

---

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

---

# ESTUDIO RETROSPECTIVO SOBRE EL USO DE SULPIRIDE EN LA COMARCA DE DONOSTIALDEA

## INDICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS

Egilea /Autor:

**Alicia Espinal Soria**

Zuzendaria / Director/a:

**Dr. Adolfo López de Munain**

## **AGRADECIMIENTOS**

Mi primer agradecimiento va dirigido al director de este trabajo, el Dr. Adolfo López de Munain. Sin su guía y correcciones no hubiera sido posible realizarlo.

Agradezco también a Javier Basterrechea, del Servicio de Informática del Hospital Universitario Donostia, y a la Dra. Olga Frías por habernos proporcionado una base de datos con todos los pacientes en tratamiento con Sulpiride y habernos facilitado el trabajo a la hora de buscar pacientes con sintomatología neurológica en posible relación con este fármaco. Sin su colaboración, la realización de este trabajo hubiera resultado inviable.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>1.1.1 EL PROBLEMA DE LA MORBILIDAD NEUROLÓGICA DEBIDA A FÁRMACOS</b> .....	1
1.1.1 El problema de los fármacos antiguos .....	1
1.1.2 Procedimientos de seguridad .....	2
1.1.3 Demografía actual y riesgo de la prescripción inadecuada en ancianos .....	3
<b>1.2 MORBILIDAD DE LOS NEUROLÉPTICOS</b> .....	7
1.2.1 Estudios de morbilidad de los fármacos neurolépticos .....	10
<b>1.3 SULPIRIDE</b> .....	11
1.3.1 Características farmacocinéticas y farmacodinámicas .....	12
1.3.2 Indicaciones .....	13
1.3.3 Efectos secundarios y advertencias .....	14
1.3.4 Datos de consumo acumulado en España .....	14
<b>2. HIPÓTESIS</b> .....	16
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	16
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	16
<b>5. RESULTADOS</b> .....	17
<b>5.1 MUESTRA GLOBAL</b> .....	17
<b>5.2 MUESTRA FILTRADA POR PROCESOS NEUROLÓGICOS</b> .....	18
5.2.1 Indicaciones de prescripción y beneficio del tratamiento .....	19
5.2.2 Consultas especializadas .....	22
5.2.3 Morbilidad del sulpiride en la comarca Donostialdea .....	23
5.2.3.1 Grupo A: pacientes con antecedentes de riesgo de prescripción inadecuada .....	23
5.2.3.2 Grupo B: pacientes con posible efecto adverso medicamentoso .....	23
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	24
<b>6.1 MUESTRA GLOBAL</b> .....	24
<b>6.2 MUESTRA FILTRADA POR PROCESOS NEUROLÓGICOS</b> .....	25
6.2.1. Indicaciones de prescripción .....	27
6.2.2 Morbilidad del sulpiride en la comarca Donostialdea .....	29
6.2.2.1 Grupo A: pacientes con antecedentes de riesgo .....	29
6.2.2.2 Grupo B: pacientes con posible RAM .....	30
<b>6.3 LIMITACIONES DEL TRABAJO</b> .....	32
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	33
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	35

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 EL PROBLEMA DE LA MORBILIDAD NEUROLÓGICA DEBIDA A FÁRMACOS**

#### **1.1.1 El problema de los fármacos antiguos**

El sulpiride es un antipsicótico típico relativamente antiguo que fue desarrollado en Francia a mediados de los años 60. Desde entonces, se ha utilizado fundamentalmente para el tratamiento de la esquizofrenia y otras indicaciones no psiquiátricas como el vértigo y algunos trastornos funcionales digestivos<sup>1</sup>.

A pesar de que en los años 60 teóricamente ya existían los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, no se aplicaban medidas tan efectivas para evitar sesgos como en la actualidad. La revisión sistemática de miles de ensayos realizados a partir de 1948 demostró que no incluían un tamaño muestral suficiente y que no tenían en cuenta muchos efectos inesperados de interés para los pacientes<sup>2</sup>. Existen pocos estudios sobre eficacia y seguridad de los antipsicóticos típicos por que se comercializaron en una época en la que la legislación no tenía criterios de comercialización tan exigentes como los actuales. Asimismo, las indicaciones de uso estaban basadas en enfermedades cuyo concepto y tratamiento ha cambiado notablemente desde entonces.

En los años 80, apareció una nueva generación de fármacos antipsicóticos categorizados como “atípicos” en contraposición a los clásicos o “típicos” que tenían menor capacidad para producir trastornos del movimiento. Debido a que el sulpiride es más eficaz que otros antipsicóticos típicos como el haloperidol para tratar los síntomas negativos de la esquizofrenia, también se le puede clasificar como antipsicótico atípico<sup>1</sup>.

### 1.1.2 Procedimientos de seguridad

La seguridad de los fármacos siempre ha sido motivo de preocupación en todos los estamentos sanitarios. En España, la neurología ha sido pionera en identificar reacciones adversas medicamentosas. Los tratamientos farmacológicos producen un alto índice de reacciones adversas sobre el sistema nervioso central (SNC) y periférico. Según un estudio realizado por el Centro Regional de Farmacovigilancia de Canarias, que revisó mediante el antiguo sistema de notificación espontánea de Tarjeta Amarilla, las reacciones adversas medicamentosas (RAM) que afectan al SNC y periférico ocupan el cuarto puesto tras las RAM de piel y anejos, las generales y las gastrointestinales. En las consultas de neurología las RAM más frecuentes fueron: *la cefalea por abuso de medicación, el parkinsonismo, el síndrome confusional, la discinesia tardía y el temblor*. En cuanto al *parkinsonismo y al temblor*, la trimetazidina y el sulpiride fueron los fármacos más comúnmente implicados en sus apariciones. El 30% de las RAM neurológicas se consideraron leves y el 70% moderadas, siendo el 91.6% de todas ellas potencialmente evitables<sup>3</sup>.

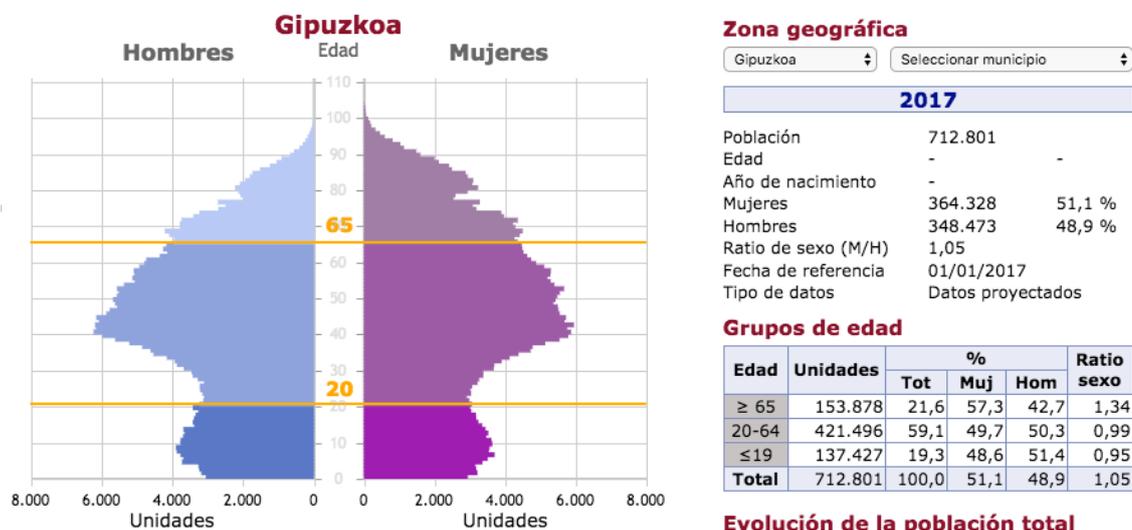
Para identificar reacciones adversas es fundamental la concienciación y participación de los profesionales sanitarios que las sospechen e informen y la existencia de un sistema que recoja y analice dichas sospechas. El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano (SEFV-H) es una estructura descentralizada que está coordinada por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), la Agencia Estatal adscrita al Ministerios de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. En este sistema participan las instituciones competentes de farmacovigilancia de las comunidades autónomas, los profesionales sanitarios y los ciudadanos. Este organismo se encarga de integrar toda la información sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos que recogen las distintas administraciones sanitarias. De este modo, intenta identificar riesgos previamente no conocidos o cambios de riesgos ya conocidos realizando los estudios que se consideren necesarios para dicho fin<sup>4</sup>.

Sin embargo, la infranotificación de RAM es un problema común a todas las especialidades de todo el país. Se realizó un estudio a nivel nacional que recogía 12

reacciones adversas neuropsiquiátricas graves entre 2000 - 2001 (una de ellas fue mortal, siete graves y cuatro dejaron secuelas) que no habían sido registradas en el Sistema de Farmacovigilancia Española Datos de Reacciones Adversas (FEDRA), y por tanto, no fueron notificadas al SEFV. Los resultados de este estudio establecieron como conclusión que se detectaba un muy bajo índice de notificación al SEFV de RAM inusuales y/o graves. Los motivos de esta infranotificación son similares que en otras especialidades: falta de tiempo, masificación de las consultas, etc. Se encontraron RAM que a pesar de estar publicadas en revistas médicas o comunicadas en congresos no fueron comunicados al SEFV<sup>3</sup>, lo que denota una cierta falta de concienciación de los profesionales sanitarios sobre la importancia de las notificaciones.

### 1.1.3 Demografía actual y riesgo de la prescripción inadecuada en ancianos.

La pirámide poblacional de Guipúzcoa es regresiva<sup>5</sup>, es decir, se incrementa a mayor ritmo la parte alta correspondiente a la población anciana que las capas jóvenes. Según los datos recogidos por el Instituto Vasco de Estadística, como muestra la **Figura 1**, en el año 2017 el porcentaje de población por encima de los 65 años era del 21.6% (57.3% mujeres y 42.7% hombres). La comarca sanitaria Donostialdea cuenta con unos 360.000 habitantes distribuidos en áreas urbanas y rurales que muy probablemente se distribuyen en una pirámide poblacional muy similar.



**Figura 1.** Pirámide de la población de Guipúzcoa en el año 2017 clasificada por sexos y grupos de edad tomada del Instituto Vasco de Estadística (Eustat)<sup>5</sup>.

Esta distribución adelanta para Guipúzcoa las previsiones sobre los datos demográficos globales que estiman que el 22% de la población mundial tendrá 65 años o más en el año 2050<sup>6</sup>.

