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=42934&fi chaCompleta=S>
57. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, Normand SL, Gurwitz JH, Marras C, Wodchis WP, Mamdani M. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ* 2005; 330: 445
58. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005; 353: 2335-41 [[Texto](#)]
59. Etumina: prospecto
60. Ficha técnica:  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=55576&fi chaCompleta=S>
61. Ficha técnica:  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=38211&fi chaCompleta=S>
62. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, Keefe RS, Davis SM, Davis CE, Lebowitz BD, Severe J, Hsiao JK; Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 1209-23
63. Decentan: prospecto
64. Ficha técnica:  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=42851&fi chaCompleta=S>
65. Ficha técnica:  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=49504&formato=pdf&formulario=FICHAS>
66. Fichas técnicas:  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=48556&fi chaCompleta=S> y  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaHtml&codigo=48558&fi chaCompleta=S>
67. Eskazine: prospecto
68. Comité Lyonnais de Recherches Thérapeutiques en Psychiatrie. The birth of psychopharmacotherapy: explorations in a new World – 1952-1968”. En Healy D (ed): *The psychopharmacologists Vol 3*, London: Arnold, 2000; p 1-54
69. Pisani F, Fazio A, Oteri G, Di Perri R. Dipropylacetic acid plasma levels: diurnal fluctuations during chronic administration with dipropylacetamide. *Ther Drug Monit* 1981; 3: 297-301 .
70. Bialer M. Clinical pharmacology of Valproamide. *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 114-122
71. Perry PJ, Bever-Stille KA, Arndt S, Gundersen S. Correlation of valproate plasma concentrations and dose in bipolar affective disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 277-9.



72. Lambert PA, Carraz G, Borselli S, Carrel S. Action neuropsychotrope d'un nouvel antiépileptique: le Dépamide. *Ann Méd Psychol (Paris)* 1996; 1: 707-710
73. Bowden CL. Predictors of response to divalproex and lithium. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(suppl 3): 25-30
74. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Hudson JL. Valproate in the treatment of bipolar disorder: literature review and clinical guidelines. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12(suppl 1): 42-52
75. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, Lesem MD, Swann AC. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 108-111
76. Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, Dilsaver SC, Davis JM. Depression During Mania. Treatment Response to Lithium or Divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 37-42
77. Lambert P, Venaud G. Etude comparative du valpromide versus lithium dans la prophylaxie des troubles thymiques. *Nervure* 1992; 5, 57-65
78. Borden CL. Spectrum of effectiveness of valproate in neuropsychiatry. *Expert Rev Neurother* 2007; 7:9-16
79. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Youngstrom EA, Jackson K, Bilali S, Ganocy SJ, Findling RL. A 20-Month, Double-Blind, Maintenance Trial of Lithium Versus Divalproex in Rapid-Cycling Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* 2005; 162:2152-2161
80. Fisher C, Broderick W. Sodium valproate or valproate semisodium: is there a difference in the treatment of bipolar disorder? *Psychiatr Bull* 27: 446-448
81. Pacheco L, Medrano J (Editores). Guía para el uso autorizado de psicofármacos en España 2005. Barcelona: Glosa, 2005.
82. Ministerio de Sanidad y Consumo. Información sobre medicamentos. Nuevas Indicaciones Autorizadas 2006. (Enero - Diciembre): <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/informaMedicamentos/nuevasIndicaciones2006.htm>
83. Ficha técnica: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=58470&formato=pdf&formulario=FICHAS>
84. Ficha técnica: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=56296&formato=pdf&formulario=FICHAS>
85. Deprax: Prospecto
86. Benca RM. Diagnosis and Treatment of Chronic Insomnia: A Review. *Psychiatr Serv* 2005; 56: 332-43 [Texto]
87. Work Group on Panic Disorder. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155 (5 Suppl): 1-34
88. Rosenbaum JF. The development of clonazepam as a psychotropic: the massachusetts general hospital experience. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 Suppl 5:3-6 .
89. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159 (4 Suppl): 1-50.
90. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (10 Suppl): 1-52.
91. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2000; 157 (4 Suppl): 1-45.



92. Vallejo Ruiloba J. Consenso. Tratamiento de las depresiones. Barcelona: Ars Médica, 2005
93. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB, McGlashan TH, Miller AL, Perkins DO, Kreyenbuhl J; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (2 Suppl): 1-56.
94. Ursano RJ, Bell C, Eth S, Friedman M, Norwood A, Pfefferbaum B, Pynoos JD, Zatzick DF, Benedek DM, McIntyre JS, Charles SC, Altshuler K, Cook I, Cross CD, Mellman L, Moench LA, Norquist G, Twemlow SW, Woods S, Yager J; Work Group on ASD and PTSD; Steering Committee on Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (11 Suppl): 3-31.
95. American Psychiatric Association. Treatment of patients with eating disorders, third edition. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (7 Suppl): 4-54.
96. Kleber HD, Weiss RD, Anton RF Jr, George TP, Greenfield SF, Kosten TR, O'Brien CP, Rounsaville BJ, Strain EC, Ziedonis DM, Hennessy G, Connery HS, McIntyre JS, Charles SC, Anzia DJ, Cook IA, Finnerty MT, Johnson BR, Ninger JE, Summergrad P, Woods SM, Yager J, Pyles R, Cross CD, Peele R, Shemo JP, Lurie L, Walker RD, Barnovitz MA, Gray SH, Saxena S, Tonnu T, Kunkle R, Albert AB, Fochtmann LJ, Hart C, Regier D; Work Group on Substance Use Disorders; American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines. Treatment of patients with substance use disorders, second edition. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2007; 164 (4 Suppl): 5-123.
97. Jadad A, Moore A, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, McQuay HJ: Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996, 17:1-12
98. Fountoulakis KN, Nimatoudis I, Iacovides A, Kaprinis G. Off-label indications for atypical antipsychotics: A systematic review. *Ann Gen Hosp Psychiatry*. 2004; 3: 4
99. Chouniard G. The search for new off-label indications for antidepressant, antianxiety, antipsychotic and anticonvulsant drugs. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31: 168-176
100. Anderson IM; Edwards JG. Guidelines for choice of selective serotonin reuptake inhibitor in depressive illness. *Advan Psychiatr Treat* 2001; 7: 170 – 180 .
101. Tyrer P, Bateman AW. Drug treatment for personality disorders. *Advan Psychiatr Treat* 2004; 10: 389 – 398
102. Soler Insa PA, Gascón Barrachina JG (coordinadores). RTM-III. Recomendaciones terapéuticas en los trastornos mentales, 2ª Edición. Barcelona: Ars Médica, 2005
103. Sotoca Momblona JM, Izco García N, Sisó Almirall A, Benavent Areu J. Uso compasivo del medicamento en la atención primaria. *Aten Primaria* 2004; 34: 65-67
104. Carrasco Gómez JJ. Responsabilidad médica y psiquiatría, 2ª edición. Madrid: Cólax, 1998
105. Magro Server V. Guía práctica de responsabilidad sanitaria. Madrid: La Ley, 2007
106. Galán Cortés JC. Responsabilidad civil médica. Cizur Menor: Thomson Civitas, 2005
107. LEY 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE número 274, de 15 de noviembre de 2002
108. Dresser R. At law: the curious case of off-label use. *Hastings Cent Rep* 2007; 37:9-11