El buen uso de un fármaco en el anciano requiere conocer las características farmacocinéticas y farmacodinámicas debidas a los cambios fisiológicos del envejecimiento. Los ancianos metabolizan peor los fármacos, sufren con frecuencia comorbilidad, lo que genera un uso de polifarmacia con un mayor riesgo de interacciones medicamentosas. Todo ello hace que sean especialmente susceptibles a padecer efectos adversos. Además, el uso de medicamentos potencialmente inapropiados (PIM, *potentially inappropriate medications*) es un problema frecuente en las personas mayores. Se define el PIM como terapia farmacológica cuyo riesgo de efectos adversos sobrepasa el beneficio terapéutico. Para ofrecer información más segura a los médicos, se han desarrollado criterios para evitar la prescripción de PIM. Europa tiene un mayor número de criterios, hecho que podría deberse al rápido proceso de envejecimiento que actualmente está sufriendo este continente<sup>6</sup>. Los criterios utilizados para la prescripción en pacientes mayores de 65 años en Europa son los START (Herramienta de cribado para alertar sobre el tratamiento adecuado o, *Screening Tool to Alert to Right Treatment*) y STOPP (Herramienta de cribado para las prescripciones en los ancianos, *Screening Tool of Older Person's Prescriptions*)<sup>7</sup>. Los criterios STOPP se crearon a través de un acuerdo consensuado de 18 expertos en farmacoterapia geriátrica de Irlanda y Reino Unido y contienen 65 indicadores de interacciones entre fármacos e interacciones fármaco – enfermedad<sup>8</sup>. En Estados Unidos, se desarrollaron los denominados criterios de Beers cuya última actualización data del año 2012. En la última actualización se establecen tres tipos de listas que sirven como guías de prescripción en ancianos: 34 fármacos y clases farmacológicas que directamente se consideran prescripciones inadecuadas, fármacos a evitar si padecen ciertas enfermedades o síndromes y lista de tratamientos que deben utilizarse con precaución<sup>9</sup>. Recientemente los criterios de Beers se han validado para el catálogo farmacéutico de España<sup>10</sup>.

En un metaanálisis de los trabajos publicados entre el 2006 - 2015 se observó un rango de prevalencia de PIM en ancianos de 11.5% - 62.5%. El PIM está vinculado con efectos adversos, hospitalización, morbilidad, mortalidad y genera por todo ello un alto coste adicional en Servicios de Salud<sup>6</sup>. En nuestro entorno europeo, la magnitud de PIM es muy variable, siendo del 41.1% en Europa del Este y 15.8% en Europa Occidental (Dinamarca 5.8, Italia 26.5%)<sup>11</sup>. Existe un reciente estudio realizado en Francia que afirma que el 27.6 – 50% de los eventos iatrogénicos debidos a fármacos que causaban hospitalización se podían haber prevenido<sup>7</sup>. Otro estudio realizado en el Reino Unido halló que alrededor del 12% de los pacientes mayores de 65 años han sido hospitalizados por algún efecto adverso medicamentoso y dos tercios de estos casos podrían haberse evitado<sup>8</sup>. A partir de bases de datos de compañías de seguros en Suiza, se halló que la prevalencia de PIM según los Criterios Beers del 2003 o la lista PRISCUS fue del 21% en pacientes con 65 años de edad y mayores<sup>12</sup>.

Fuera de Europa, un estudio coreano que analizó la prevalencia de prescripciones potencialmente inapropiadas de medicamentos que actúan a nivel del sistema nervioso central publicó que esto sucedió en el 10.73% de los servicios ambulatorios brindados a los ancianos en Corea del Sur en 2013<sup>13</sup>. En Japón, la prescripción inapropiada según los criterios de Beers de fármacos adaptados a esta población fue del 20.5%<sup>14</sup>.

Asimismo, los PIM incrementan los costes de los servicios de salud. Según un análisis retrospectivo realizado en Irlanda, los PIM consumieron el 9% del total de los costes invertidos en medicamentos para pacientes  $\geq 70$  años<sup>15</sup>.

Una revisión sistemática de 27 estudios realizada en 2015<sup>16</sup> que evaluó los factores asociados a la mala prescripción informó que de los 24 factores de riesgo analizados, sólo el uso de polifarmacia mostró una asociación estadísticamente significativa con la prescripción inapropiada. Es decir, que cuantos más medicamentos recibe un paciente, mayor riesgo tiene de añadir a su tratamiento un fármaco inapropiado.

A menudo se define el término polifarmacia como el uso concomitante de cinco o más medicamentos. El número de fármacos que toma cada paciente ha aumentado considerablemente en las últimas décadas según un estudio realizado en Reino Unido<sup>8</sup>. Se encontró que los pacientes mayores de 65 años usaban de media cuatro

fármacos. Sin embargo, la polifarmacia en sí no es necesariamente indeseable si el uso de todos los medicamentos está justificado en términos de riesgo - beneficio. Además de la asociación de PIM con la polifarmacia, se vio que los pacientes mayores con cuidado domiciliario, los internados en residencias y los pacientes frágiles en general tienen mayor riesgo de RAM. Cuando los RAM ocurren en pacientes mayores, es más probable que sean graves y menos probable que sean reconocidos o informados<sup>8</sup>.

El uso de neurolépticos en mayores de 65 años está muy extendido por la alta prevalencia de demencia con alteraciones de la conducta y trastornos psiquiátricos. El anciano tiene una tolerancia disminuida a los efectos indeseables por el propio envejecimiento. El fármaco tiende a acumularse en plasma por una disminución de la excreción renal, por lo que debe utilizarse una dosis menor que en adulto, especialmente en aquellos pacientes muy ancianos o con insuficiencia renal<sup>17</sup>. También existen cambios farmacodinámicos como la disminución de la densidad de receptores para neurotransmisores como dopamina, serotonina y acetilcolina lo que se traduce en un mayor riesgo de desarrollo de efectos neurológicos con menores niveles plasmáticos<sup>18</sup>. Asimismo, existen otros factores a tener en cuenta como la automedicación, que es mucho más frecuente en esta población, y la mayor frecuencia de visitas al médico, el cual tiende a satisfacer a estos pacientes indicando fármacos dirigidos exclusivamente al alivio sintomático o como placebo<sup>17</sup>.

Además del riesgo de sobret ratamiento, los pacientes mayores pueden sufrir restricciones para una terapia apropiada debido a miedos, a un índice riesgo – beneficio desconocido, o a una falta percibida de coste - efectividad<sup>8</sup>.

Podemos concluir que es difícil valorar en el anciano el riesgo – beneficio de una medicación y que deberían utilizarse y ampliarse las herramientas existentes para disminuir los riesgos de reacciones adversas lo máximo posible, sin llegar al extremo de negar al paciente una terapia farmacológica que podría ser beneficiosa.

Para hacer frente a este problema, es útil la informatización de la receta electrónica que ha permitido incluir sistemas de alerta que advierten al profesional sanitario sobre posibles prescripciones inadecuadas para ese paciente. En Cataluña, se desarrolló un complemento informático para prescribir de forma más segura en atención primaria llamado proyecto PREFASEG (PREscripción FARMacológica

SEGura)<sup>19</sup>. Este programa identificaba interacciones medicamentosas, tratamientos redundantes, alergias, contraindicaciones de fármacos con enfermedades y fármacos desaconsejados en pacientes mayores de 75 años. Tras 6 meses de funcionamiento, evitó problemas relacionados con duplicidades en 61.063 pacientes, interacciones medicamentosas en 34.979 pacientes, alguna exposición a un medicamento con riesgo de reacción alérgica en 9.439 pacientes y a tomar algún fármaco desaconsejado por su edad a 9.110. Asimismo, se previno de alguna contraindicación relacionada con enfermedad de base a 3.920 pacientes. Además de aumentar la seguridad para el paciente, se estimó un ahorro aproximado de 810.000 euros debido a todas las retiradas de prescripción. Estos datos indican que podría resultar de utilidad incluir en el sistema informático de Osakidetza Presbide un complemento similar para facilitar el trabajo del profesional sanitario a la hora de prescribir para prevenir efectos indeseados de los fármacos y ahorrar costes en medicación innecesaria y/o peligrosa para el paciente.

## **1.2 MORBILIDAD DE LOS NEUROLÉPTICOS**

Entre los efectos secundarios de los neurolépticos se encuentran los movimientos involuntarios anormales. Según un análisis realizado por el servicio de farmacovigilancia de la UPV-EHU<sup>20</sup>, el efecto adverso más frecuente es la discinesia, seguido por el parkinsonismo, la distonía, el temblor, la acatisia, el corea, los tics y las mioclonías.

Los trastornos del movimiento se han agrupado en tres categorías dependiendo del tiempo que transcurra entre la toma del medicamento y la aparición del efecto secundario:

- I. Agudos e inmediatos: ocurren casi inmediatamente tras la toma del fármaco. Suelen ser reversibles.
- II. Continuos: aparecen después de un tiempo variable de exposición al fármaco y persisten mientras continúe su administración.
- III. Tardíos: aparecen tras la toma muy prolongada de una sustancia, y se mantienen incluso tras la retirada del fármaco.

I. Los movimientos anormales agudos o inmediatos pueden ser confundidos con problemas físicos o psicógenos, por lo que su reconocimiento es importante. En este grupo se clasifican distonías y discinesias agudas.

- a. La distonía aguda es un movimiento anormal provocado por fármacos antagonistas dopaminérgicos como el sulpiride. Están afectados los músculos de cabeza y cuello apareciendo trismus, crisis oculogiras, protrusión de la lengua o retrocolis. Un efecto raro y potencialmente muy grave es el laringoespasma. En la inmensa mayoría de los casos suele aparecer entre el primer y quinto día de la ingesta y es más frecuente en pacientes jóvenes. Su tratamiento de primera elección son los anticolinérgicos (biperideno, difenhidramina), pero también se puede utilizar el diazepam por su acción relajante muscular.
- b. Los fármacos con un efecto contrario (agonistas dopaminérgicos como L-dopa) también pueden provocar movimientos involuntarios anormales de forma aguda.

II. Dentro del grupo de movimientos anormales continuos se encuentran el parkinsonismo inducido por fármacos (PIF), el temblor aislado y la acatisia.

- a. El PIF es un cuadro clínico que cursa con temblor, rigidez, acinesia, amimia facial y anormalidad de la marcha, que suelen aparecer a partir del primer mes de tratamiento. Para diferenciar el PIF de la enfermedad de Parkinson, hay que tener en cuenta que el cuadro en el PIF es simétrico, es decir, que aparece en los dos lados del cuerpo, mientras que en la enfermedad de Parkinson la clínica es con frecuencia asimétrica. El PIF es más frecuente en mujeres (2:1) y en pacientes mayores de 65 años. Este parkinsonismo puede producirse por antagonistas dopaminérgicos, calcioantagonistas (flunarizina y cinarizina) e ISRS (por su acción sobre la serotonina, neurotransmisor que tiene una acción moduladora sobre la dopamina). Se trata suspendiendo el fármaco inductor, aunque pueden utilizarse agonistas dopaminérgicos directos o anticolinérgicos. El parkinsonismo puede mantenerse hasta un año tras la retirada del fármaco. En los casos donde los síntomas no desaparecen, se sospecha que los fármacos han desenmascarado una enfermedad de Parkinson latente<sup>20</sup>.

- b. El temblor aislado también es un movimiento anormal asociado a la toma de sulpiride. Se define como la oscilación rítmica e involuntaria de una región funcional del cuerpo producida por contracciones alternantes o sincronas de músculos agonistas y antagonistas inervados recíprocamente. Al estar producido por múltiples causas como lesiones ocupantes de espacio en SNC, enfermedades metabólicas, ansiedad, fármacos (antidopaminérgicos, anticomiciales, amiodarona, corticoides, ...) el diagnóstico etiológico es complejo.
- c. La acatisia consiste en la necesidad imperiosa de moverse. El paciente no puede estar sentado y suele presentar movimientos estereotipados en cara, tronco o extremidades. Está producido por neurolépticos típicos que producen bloqueo dopaminérgico a nivel del sistema dopaminérgico mesocortical, los agonistas dopaminérgicos, los ISRS, antidepresivos tricíclicos y antagonistas del calcio. Es más frecuente en los hombres, excepto la forma crónica que es más frecuente en mujeres. En cuanto a su tratamiento, la primera medida es retirar el neuroléptico típico y si fuera necesario, reemplazarlo por un neuroléptico atípico. Otros fármacos que se utilizan para su control son el propranolol, la clonidina y las benzodiacepinas.

III. Los movimientos anormales tardíos aparecen en pacientes que están tomando o han tomado antagonistas dopaminérgicos al menos 3 meses. Son los efectos adversos extrapiramidales más temidos ya que son difíciles de tratar y pueden permanecer incluso tras la retirada del fármaco inductor.

- a. La discinesia o distonía tardía (DT) consiste sobre todo en movimientos involuntarios orolinguales, de mandíbula y movimientos coreicos de tronco. Se produce por bloqueo crónico de dopamina con hipersensibilidad estriatal por denervación. Es más frecuente en mujeres y en mayores de 60 años. Es necesario que exista una historia de exposición a neurolépticos de al menos 3 meses. Aunque puede aparecer en los tratamientos crónicos continuos o intermitentes, su manifestación está favorecida por un tratamiento con sulpiride intermitente en lugar de continuo. En cuanto al manejo de estos pacientes, en aquellos que necesiten neurolépticos para su enfermedad de base, se reemplazan por neurolépticos atípicos (clozapina u olanzapina). Otros fármacos que pueden

utilizarse son los depleccionantes de dopamina (tetrabenazina, reserpina) o los calcioantagonistas, la vitamina E, la gabapentina o las benzodiazepinas (clonazepam). También el uso de toxina botulínica puede ser eficaz. Como última opción, es posible recurrir a tratamientos quirúrgicos como talamotomía o palidotomía<sup>20</sup>.

### **1.2.1 Estudios de morbilidad de los fármacos neurolépticos**

Los fármacos antipsicóticos son de uso extendido tanto en la atención primaria como especializada de los sistemas públicos de salud. Si bien son utilizados bajo la indicación de trastornos psiquiátricos específicos, también se prescriben para tratar trastornos psicológicos no tipificados, como la ansiedad reactiva o trastornos del sueño transitorios. Estos problemas son especialmente frecuentes en personas mayores con demencia. Además, algunos neurolépticos como el sulpiride o la metoclopramida son utilizados también para combatir síntomas no psiquiátricos muy prevalentes y con frecuencia poco específicos, como el vértigo o problemas digestivos.

En los estudios que analizan el uso inapropiado de fármacos con frecuencia aparecen los neurolépticos en los primeros lugares. En un estudio realizado en Japón sobre la población anciana en medio extrahospitalario se desprende que el sulpiride es el tercer fármaco de uso ambulatorio que más frecuentemente se asocia a efectos adversos en mayores de 65 años (10.7%). Solo superado por los antihistamínicos de acción anticolinérgica (13.3%) y las benzodiazepinas de acción larga (11.5%)<sup>14</sup>. Una de las reacciones adversas del sulpiride más graves en ancianos es el parkinsonismo, ya que afecta notablemente a las capacidades motoras y aumenta el riesgo de caídas y fracturas. También la disquinesia tardía por su repercusión social y psicológica, y ser potencialmente irreversible. Un estudio realizado en población mayor de 65 años con demencia en Alemania<sup>21</sup> determinó que además del aumento de riesgo de fractura de cadera, el uso de neurolépticos incrementaba el riesgo de neumonía adquirida en la comunidad, enfermedad tromboembólica venosa, hiperglucemia, arritmias y accidente cerebrovascular. El estudio de Lucchetti<sup>6</sup> obtuvo similares resultados concluyendo que en personas con demencia en tratamiento con

neurolépticos hay un riesgo aumentado de accidentes cerebrovasculares, de empeoramiento cognitivo y de mortalidad. Por lo tanto, es preferible no utilizar fármacos neurolépticos en ancianos, sobre todo en aquellos con déficit cognitivo – demencia. Y en caso de ser necesario, es preferible utilizar neurolépticos atípicos como la risperidona<sup>21</sup>. Otros efectos adversos menos frecuentes y de menor importancia que se evidenciaron en estos estudios fueron cefalea, ansiedad y estreñimiento<sup>6,21</sup>.

En cuanto al sistema cardiovascular, diversos estudios han demostrado que es capaz de prolongar el intervalo QT. En la literatura se pueden encontrar notificaciones de bloqueo cardiaco, arritmia ventricular, *torsade de pointes*, y mortalidad cardiovascular (paro cardiaco, muerte súbita)<sup>22</sup>.

El síndrome neuroléptico maligno se asocia también con los antipsicóticos. En el 2009 se halló que el sulpiride produjo el 3.9% de los casos de síndrome neuroléptico maligno notificados en la base de datos FEDRA entre los años 1985 – 2009. La letalidad de la reacción es muy elevada y similar entre antipsicóticos típicos y atípicos<sup>23</sup>.

Por último, una notificación de caso clínico describió la aparición de ginecomastia en un varón de 38 años en tratamiento con 50 mg de sulpiride diarios durante 5 meses. Este efecto adverso se produce por el aumento de los niveles de prolactina causados por la incapacidad de la dopamina de unirse a su receptor y ejercer su acción inhibitoria sobre la liberación de prolactina<sup>24</sup>.

### **1.3. SULPIRIDE**

El sulpiride es un principio activo perteneciente a los denominados neurolépticos típicos (aunque en algunos textos se le considera atípico) dentro del grupo de las benzamidas. Se comercializa en España bajo diferentes nombres: Dogmatil en capsulas de 50mg y 200mg y solución para inyección intramuscular, Guastil y Psicocen en cápsulas de 50mg. También en asociación con diazepam (Ansium: sulpiride 50mg/diazepam 5 mg) y con piridoxina (Tepazepan: sulpiride 50mg/piridoxina 5 mg/ diazepam 5mg), además de algunas formulaciones genéricas<sup>25</sup>.

### **1.3.1 Características farmacocinéticas y farmacodinámicas:**

El sulpiride por vía oral se absorbe por completo en 4-5 horas con una biodisponibilidad del 25-35% y una vida media de 6 a 8 horas, que exige la toma cada 8 horas. Se recomienda no administrarlo con comida pues puede limitar su absorción. Prácticamente no se metaboliza, eliminándose por orina la molécula completa lo que limita su uso en la insuficiencia renal. El uso intramuscular se reserva para tratamientos cortos durante la fase más aguda del vértigo.

Su mecanismo de acción es el bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2 y D3 y también parece poseer un cierto efecto anticolinérgico. Los receptores D2 son fundamentalmente presinápticos del grupo de los acoplados a proteínas G con efecto sobre un segundo mediador. Se encuentran en neuronas y astrocitos en los diferentes sistemas dopaminérgicos del sistema nervioso central, implicados en el control motor, cognición, sistemas de recompensa y emociones, conducta alimentaria y neuroregulación de algunas hormonas como la inhibición de la síntesis de prolactina.

El sistema dopaminérgico y sus receptores D2 también se encuentran en los plexos nerviosos mientéricos del aparato digestivo colaborando en el control autónomo de la digestión. Su efecto es inhibitorio de la motilidad esofágica, gástrica e intestinal, por lo que su bloqueo farmacológico favorece el vaciado gástrico y el tránsito intestinal. Por ello el sulpiride, y otros bloqueantes D2, ha sido utilizado como antiemético y regulador de disfunciones digestivas. El efecto antiemético también está mediado por el bloqueo de receptores D2 localizados en el centro bulbar del vómito y en sus aferencias desde el vestíbulo y núcleos centrales vestibulares. Estos mecanismos han propiciado su uso extensivo en el tratamiento del vértigo dentro del grupo de los denominados sedantes vestibulares<sup>26, 27</sup>.

### 1.3.2 Indicaciones

Las indicaciones según las fichas técnicas y prospectos de los productos con sulpiride son diversas y poco específicas. Con frecuencia dirigidas al tratamiento sintomático y curiosamente varían según la marca.

Dogmatil/Guastil: tratamiento de los trastornos depresivos con síntomas psicóticos en combinación con antidepresivos, cuando el tratamiento solo con antidepresivos haya sido ineficaz, y para el tratamiento de otras formas graves de depresión resistentes a los antidepresivos. Tratamiento del vértigo en los casos en los que no haya respuesta al tratamiento habitual vertiginoso. Tratamiento de las psicosis agudas y crónicas.

Sulpiride Kher: inespecíficas como “cuadros psicopatológicos diversos (neuritis, depresiones, somatizaciones neuróticas)”, “psicoastenias”, “involución psíquica de la senectud” o “somatizaciones gastrointestinales”.

De forma general, el uso de sulpiride está indicado para: el tratamiento de la esquizofrenia y los delirios crónicos, el tratamiento del vértigo refractario al tratamiento antivertiginoso habitual, el tratamiento de trastornos depresivos con síntomas psicóticos y el tratamiento de formas graves de depresión resistentes a antidepresivos de primera línea.

Existe numerosa bibliografía sobre el uso de sulpiride en enfermedades psiquiátricas, sobre todo psicosis esquizofrénica, tanto de forma aislada como asociada o potenciadora de otros neurolépticos, y en la depresión mayor. A dosis bajas e intermedias su efecto parece mejorador del humor, la ansiedad y los síntomas negativos de la psicosis. A dosis altas, mayores de 600 mg al día, disminuye los síntomas negativos. También se ha utilizado para combatir los tics del síndrome de Gilles de la Tourette, neurosis y distimias.

Sin embargo, su uso en el vértigo está peor documentado. Aunque se incluye dentro de los sedantes vestibulares en algunos textos sobre el tratamiento sintomático del vértigo existe poca literatura médica para recomendar esta indicación con un nivel de evidencia suficiente. Tampoco se ha estudiado con rigor su capacidad para combatir los vómitos u otros síntomas digestivos a pesar de algunas series publicadas sobre su

beneficio como antiemético en quimioterapia y en el reflujo gastroesofágico o la úlcera duodenal<sup>25,28</sup>.

### 1.3.3. Efectos secundarios y advertencias

El perfil de efectos adversos y precauciones de sulpiride es similar al de los neurolépticos descritos anteriormente. Sin embargo, es posible que el fármaco no genere la atención y seguimiento como otros antipsicóticos debido a su uso para síntomas frecuentes y benignos fuera del ámbito puramente psiquiátrico. Por otro lado, las dosis habitualmente utilizadas para estos pacientes no suelen ser altas con lo que el riesgo de reacciones adversas agudas o graves es bajo. Los efectos secundarios motores extrapiramidales como el temblor o la discinesia tardía pueden aparecer a estas dosis y sin clara relación con el inicio del tratamiento lo que dificulta su reconocimiento. El efecto sedante y depresor de sulpiride es menor comparado con otros neurolépticos pero puede ser relevante sobre todo en pacientes ancianos con baja reserva cognitiva. También el glaucoma y el riesgo de retención urinaria por enfermedades prostáticas son contraindicaciones relativas del fármaco por su efecto anticolinérgico. La porfiria y el feocromocitoma son contraindicaciones absolutas<sup>25,28</sup>.

### 1.3.4. Datos de consumo acumulado en España

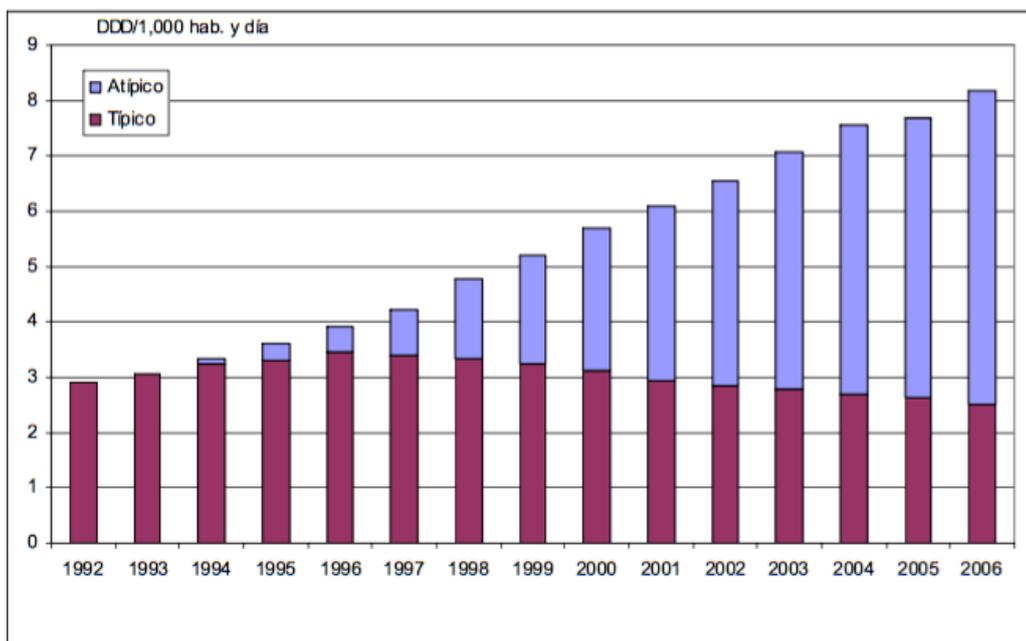
Los datos de consumo acumulado en España de sulpiride proceden del observatorio de uso de medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre Estudios de Utilización de Medicamentos, los consumos de las especialidades farmacéuticas se han expresado en dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día (DHD). Los datos sobre sulpiride disponibles en el periodo 1992 a 2006 muestran cómo el consumo permanece estable alrededor de de 0,22 a 0,31DDD por 1.000 habitantes tal como indica la **Tabla 1**<sup>29</sup>.

**Tabla 1. Utilización de antipsicóticos en España.** Datos expresados en DDD/1.000 habitantes y día. Sistema Nacional de Salud

Tipo	Principio activo	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
<b>Atípico</b>	Aripiprazol														0,10	0,20
	Clozapina		0,01	0,04	0,05	0,07	0,08	0,08	0,10	0,11	0,11	0,12	0,14	0,16	0,16	0,19
	Olanzapina						0,29	0,63	0,91	1,18	1,39	1,66	1,81	1,86	1,83	1,92
	Quetiapina								0,01	0,13	0,21	0,31	0,46	0,62	0,77	
	Risperidona			0,06	0,24	0,37	0,47	0,69	0,97	1,28	1,52	1,72	1,89	2,16	2,12	2,32
	Sertindol						0,00	0,04	-	-	-	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Ziprasidona												0,15	0,22	0,23	0,26
<b>Total Atípico</b>			0,01	0,10	0,29	0,43	0,84	1,45	1,98	2,57	3,14	3,71	4,30	4,86	5,06	5,65
<b>Típico</b>	Amisulprida											0,05	0,14	0,22	0,27	0,32
	Clorpromazina	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,05	0,05	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
	Clotiapina	0,13	0,13	0,13	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,14	0,15	0,16
	Flufenazina	0,50	0,52	0,54	0,53	0,53	0,51	0,49	0,47	0,47	0,44	0,43	0,41	0,36	0,34	0,33
	Haloperidol	0,78	0,87	0,94	0,94	1,01	0,93	0,96	0,92	0,87	0,80	0,74	0,68	0,66	0,71	0,72
	Levompromazina	0,12	0,13	0,14	0,14	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,14	0,13	0,13	0,12	0,13	0,13
	Loxapina	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
	Perfenazina	0,06	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,06	0,06	0,06	0,06	0,05	0,05
	Periciazina	0,10	0,10	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,10	0,10	0,09	0,09	0,08	0,08	0,08	0,08
	Pimozida	0,10	0,11	0,12	0,12	0,12	0,11	0,10	0,10	0,10	0,09	0,09	0,08	0,07	0,07	0,07
	Pipotiazina	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,06	0,06	0,05	0,05	0,05	0,04	0,04	0,03	0,03	0,03
	Sulpirida	0,22	0,23	0,25	0,27	0,29	0,30	0,30	0,31	0,31	0,32	0,32	0,31	0,31	0,30	0,29
	Sulpirida asociaciones	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,17	0,16	0,15	0,15	0,14	0,13	0,12	0,12	0,10	0,00
	Tiaprida	0,08	0,08	0,09	0,09	0,10	0,09	0,09	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
	Tioproperazina	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Tioridazina	0,40	0,41	0,42	0,42	0,42	0,41	0,38	0,35	0,32	0,28	0,25	0,22	0,19	0,07	0,00
	Tioridazina asociaciones	0,02	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Trifluoperazina	0,07	0,08	0,08	0,08	0,08	0,07	0,06	0,06	0,06	0,05	0,05	0,05	0,04	0,04	0,03
	Zuclopentixol				0,02	0,08	0,13	0,17	0,18	0,20	0,20	0,20	0,20	0,19	0,17	0,16
<b>Total Típico</b>		2,90	3,06	3,25	3,32	3,47	3,38	3,33	3,24	3,13	2,95	2,85	2,77	2,69	2,63	2,51
<b>TOTAL GENERAL</b>		<b>2,90</b>	<b>3,07</b>	<b>3,35</b>	<b>3,61</b>	<b>3,91</b>	<b>4,22</b>	<b>4,78</b>	<b>5,22</b>	<b>5,70</b>	<b>6,09</b>	<b>6,56</b>	<b>7,08</b>	<b>7,55</b>	<b>7,69</b>	<b>8,17</b>

DDD: Dosis diarias definidas

Es destacable que el consumo del resto de antipsicóticos típicos antiguos también permanece estable al contrario con los atípicos cuyo consumo aumenta como se muestra en la **Figura 2**<sup>29</sup>.



**Figura 2.** Utilización de antipsicóticos en España. Datos expresados en DDD/1.000 habitantes y día. Sistema Nacional de Salud.

## **2. HIPÓTESIS**

A pesar de existir en el mercado otros medicamentos más modernos con menores riesgos de efectos secundarios, la prescripción de sulpiride continúa siendo importante y existe una tasa desconocida de morbilidad neurológica asociada a su uso.

## **3. OBJETIVOS**

- Cuantificar el consumo del fármaco en Donostialdea, estratificándolo por tipos de prescripción: crónico o a demanda. Considerando el tratamiento a demanda como aquel que el paciente recibe de forma intermitente cuando lo considera necesario y el tratamiento crónico como el tratamiento continuado sin interrupción.
- Determinar las indicaciones de prescripción de este tratamiento
- Revisar los efectos adversos neurológicos atribuibles al fármaco

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

- Revisión y cuantificación de las prescripciones de sulpiride estratificándolo como tratamiento crónico o a demanda en pacientes que tienen la prescripción activa al menos durante un año.
- Revisión de las indicaciones de esta prescripción.
- Revisión de efectos adversos a través de los códigos diagnósticos introducidos en la historia clínica electrónica del área de Donostialdea por profesionales MAP o especialistas.

Para la obtención de la población muestral se utilizaron como criterios de inclusión ser habitante de Donostialdea, con prescripción de sulpiride activa en 2017 al menos desde 2016 y haber recogido efectivamente el fármaco de la farmacia en el año 2017. Se obtuvieron datos sobre la edad, género, fármaco, tipo de prescripción y prescriptor de estos pacientes según la base de datos proporcionada por el sistema

informático. Para ello se contó con la colaboración del Servicio de Informática de Osakidetza que obtuvo los datos de Presbide, sistema informático utilizado por los médicos y farmacias del área para gestionar las prescripciones de recetas electrónicas.

Además, en esta población obtenida se buscaron en el sistema de historia clínica electrónica de Osakidetza (Osabide Global) aquellos con procesos neurológicos susceptibles de ser efectos secundarios del sulpiride o contraindicación del tratamiento: temblor, anomalía de la marcha, parkinsonismo, deterioro cognitivo ligero, demencia y acatisia.

Una vez obtenida la muestra por procesos, se revisó la fecha del proceso neurológico y la fecha de prescripción de sulpiride para clasificar a los pacientes en dos grupos: grupo donde el proceso aparece antes del inicio del tratamiento (grupo A o grupo con antecedentes de riesgo de PIM) y grupo donde el proceso aparece después del inicio del tratamiento (grupo B o grupo con una posible RAM por PIM).

Se revisaron los evolutivos e informes clínicos de atención primaria y especializada (neurología, otorrinolaringología, psiquiatría, medicina interna y digestivo). Se recogieron datos sobre el médico prescriptor, el motivo de prescripción, el fármaco, el tipo de prescripción, el beneficio del tratamiento, la adherencia de los tratamientos crónicos y las consultas al especialista.

## **5. RESULTADOS**

### **5.1 MUESTRA GLOBAL**

Con los ya mencionados criterios de inclusión, se obtuvo una población muestral de 639 pacientes tratados con sulpiride, 1,8/1000 habitantes de la población de Donostialdea en el período de referencia. De ellos, 284 (44.45%) pacientes estaban en tratamiento crónico y 355 (55.55%) a demanda. Sobre el total muestral, 431 pacientes eran mujeres (67.45%) y 208, hombres (32.55%). La media de edad fue de 69 años con un rango de 25 – 97 años. 428 pacientes del total eran  $\geq 65$  años, el 67% de la muestra. En Guipúzcoa la población mayor de 65 años es el 21,6%<sup>5</sup>, si consideramos que el porcentaje de ancianos en Donostialdea es similar, en

Donostialdea hay 77.760 mayores. Se puede deducir que los 428 ancianos en tratamiento con sulpiride supone el 5,5 de cada 1.000 mayores de 65 años (0.55%). En cuanto a las formulaciones usadas, se prescribió sulpiride a 374 pacientes (58.53%), diazepam/piridoxina/sulpiride a 145 (22.70%) y diazepam/sulpiride a 120 (18.77%). El médico de atención primaria (MAP) prescribió a 605 pacientes (94.68%). Dentro de la medicina especializada, el psiquiatra prescribió este fármaco a 25 pacientes (3.91%), el otorrinolaringólogo (ORL) a 4 (0.62%), el internista a 3 (0.47%) y el especialista del aparato digestivo a 2 pacientes (0.31%).

**Tabla 2. Resultados obtenidos sobre la muestra global de pacientes en tratamiento con sulpiride en el año 2017.** Expresados en número de pacientes.

<b>POBLACIÓN GLOBAL (N = 639) 428 fueron ≥ 65 años (67%)</b>				
Mujeres n = 431 (67.45%)				
Hombres n = 208 (32.55%)				
Fármaco (%)		Prescriptor (%)		Tipo prescripción (%)
Sulpiride	374 casos (58.53)	MAP	605 (94.68)	Crónico 284 (44.55)
Sulp/pirid/diaz	145 casos (22.70)	Psiquiatría	25 (3.91)	A demanda 355 (55.55)
Sulp/diaz	120 caos (18.77)	ORL	4 (0.62)	
		M. Interna	3 (0.47)	
		Digestivo	2 (0.31)	

Sulp: sulpiride. Pirid: piridoxina. Diaz: diazepam. MAP: médico de atención primaria; ORL: especialista en otorrinolaringología; M. Interna: medicina interna.

## 5.2. MUESTRA FILTRADA POR PROCESOS NEUROLÓGICOS

Buscando en esta muestra pacientes con procesos clínicos neurológicos en posible relación con el fármaco (temblor, anormalidad de la marcha, parkinsonismo, deterioro cognitivo ligero, demencia y movimientos involuntarios anormales), se encontraron 78 pacientes, el 12.20% de los tratados. De entre ellos, 63 mujeres (80.76%) y 15 Hombres (19.24%). La media de edad fue de 78 años con un rango de 51- 97 años y el número de pacientes ≥ 65 años fue 69 (88.46%). La dosis media de tratamiento fue de 90mg y la moda, 50mg. De los 78 pacientes, 29 pacientes

estaban con tratamiento crónico (37.18%) y 49 a demanda (62.82%). La media de adherencia de los tratamientos crónicos fue de 88.89%.

La especialidad más frecuentemente recetada fue el sulpiride aislado en 52 pacientes (66.67%), seguido por 16 con diazepam/piridoxina/sulpiride (20.51%) y 10 con diazepam/sulpiride (12.82%). En cuanto a los prescriptores, el profesional que más prescribe es el médico de atención primaria con 64 pacientes (82.05%). El resto lo prescribe el especialista: 9 el psiquiatra (11.53%), 2 el otorrinolaringólogo y el internista (2.56%) y por último 1 el neurólogo (1.30%). Estos datos pueden observarse en la **Tabla 3**.

**Tabla 3. Resultados de la población filtrada por procesos neurológicos.**

POBLACIÓN FILTRADA (n = 78) 69 fueron ≥ 65 años (88.46%)					
Mujeres n = 63 (80.76%)					
Hombres n = 15 (19.24%)					
Fármaco (%)		Prescriptor (%)		Tipo prescripción (%)	
Sulpiride	52 casos (66.67)	MAP	64 (82.05)	A demanda	49 (62.82)
Diazepam/piridoxina/sulpiride	16 casos (20.51)	Psiquiatría	9 (11.53)	Crónico	29 (37.18)
Diazepam/sulpiride	10 casos (12.82)	ORL	2 (2.56)	M. adherencia (%)	88.89
		M. interna	2 (2.56)		
		Neurología	1 (1.30)		

MAP: Médico de Atención Primaria; ORL: especialista en otorrinolaringología; M. Interna/URG: Medicina Interna y Urgencias. M. de adherencia: la media de adherencia de los tratamientos crónicos (no a demanda).

### 5.2.1 Indicaciones de prescripción y beneficio del tratamiento

La indicación de prescripción (**Tabla 4.**) más frecuente fue el vértigo y mareo en 44 de los 78 pacientes. El vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB) sin náuseas ni vómitos fue la indicación en 20 pacientes (25.64%), el vértigo asociado al síndrome de Ménière en 9 (11.54%), el mareo inespecífico en otros 9 (11.54%), 5 tenían VPPB con náuseas o vómitos (6.41%) y un caso de vértigo central (1.28%). Con respecto a las enfermedades psiquiátricas, la ansiedad fue motivo de prescripción en 8 pacientes (10.25%), la depresión en 7 (8.97%), y la combinación de ansiedad y depresión en 3 (3.84%). En 16 pacientes no se halló el motivo de la prescripción (20.53%). Si

analizamos solo los 29 tratamientos crónicos (**Tabla 5.**) las causas de prescripción difieren ya que 15 de ellos tenían indicación psiquiátrica (51.72%), 6 de los pacientes estaban en tratamiento crónico por vértigo o mareo inespecífico (20.69%) y en 8 de ellos no se pudo hallar causa de prescripción (27.59%).

**Tabla 4. Indicaciones de prescripción en los pacientes con procesos neurológicos.** Frecuencia de los diferentes motivos de prescripción hallados en las historias clínicas de los 78 pacientes con procesos neurológicos.

Indicación de prescripción (%)	
VPPB	
• Sin náuseas	20 (25.64)
• Con náuseas	5 (6.41)
Vértigo por síndrome de Ménière	9 (11.54)
Mareo inespecífico	9 (11.54)
Ansiedad	8 (10.25)
Depresión	7 (8.97)
Ansiedad y depresión	3 (3.84)
Vértigo central	1 (1.28)
Desconocido	16 (20.53)

VPPB: Vértigo Posicional Paroxístico Benigno

**Tabla 5. Indicaciones de las prescripciones crónicas.** Motivos de prescripción de los 29 pacientes con tratamiento crónico continuo.

Indicación psiquiátrica (%)	15 (51.72)
• Depresión	7
• Ansiedad	6
• Ansiedad y Depresión	2
Indicación por mareo – vértigo (%)	6 (20.69)
• Mareo inespecífico	3
• VPPB	1
• Vértigo por Síndrome de Ménière	1
• Vértigo central	1
Indicación desconocida (%)	8 (27.59)

VPPB: Vértigo Posicional Paroxístico Benigno

En cuanto al beneficio del tratamiento (**Tabla 6.**), se consideró que existía beneficio en aquellos casos en los que se especificó que el paciente mejoraba el motivo de la prescripción tras el comienzo de sulpiride. Se encontraron 31 pacientes que mejoraban con sulpiride (39.7%) y 31 pacientes donde no constaba beneficio en la historia clínica (39.7%). En los 16 pacientes restantes, cuyo motivo de indicación no se conoce, no podemos saber si el tratamiento les resultó beneficioso o no (20.5%). De los 20 pacientes con VPPB sin náuseas ni vómitos mejoraron 12. De los 9 pacientes con síndrome de Ménière consta mejoría en 4, al igual que 3 de los 9 pacientes con mareo inespecífico, y 4 de los 8 pacientes con ansiedad en los que en 3 de ellos se utilizó también diazepam. De los 7 pacientes con depresión mejoraron 6, todos ellos con tratamiento en asociación de sulpiride con diazepam junto con antidepresivo de primera elección. En la **Tabla n° 6** se distribuyen los pacientes con mejoría según el tratamiento.

**Tabla 6. Número de pacientes con mejoría de su sintomatología tras el tratamiento con sulpiride.** Se consideró que mejoraban aquellos pacientes donde en sus evolutivos consta mejoría tras recibir el tratamiento.

<b>DIAGNÓSTICOS (total)</b>	Sulpiride	Diazepam/piridoxina/sulpiride	Diazepam/sulpiride
VPPB sin náuseas ni vómitos	12 (20)	0 (20)	0 (20)
VPPB con náuseas y vómitos	0 (5)	0 (5)	0 (5)
Vértigo síndrome de Ménière	4 (9)	0 (9)	0 (9)
Mareo inespecífico	2 (9)	1 (9)	1 (9)
Vértigo Central	1 (1)	0 (1)	0 (1)
Ansiedad	1 (8)	0 (8)	3 (8)
Depresión	0 (7)	5 (7)	1 (7)

Depresión y Ansiedad	0 (3)	0 (3)	0 (3)
<b>TOTAL</b>	<b>20 (52)</b>	<b>6 (16)</b>	<b>5 (10)</b>

Diagnósticos (total): número de pacientes que mejoraron la sintomatología de su indicación con el tratamiento (total de pacientes tratados por dicha indicación)

### 5.2.2. Consultas especializadas

Por último, se analizaron las visitas a los especialistas de esta población (**Tabla 7**). 50 pacientes acudieron al neurólogo (64.10%) y el motivo de consulta más frecuente fue la anormalidad de la marcha 11 (14.10%), seguido por el deterioro cognitivo ligero 8 (10.25%), el temblor 8 (10.25%) y la demencia 3 (3.84%). El resto de motivos de consulta no resultaban relevantes para este estudio (25.6%). 25 pacientes acudieron a consultas de ORL (32.05 %) siendo el motivo de consulta más frecuente el VPPB 5 (6.41%) y el vértigo asociado al síndrome de Ménière 5 (6.41%). A la consulta de psiquiatría acudieron 21 pacientes (26.92%) debido a trastornos adaptativos depresivos y/o ansiosos. Aunque también se analizaron las consultas de digestivo y de medicina interna, no se hallaron resultados concluyentes.

**Tabla 7. Número de pacientes clasificados por motivos de prescripción que acudieron a consulta de médicos especialistas.**

<b>Consultas especializadas (%)</b>	
Neurología	50 (64.10)
• Anormalidad de la marcha	11 (14.10)
• Deterioro cognitivo ligero	8 (10.25)
• Temblor	8 (10.25)
• Demencia	3 (3.84)
• Otros	20 (25.66)
ORL	25 (32.05)
• VPPB	5 (6.41)
• Vértigo por Síndrome de Ménière	5 (6.41)
• Otros	15 (19.23)

Psiquiatría	21 (26.92)
• Trastorno adaptativo depresivo y/o ansioso	21 (26.92)

### 5.2.3 Morbilidad del sulpiride en la comarca Donostialdea

#### 5.2.3.1 Grupo A: pacientes con antecedentes de riesgo de prescripción inadecuada.

En el grupo A (**Tabla 8.**) con 33 pacientes, el proceso era previo al inicio del tratamiento. Se revisó en la historia clínica electrónica si fue agravado por la toma de sulpiride y si fue considerado en el momento de prescribir el fármaco. Se hallaron 14 casos con anormalidad de la marcha (42.42%), 6 con temblor (18.18%), 6 con deterioro cognitivo ligero (18.18%), 4 con Demencia (12.13%), 1 caso de enfermedad de Parkinson (3.03%), 1 caso de parkinsonismo farmacológico (3.03%) y 1 caso de acatisia (3.03%). De los 6 casos de temblor, hay 2 en los que se recoge que su sintomatología empeoró coincidiendo con el comienzo del tratamiento. Por último, uno de los casos tenía antecedentes de temblor farmacológico por otros fármacos.

#### 5.2.3.2 Grupo B: pacientes con posible efecto adverso medicamentoso

En el grupo B (**Tabla 8.**) con 47 procesos de 46 pacientes (un paciente tuvo dos procesos) el proceso es posterior a la toma de sulpiride por lo que podría considerarse un efecto adverso del tratamiento. El más frecuente fue la anormalidad de la marcha con 19 casos (40.42%); seguido por 14 casos de temblor (29.78%), 6 casos de deterioro cognitivo ligero (12.76%), 6 casos de demencia (12.76%) y 2 casos de parkinsonismo (4.28%). En 8 pacientes: 2 casos de parkinsonismo, 5 de temblor y una de las anormalidades de la marcha, se sospechó que podían deberse a fármacos. Esta sospecha se realizó en la consulta de neurología en 4 casos, 3 en consulta del médico de atención primaria y 1 en consulta de psiquiatría. En todos ellos el profesional sanitario recomendó retirar o bajar la dosis de sulpiride. Consta mejoría en uno de los casos de temblor tras la retirada del fármaco. Dentro de este grupo con diagnóstico de efecto adverso medicamentoso, se hallaron 2 casos donde

tras la retirada del sulpiride se volvió a introducir el fármaco por empeoramiento de la sintomatología del motivo de prescripción. Ninguno de los dos casos fue valorado posteriormente por ningún especialista y no consta empeoramiento o reaparición del efecto adverso.

**Tabla 8. Número de procesos neurológicos encontrados.** Se tuvo en cuenta si el proceso neurológico apareció antes del tratamiento (Grupo A) o fue posterior al inicio del tratamiento (Grupo B)

<b>Grupo A (Antecedentes de riesgo de PIM) (%)</b> n = 33 casos		<b>Grupo B (Posible RAM) (%)</b> n = 47 casos	
Anormalidad de la marcha	14 (42.42)	Anormalidad de la marcha	19 (40.42)
Temblor	6 (18.18)	Temblor	14 (29.78)
DCL	6 (18.18)	DCL	6 (12.76)
Demencia	4 (12.13)	Demencia	6 (12.76)
Enfermedad de Parkinson	1 (3.03)	Parkinsonismo	2 (4.28)
Parkinsonismo farmacológico	1 (3.03)		
Acatisia	1 (3.03)		

DCL: Deterioro Cognitivo Liger. PIM: medicación/prescripción potencialmente inapropiada.

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1 MUESTRA GLOBAL

Según los datos de Osakidetza, la población que forma parte de la comarca Donostialdea es de 360.000 habitantes. El 1.8 de cada 1000 habitantes (639 pacientes) estaba en tratamiento activo crónico o a demanda de sulpiride al menos desde 2016 y había retirado el fármaco de la farmacia en 2017. No se ha encontrado en la búsqueda bibliográfica estudios de prescripción de sulpiride en la población general que permita comparar con estos resultados. Son frecuentes los que estudian el uso de neurolépticos en poblaciones mayores seleccionadas. En el único estudio encontrado que informa específicamente sobre sulpiride se informa que de 4243 ancianos visitados en su domicilio el 2,8% tenían prescrito el fármaco inapropiadamente<sup>14</sup>. Es una cifra alta congruente con un alto porcentaje de prescripciones inadecuadas en el grupo.

428 eran pacientes mayores de 65 años, el 67% de los tratados y el 1.2 por 1000 de la población de Donostialdea, lo que es especialmente relevante debido a la mayor fragilidad que como se ha dicho presenta la población anciana para sufrir efectos adversos. Asimismo, el 67.45% de los pacientes fueron mujeres. Este porcentaje es mayor que el esperado en la población de mujeres de Guipúzcoa (51.1% de mujeres<sup>5</sup>). Es posible que las mujeres mayores acudan más al médico con mareos, vértigos o ansiedad o por una mayor prevalencia de demencia o patología osteoarticular, y por lo tanto sean más tratadas que los varones. 284 pacientes estaban en tratamiento crónico y por lo tanto mayor riesgo de efectos adversos. El tratamiento se prescribió a demanda en 355 pacientes lo cual quiere decir que disponían del fármaco en las farmacias sin otra limitación que la propia decisión del paciente lo que aumenta el riesgo de automedicación.

El médico de atención primaria fue el prescriptor más frecuente según el sistema de Presbide (94.68%). En medicina especializada, el psiquiatra prescribió al 3.91% de los pacientes, el ORL al 0.62%, el internista al 0.47% y el especialista de digestivo al 0.31%. Los datos sobre el prescriptor se han obtenido directamente de la base de datos obtenidas a través del sistema informático. No se ha accedido a todas las historias clínicas de esta población por lo que no se puede confirmar que estos datos sean completamente reales.

En cuanto al motivo de prescripción, el sistema de prescripción electrónica Presbide no informa de la causa de la prescripción. La única forma de averiguarla es mediante la revisión de los evolutivos e informes de las historias clínicas electrónicas del Sistema Osabide Global de Osakidetza, lo que no ha resultado viable debido al gran número de pacientes. Sería deseable que se incorporara en el sistema de Presbide información sobre la causa de prescripción con las debidas precauciones para mantener la confidencialidad de los datos médicos.

## **6.2 MUESTRA FILTRADA POR PROCESOS NEUROLÓGICOS**

En el grupo de 78 pacientes obtenido tras filtrar la muestra por procesos neurológicos relacionables con el uso de sulpiride, el porcentaje de mayores de 65 años fue del 88.46%, siendo superior al 67% de la población global. El número de mujeres

también fue muy superior en esta muestra, 80.76%. Parece que el hecho de presentar procesos neurológicos hace que el grupo sea de mayor edad y con mayor presencia de mujeres. La adherencia en los tratamientos crónicos fue muy variable entre 12.24% y 100% pero con una media alta de 88.89%. Se puede afirmar que en general el cumplimiento del tratamiento fue aceptable.

El fármaco con sulpiride más frecuentemente recetado fue el sulpiride aislado en 52 pacientes, seguido por diazepam/piridoxina/sulpiride en 16 pacientes y por diazepam/sulpiride en 10 pacientes. El psiquiatra prescribió 6 de los pacientes en asociación y 10 el MAP, por lo que no parece que la asociación con diazepam sea más frecuente en el ámbito de la asistencia psiquiátrica. Es llamativo que en 16 casos se siga usando la asociación con piridoxina, vitamina del grupo B que no tiene ningún efecto sobre los síntomas por los que se prescribe. Cabe destacar que no se ha encontrado ficha técnica de este fármaco en la AEMPS.

Al igual que ocurre en la grupo total, el MAP es el profesional sanitario que más prescribe sulpiride, 64 pacientes de los 78. En este grupo de 78 pacientes cuya historia clínica se revisó se encontraron algunos casos en los que el prescriptor era el MAP, como constaba en la base de datos general, pero éste prescribió el fármaco como recomendación realizada por otro médico del Sistema Público de Salud o de asistencia privada. Además, Presbide solo tiene en cuenta la última persona que ha modificado la prescripción por lo que pueden haber existido casos no identificados donde el inicio del tratamiento lo haya pautado un especialista, pero el MAP lo haya prorrogado, siendo este último quien aparece en la base de datos de Presbide.

De los 14 casos prescritos por especialistas, en 9 pacientes la prescripción fue realizada por el psiquiatra. Es el especialista más implicado en este grupo, posiblemente porque la patología psiquiátrica es derivada con mayor frecuencia a Psiquiatría, a diferencia de síntomas como el mareo que puede ser valorado por un médico de atención primaria sin necesidad de acudir a un especialista ORL. La prescripción por el neurólogo fue en un paciente con vértigo central con vómitos.

### 6.2.1 Indicaciones de prescripción

Respecto a la causa de prescripción, la más frecuente fue el vértigo y el mareo inespecífico, 44 de los 78 pacientes. El término “mareo” es un término coloquial difícil de interpretar ya que es una queja que expresa situaciones clínicas diferentes como vértigo, inestabilidad de la marcha, desmayo, desvanecimiento, malestar general con sensación nauseosa, torpor y pesadez de cabeza, visión borrosa, cefalea, etc. Valorar estos pacientes presenta una dificultad clínica notable que se intensifica en los ancianos. Por ello es difícil delimitar en un paciente concreto cual es el problema más específico que puede causar ese mareo y exige al médico un especial esfuerzo en la anamnesis y exploración física. En la revisión de las historias clínicas de estos pacientes la información al respecto es escasa, con referencias limitadas al motivo de consulta o el diagnóstico final.

El vértigo fue el motivo de prescripción en 35 pacientes. El síntoma estrictamente conlleva la sensación de movimiento, bien del entorno respecto al individuo o viceversa, provocado por disfunción del sistema vestibular en su órgano periférico o en centros en el sistema nervioso. Con frecuencia se acompaña de malestar general, angustia y manifestaciones vegetativas como náuseas, vómitos, sudoración, palidez o taquicardia. Se calcula que el 5% de la población anualmente va a sufrir un síntoma vertiginoso<sup>30</sup> lo que lo coloca como motivo frecuente de consulta médica. Sus causas son diversas, con diferente etiología y fisiopatología, desde una neuritis vestibular benigna hasta una laberintitis grave infecciosa o autoinmune o un ictus en territorio vertebrobasilar. La causa más frecuente es el VPPB producido por la irritación laberíntica causada por detritus atrapados en un canal semicircular. Se manifiesta por ataques cortos de vértigo rotacional de comienzo brusco y de muy corta duración, que son desencadenados por movimientos de cabeza y se acompaña con frecuencia de inseguridad al caminar y ocasionalmente malestar digestivo<sup>30</sup>.

En el tratamiento del vértigo clásicamente se han utilizado los denominados sedantes vestibulares. Son fármacos con efecto en el sistema nervioso central, fundamentalmente antihistamínicos, antidopaminérgicos como sulpiride, antimuscarínicos y benzodiacepinas. Su mecanismo antivertiginoso no está bien determinado. Probablemente interrumpen circuitos reflejos implicados en la

transmisión de impulsos vestibulares y también combaten los síntomas vegetativos y la ansiedad asociada al vértigo. Se recomiendan en el vértigo agudo persistente. Después el tratamiento se centra en ejercicios de rehabilitación y readaptación. En esta fase se desaconseja el tratamiento con sedantes vestibulares porque pueden dificultar la rehabilitación vestibular y no se ha demostrado que sirva para prevenir nuevos episodios vertiginosos. Sulpiride es uno de los fármacos más usados como sedante vestibular. Sin embargo, fuera de la fase aguda no está indicado y además puede producir efectos adversos relevantes por lo que su uso crónico o preventivo no solo no está justificado si no que probablemente está desaconsejado<sup>31</sup>.

Pese a estas recomendaciones, se han hallado 3 pacientes en tratamiento crónico con sulpiride por vértigos, 1 mujer de 83 años con VPPB y antecedente de Enfermedad de Parkinson, 1 mujer de 82 años con síndrome de Ménière que posteriormente desarrolló un parkinsonismo, y 1 hombre de 74 años con vértigo central por ictus. También es reseñable que en otros 24 pacientes diagnosticados de VPPB se utilizara sulpiride a demanda pues el tratamiento indicado son las maniobras posturales para recolocar las partículas irritantes. No parece que el sulpiride tienda a utilizarse para las náuseas y vómitos acompañantes al vértigo pues el tratamiento es similar para pacientes con y sin estos síntomas.

El mareo inespecífico fue la causa de prescripción en 9 pacientes. El mareo con frecuencia es una queja referida por pacientes con ansiedad y angustia, a veces denominado vértigo psicógeno o pseudovértigo, que no presentan ninguna patología orgánica<sup>32</sup>. En 3 de estos pacientes se prescribió sulpiride de forma crónica, lo que puede considerarse una clara prescripción inapropiada. Estos pacientes usaban o habían usado otros fármacos para tratar estos mismos síntomas, lo que refuerza la idea de la indicación sintomática como ensayo-error del tratamiento o como complacencia.

Se puede concluir que la prescripción de sulpiride en el vértigo y otros mareos esta poco justificada por el beneficio que pueda conseguir contrapuesto al riesgo de efectos adversos. Considerando la frecuencia de estos síntomas es muy probable que sean una fuente importante de PIM en pacientes mayores.

En 18 pacientes el sulpiride se prescribió por ansiedad y/o depresión, la mitad por el psiquiatra. 15 pacientes se encontraban en tratamiento crónico con sulpiride, 14 de

ellos en asociación con diazepam. La mayoría de estos pacientes habían sido tratados con otros antidepresivos y/o ansiolíticos o los tomaban simultáneamente al sulpiride por lo que se puede concluir que el sulpiride era utilizado, tal como indica su ficha técnica, en pacientes refractarios.

Asimismo, es llamativo que en el 20.53% de los pacientes no consta ninguna transcripción en el evolutivo ni en informes clínicos de la causa u origen de la prescripción que queda introducida en Presbide sin otra información, la mayoría por el MAP. Es difícil explicar esta ausencia de información. Es posible que se trate de pacientes en los que el MAP sea un mero transcriptor del tratamiento indicado por otro médico, o que sean pacientes que desean el tratamiento por experiencias previas o consejos no profesionales y el MAP lo prescribe.

Sólo en aproximadamente la mitad de los pacientes con motivo de prescripción conocido se registró específicamente mejoría en los evolutivos clínicos. La mayoría de los pacientes en los que se informa beneficio sufrían vértigo y mareo inespecífico. Estos síntomas son autolimitados en el tiempo lo que dificulta establecer el beneficio real del tratamiento. Además, hay que considerar que muchos de los pacientes, especialmente aquellos con indicación psiquiátrica, se encontraban en tratamiento con sulpiride asociado a diazepam u otros psicofármacos por lo que resulta todavía más difícil valorar el beneficio del sulpiride. En los pacientes en los que no constaba el motivo de prescripción el beneficio resultó desconocido. Como se ve, estas dificultades impiden confirmar el beneficio que el tratamiento con sulpiride les supuso a estos pacientes.

## **6.2.2 Morbilidad del sulpiride en la comarca Donostialdea**

### **6.2.2.1 Grupo A: pacientes con antecedentes de riesgo**

En cuanto al grupo A, el trastorno de la marcha fue el antecedente de riesgo más frecuente (14 casos) pero en ningún caso se valoró que podría empeorar con sulpiride ni se consideró en la evolución posterior al tratamiento. Tampoco el temblor (6 casos), el deterioro cognitivo ligero (6 casos), la demencia (4 casos), la enfermedad de Parkinson (1 caso), los antecedentes de parkinsonismo farmacológico (1 caso) ni

la acatisia (1 caso) se consideraron contraindicaciones para iniciar el tratamiento con sulpiride.

Hay dos casos de temblor que empeoraron tras comenzar el sulpiride. El primer caso de temblor se trata de una mujer de 63 años que en el 2012 padeció parkinsonismo secundario a la toma de cinitaprida y metoclopramida por lo que ingresó en el servicio de Medicina Interna donde se suspendió el tratamiento. La paciente continuó con temblor pero el resto del cuadro remitió. En el 2014 debido a la ansiedad, el psiquiatra le pautó diazepam/sulpiride tras la cual se agrava el temblor. En la actualidad la paciente se encuentra en silla de ruedas sin ninguna otra causa aparente y con la prescripción activa de diazepam/sulpiride. El segundo caso de empeoramiento de temblor se trata de una mujer de 58 años en tratamiento a demanda con sulpiride desde el 2014. El MAP registra que su temblor esencial ha empeorado, pero no lo relaciona con el fármaco por lo que la paciente sigue en tratamiento y no es revisada por ningún especialista.

Por último, cabe destacar un caso de una mujer de 69 años en tratamiento con Ansium (sulpiride + Diazepam) por VPPB desde el 2016 que tenía antecedentes personales de temblor esencial/familiar acrecentado por fluoxetina diagnosticado por el neurólogo que recomienda retirar dicho fármaco. Pese a tener antecedentes de empeoramiento de su temblor esencial por otro fármaco, se le pautó sulpiride sin tener en cuenta que podría producir el mismo efecto indeseado.

#### 6.2.2.2 Grupo B: pacientes con posible RAM

Sobre el grupo B formado 47 casos de un posible efecto adverso, se hallaron por orden de frecuencia: anormalidad de la marcha (19 casos), temblor (14 casos), deterioro cognitivo ligero (6 casos), demencia (6 casos) y parkinsonismo (2 casos).

El hecho de que sulpiride pueda producir efectos adversos a medio y largo plazo dificulta su identificación al perder la relación temporal con el inicio del tratamiento. A pesar de esto, en algunos casos el profesional sanitario relacionó el síntoma con el sulpiride y recomendó su bajada de dosis o retirada. En la medicina especializada, el neurólogo fue el especialista que más veces pudo identificar un efecto adverso: 3 temblores farmacológicos, una inestabilidad de la marcha y dos parkinsonismos

farmacológicos. Uno de ellos era una mujer con síndrome de Ménière que fue diagnosticada en un centro privado de parkinsonismo farmacológico pero sin constancia de retirada de sulpiride. Un año más tarde, es valorada en el servicio de Neurología del Hospital Donostia con los mismos síntomas y le recomiendan retirar el sulpiride. La paciente se niega a retirar este fármaco ya que refiere mejoría de los vértigos por lo que mantiene su tratamiento. Posiblemente el especialista en Neurología está más habituado a identificar este tipo de trastornos extrapiramidales e indagar sobre los tratamientos en activo del paciente. No obstante, existe un trabajo<sup>33</sup> donde los neurólogos diagnosticaron erróneamente el PIF como Enfermedad de Parkinson en el 42% de los pacientes y los trataron con fármacos antiparkinsonianos sin retirar el neuroléptico. El diagnóstico erróneo de Enfermedad de Parkinson idiopática en un anciano con PIF por antagonistas dopaminérgicos es un problema médico serio<sup>34,35</sup>. Las consecuencias no son menores teniendo en cuenta la morbilidad y mortalidad del PIF y la toxicidad de los antagonistas dopaminérgicos en el anciano. Los pacientes con neurolépticos tenían 5.4 veces más probabilidad de comenzar un tratamiento con antiparkinsoniano en los primeros 90 días tras el comienzo con el neuroléptico y aproximadamente el 70% de los pacientes continuaron con el tratamiento neuroléptico cuando los antiparkinsonianos se iniciaron<sup>34</sup>.

Además de ser frecuentemente confundido con Enfermedad de Parkinson, el PIF con frecuencia pasa desapercibido. Se ha sugerido que el infradiagnóstico del PIF puede deberse al poco reconocimiento de esta entidad por los profesionales sanitarios, especialmente cuando se presenta sin temblor<sup>36,37</sup>. En un estudio sobre pacientes en consulta de MAP se vieron 95 pacientes ambulatorios con síndrome parkinsoniano, 51% de los cuales tenían PIF y no se diagnosticaron el 75%<sup>38</sup>. En otro estudio con pacientes seguidos por el médico de atención primaria se vio que sólo eran diagnosticados 1 de cada 23 pacientes con PIF<sup>39</sup>.

En nuestra serie, el psiquiatra fue capaz de identificar un temblor farmacológico aunque lo relacionó con otro medicamento (elontril), pero intentó retirar el sulpiride sin éxito por empeoramiento de la ansiedad del paciente. En cuanto al especialista ORL, no se encontraron casos en los que retirase el fármaco por sospecha de efecto adverso. Incluso se observa una paciente con enfermedad de Parkinson a quien

se pautó sulpiride por VPPB. Por último, el MAP es capaz de identificar un caso de temblor farmacológico pero lo achaca a otro fármaco y no retira sulpiride.

Los médicos especialistas en neurología han sido los que menos han prescrito este fármaco pero los que con más frecuencia han detectado posibles efectos adversos y han actuado en consecuencia.

### 6.3. LIMITACIONES DEL TRABAJO

Hay que reflejar las limitaciones de este trabajo que obligan a matizar las conclusiones. Aunque hemos contado con la decisiva participación del servicio de informática de Osakidetza para obtener la lista de pacientes en tratamiento activo con sulpiride, no ha sido posible obtener algunos datos relevantes como la causa de prescripción que permitiría analizar este importante aspecto. No se evaluaron los tratamientos agudos ni los pacientes en tratamiento crónico que no retiraron el fármaco de la farmacia en 2017 por lo que el estudio no refleja el consumo total de sulpiride prescrito a través de la red de Osakidetza.

El número de pacientes fue lo suficientemente alto, algo que *a priori* no se esperaba teniendo en cuenta que se trata de un fármaco antiguo, lo que hacía inviable la revisión sistemática de todas las historias clínicas. Por ello se solicitó a informática que buscara en la lista del total de pacientes, aquellos en los que consta en el sistema Osabide Global un proceso compatible con efecto secundario del fármaco. Es posible que no todos los procesos se detectaran por este medio, pues a veces el médico no cierra el diagnóstico con el ítem correspondiente.

Las fechas de los diagnósticos de procesos neurológicos eran independientes de la prescripción del fármaco. Algunos eran previos y otros posteriores por lo que el análisis de los casos se hizo más complicado. En cierto sentido esta división es congruente con los criterios de PIM establecidos que diferencian entre los PIM directos en todos los ancianos y los PIM dependientes de antecedentes de riesgo.

Al revisar los evolutivos de la muestra filtrada por procesos, se encontró que en algunos casos el prescriptor que aparecía en Presbide no coincidía con el prescriptor de la base de datos proporcionada por el servicio de informática. Sirva de ejemplo un caso donde en Presbide figura el MAP como prescriptor, pero al evaluar los

evolutivos es el especialista en neurología quién pauta el tratamiento. Por ello no se puede asegurar que el número de prescriptores en primaria y especializada sea el correcto.

Respecto a la causa de prescripción de sulpiride en la muestra global, la principal dificultad es que el sistema Presbide no obliga al médico a introducir la causa de prescripción lo que imposibilita obtener esta información en los listados de uso del fármaco. Debe buscarse en los procesos de cada historia lo que obliga a ir al evolutivo médico transcrito en la fecha aproximada de la prescripción. Esta fecha no siempre es real pues el tratamiento puede venir de un histórico de prescripciones previo en el que la causa queda oscurecida o incluso inexistente.

Una de las fuentes básicas de información ha sido los evolutivos de MAP que muchas veces están incompletos, posiblemente por la presión asistencial que sufren y el escaso tiempo de consulta que impide la transcripción completa de todos los actos médicos. La información de las consultas especializadas se centra los síntomas referidos por el paciente y resultado de pruebas complementarias, quedando en segundo plano la descripción de la exploración física, por ejemplo las características del temblor o el tipo de trastorno de la marcha, etc.

## **7. CONCLUSIONES**

- En el área sanitaria de Donostialdea 639 personas tenían en 2017 una prescripción activa de sulpiride, lo que supone el 1,8 de cada 1000 habitantes. Se observan un notable predominio de pacientes mayores, el 67%, representando el 5,5 de cada 1000 mayores del área sanitaria. El 67.45% eran mujeres.
- El 44% de las prescripciones son crónicas, con toma diaria continuada del fármaco y una alta adherencia lo que aumenta el riesgo de efectos adversos.
- La gran mayoría de prescripciones las realiza el médico de atención primaria, aunque es posible que en algunos casos sea el mero introductor del fármaco en el sistema de prescripción.

- El 12.2% de los pacientes en tratamiento tienen un diagnóstico de proceso neurológico que puede ser provocado o empeorado por el sulpiride. En este grupo son mayoría clara los mayores de 65 años, 88.4% y las mujeres, 80.7%.
- En este grupo la causa más frecuente de prescripción fue el vértigo y el mareo inespecífico, 44 pacientes. En ellos es más frecuente la prescripción a demanda. La mayoría tenían un vértigo posicional paroxístico benigno o mareo inespecífico en los que el tratamiento con sulpiride es ineficaz por lo que la prescripción puede considerarse claramente inapropiada. No se encontraron pacientes tratados con maniobras posturales para el vértigo posicional.
- La indicación por ansiedad y/o depresión fue la segunda causa de prescripción, en estos pacientes era más frecuente la prescripción crónica y asociada a otros psicofármacos.
- No se observa en los evolutivos médicos especial atención a los antecedentes del paciente cuando se hace la prescripción. Se detectaron 10 casos en los que se identificó el sulpiride como causante de efecto adverso. La retirada o alerta se realizó con más frecuencia en la consulta especializada.
- Estos 10 casos de efecto adverso fueron 7 pacientes con temblor provocado o exagerado por el sulpiride, dos pacientes con parkinsonismo farmacológico y un trastorno de la marcha.
- La revisión de las historias clínicas electrónicas fue dificultosa. No se encontró la causa de prescripción en 16 pacientes (20.53%). Tampoco se encontraron referencias a contraindicaciones del tratamiento ni a vigilancia de posibles efectos adversos.
- El sistema Presbide es útil para la revisión del uso de fármacos y posibles prescripciones inadecuadas. Sería útil que tuviera acceso a la causa de prescripción. Un sistema de alerta para prescripciones, sobre todo en mayores, posiblemente aumentaría la concienciación de los profesionales y disminuiría el número de prescripciones inadecuadas.
- Una mejora de los sistemas de alerta de Presbide y de la formación específica en el manejo de algunas patologías que como el VPPB no precisan de

tratamiento médico sino de maniobras liberatorias, podría contribuir a reducir la prescripción de este fármaco y por lo tanto sus efectos secundarios

- Hay que mejorar la formación en detección de estos efectos secundarios al resto de especialistas e informar de posibles alternativas terapéuticas desprovistas de esta complicación al tratar a personas de edad avanzada más proclives a sufrir efectos adversos

## BIBLIOGRAFIA

1. Ichiro M Omori, Jijun Wang. Sulpirida versus placebo para la esquizofrenia (Revision Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.biblioteca-cochrane.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 2 Art no. CD007811. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)
2. Demirdjian DG. Historia de los ensayos clínicos aleatorizados. 2006;104(1):58–67.
3. Gómez Ontañón E. Farmacovigilancia en la práctica clínica neurológica: luces y sombras. VIII Jornadas de farmacovigilancia “El Panorama actual de la farmacovigilancia”; 2008. 59-61.
4. Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano. Buenas prácticas de Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2016; 3-7.
5. Eustat.eus. (2018). Pirámides interactivas. [online] Disponible en: [http://www.eustat.eus/indic/indicadoresgraficosvistapir.aspx?idgraf=522&o=fm&codigo=20069&r=municipal/datos\\_estadisticos/donostia\\_san\\_sebastian.html](http://www.eustat.eus/indic/indicadoresgraficosvistapir.aspx?idgraf=522&o=fm&codigo=20069&r=municipal/datos_estadisticos/donostia_san_sebastian.html)
6. Lucchetti G. Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. Arch Gerontol Geriatr [Internet]. 2017;68:55–61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2016.09.003>
7. Prudence G, Maud C, Mélanie M, Bosson JL, Jean-Emmanuel B, Chanoine S, et al. Optimizing medication use in elderly people in primary care: Impact of

STOPP criteria on inappropriate prescriptions. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2018;75(Octubre):16–9.

Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2017.10.022>

8. Ryan DJ, O'Sullivan F, Jackson SHD. Prescribing medicines for older patients. *Med (United Kingdom)* [Internet]. 2016;44(7):433–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2016.04.005>
9. Campanelli CM, Fick DM, Semla T, Beizer J. Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults: The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(4):616–31.
10. Pastor Cano J, Aranda García A, Gascón Cánovas JJ, Rausell Rausell VJ, Tobaruela Soto M. Adaptación española de los criterios Beers. *An Sist Sanit Navar*. 2015;38(3):375–85.
11. Fialová D, Carpenter I, Schroll M. Among Elderly Home Care Patients in Europe. *J Am Med Assoc*. 2005;293(11):1348–58.
12. Blozik E, Rapold R, von Overbeck J, et al. Polypharmacy and potentially inappropriate medication in the adult, community-dwelling population in Switzerland. *Drugs Aging* 2013;30:561–8.)
13. Cho H, Choi J, Kim YS, Son SJ, Lee KS, Hwang HJ, et al. Prevalence and predictors of potentially inappropriate prescribing of central nervous system and psychotropic drugs among elderly patients: A national population study in Korea. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 2018;74(September 2016):1–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.archger.2017.08.013>
14. Onda M, Imai H, Takada Y, Fujii S, Shono T, Nanaumi Y. Identification and prevalence of adverse drug events caused by potentially inappropriate medication in homebound elderly patients: A retrospective study using a nationwide survey in Japan. *BMJ Open*. 2015;5(8).
15. Cahir, C., Fahey, T., Teeling, M., Teljeur, C., Feely, J., & Bennett, K. Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: A national population study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2010; 69(5), 543–552.
16. Tommelein, E., Mehuys, E., Petrovic, M., Somers, A., Colin, P., & Bousserly, K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across

- Europe: A systematic literature review. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015; 71(12), 1415–1427.
17. Chamorro García L. Psicofármacos en el anciano. *Rev Clin Esp*. 2005;205(10):513-7
  18. López Álvarez J, Agüera-Ortiz LF. Comorbilidad médica y criterios de uso de antipsicóticos en ancianos. *Informaciones Psiquiátricas* 220. 2015; 31-54.
  19. Catalán A, Borrell F, Pons À, Amado E, Baena JM, Morales V. Seguridad del paciente en atención primaria: proyecto PREFASEG (Prescripción Farmacológica Segura). *Medicina Clínica*. Barcelona 2014;143 (suppl1):32-5
  20. García-Moncó, Gómez M. Reacciones Adversas en Neurología. *Farmacovigilancia*. Rodríguez Sasiain J.M., Aguirre C. Universidad del País Vasco. 2004; 127-132.
  21. Schmedt N, Jobski K, Kollhorst B, Krappweis J, Rüther E, Schink T, et al. Treatment patterns and characteristics of older antipsychotic users in Germany. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016;31(3):159–69.
  22. Tamargo J. Drug induced torsade de pointes: from molecular biology to bedside. *Jpn J Pharmacol* 2000; 83:1-19
  23. Jimeno Bulnes N, Sáinz Gil M, Campo Hoyos C, Ortega González S, Martín Arias L, Carvajal García-Pando A. Síndrome Neuroléptico Maligno Asociado A Antipsicóticos Atípicos. Serie de Casos Del Sistema Español De Farmacovigilancia. *El Futuro de la Farmacovigilancia Libro de Resúmenes. IX Jornadas de Farmacovigilancia*; 2009. 89.
  24. Kaneda Y, Fujii A. Gynecomastia with sulpiride. *J Clin Pharm Ther*. 2002;27(1):75–7.
  25. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Dogmatil 50mg. Revisado Febrero 2018.
  26. Bahena-Trujillo R, Flores G, Arias-Montaña J a. Dopamina : síntesis , liberación y receptores en el Sistema Nervioso Central. *Rev Biomédica* [Internet]. 2000;11(1):39–Disponible en: <http://www.uady.mx/-biomedidrbOOll16.pdf>
  27. Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza GR, De Ponti F. Review article: Clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by

- antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(4):379–90.
28. IBM Micromedex Sulpiride. Última modificación 03 Abril, 2018. Disponible en: [http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/6C84DD/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/958EF9/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=sulpiride&UserSearchTerm=sulpiride&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/6C84DD/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/958EF9/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=sulpiride&UserSearchTerm=sulpiride&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL#).
  29. Agencia Española De Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Utilización De Antipsicóticos En España (1992-2006); 2009.
  30. Lanska D. J. Vertigo. *Medlin Neurol.* 2017
  31. Martín-Aragón S, Bermejo-Bescós P. Vértigo Tratamiento farmacológico. *Ámbito Farmacéutico Farmacoterapia.* 2010;29.
  32. Lanska D. J. Psychophysiological dizziness. *Medlin Neurol.* 2017;1-4
  33. Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of drug-induced Parkinsonism in the elderly. *Mov Disord.* 2008;23(3):401–4.
  34. Avorn J, Bohn RL, Mogun H, et al. Neuroleptic drug exposure and treatment of parkinsonism in the elderly: a case-control study. *Am J Med* 1995;99:48 –54.
  35. Noyes K, Liu H, Holloway RG. What is the risk of developing parkinsonism following neuroleptic use? *Neurology* 2006;66:941–943.
  36. Weiden PJ, Mann JJ, Haas G, et al. Clinical nonrecognition of neuroleptic-induced movement disorders: a cautionary study. *Am J Psychiatry* 1987;144:1148–1153.
  37. Friedman JH, Fernandez HH, Skeete R. Unrecognized parkinsonism in acute care medical patients receiving neurological consultations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003;58:94–95.
  38. Stephen PJ, Williamson J. Drug-induced parkinsonism in the elderly. *Lancet* 1984;2:1082–1083
  39. Friedman JH, Fernandez HH, Trieschmann MM. Parkinsonism in a nursing home: underrecognition. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2004;17:39 – 41