

PANORAMA ACTUAL DE LOS ANTIPSICÓTICOS: ¿APORTAN ALGO LOS NUEVOS FÁRMACOS COMERCIALIZADOS?

Pérez Veiga, JP

Coordinación Regional de Farmacia. Dirección General de Asistencia Sanitaria.

Desde la aparición de la clozapina, que inauguraba una nueva generación de antipsicóticos, los denominados atípicos, las expectativas de desarrollar fármacos más eficaces, para alcanzar los objetivos terapéuticos en pacientes con enfermedad mental grave, y más específicos, para reducir su importante carga de efectos adversos, se han cumplido sólo parcialmente. En este sentido, la aparición casi simultánea de tres nuevos antipsicóticos atípicos, lurasidona, cariprazina y brexpiprazol, podría haber sido una buena noticia, pero ni su mecanismo de acción, ni sus resultados, parecen aportar nada relevante a la terapéutica. En la presente hoja de evaluación, además del posicionamiento de estos nuevos fármacos, pretendemos dar una visión global formativa actualizada de este grupo de fármacos, de sus características y de su utilidad en salud mental.

UN GRUPO DE FÁRMACOS DEFINIDO POR SU EFECTO ANTIPSICÓTICO Y POR UN MECANISMO DE ACCIÓN COMÚN

Los antipsicóticos son un grupo muy heterogéneo de fármacos que han demostrado eficacia en el tratamiento de síntomas psicóticos y que comparten como mecanismo de acción el antagonismo de los receptores dopaminérgicos¹.

- Su potencia antipsicótica se relacionó en los años 70 con su afinidad por los receptores D2².
- Su efecto terapéutico requiere el bloqueo del 65-80% de receptores D2 estriatales. Por encima del 80% se incrementan los efectos adversos y la disfunción cognitiva^{3,4}.
- Los antipsicóticos de 2ª generación (atípicos) actúan sobre un rango más amplio de receptores. La clozapina se diferencia del resto por una menor afinidad por los receptores D2 y mayor por los D4 y serotoninérgicos⁵. En el caso del aripiprazol reduce la actividad dopaminérgica comportándose como agonista parcial¹.

Desde un punto de vista teórico, la relación del efecto antipsicótico con un mismo mecanismo de acción, y la existencia de una ventana terapéutica asociada al bloqueo de un tipo de receptores, pone en cuestión el beneficio de la práctica clínica de la combinación de antipsicóticos y su uso a dosis superiores a las máximas indicadas en ficha técnica.

ANTIPSICÓTICOS EN ESQUIZOFRENIA: LUCES Y SOMBRAS

El beneficio de los antipsicóticos en esquizofrenias y otras psicosis se ha objetivado en ensayos clínicos mediante escalas (como la PANSS o la BPRS) que miden la **gravedad de los síntomas**¹. Además, han demostrado claramente reducir el **riesgo de reagudización**, en estudios de discontinuación⁶.

Los antipsicóticos consiguen controlar los síntomas tempranos de la esquizofrenia en un 85% y en tratamiento a largo plazo, reducen las recaídas un 60%⁷.

Por el contrario, los antipsicóticos no parece que mejoren de forma relevante los síntomas negativos de la esquizofrenia, ni el curso de la enfermedad, desde el punto de vista pragmático de funcionalidad y recuperación⁷.

El verdadero objetivo del tratamiento es la **recuperación funcional**, y en relación con ésta, tras la introducción de los antipsicóticos atípicos, varias publicaciones pusieron de manifiesto paradojas en los resultados.

- Una revisión sistemática publicada en el año 2012, concluía que con unos criterios exigentes de recuperación (50 estudios), sólo el 13,5% de los pacientes con esquizofrenia alcanzaban la recuperación. Se destacaba que en las últimas décadas no había aumentado este porcentaje de pacientes que contrariamente a lo esperable, el porcentaje era mayor en países menos desarrollados⁸.
- Los resultados de un ensayo clínico aleatorizado con dos años de seguimiento, publicados en 2013, mostraron que la reducción de dosis o discontinuación precoz en primeros episodios de esquizofrenia que alcanzan la remisión clínica, se asociaba a mayores niveles de recuperación. Los autores explicaban que había que comenzar a pensar que el bloqueo de receptores prolongado de receptores dopaminérgicos no sólo previene reagudizaciones, sino que también compromete otras funciones mentales, como el grado de activación, la curiosidad, la motivación y la capacidad para funcionar⁹.

El otro punto oscuro es el del **exceso de mortalidad temprana** de los pacientes con esquizofrenia, tanto por causas naturales (mayor riesgo cardiovascular, respiratorio y neoplasias), como no naturales (riesgo de suicidio y de accidentes).

Una revisión sistemática publicada en el año 2017, indica que la reducción media de esperanza de vida es de 14,5 años, y que ésta no ha mejorado con los años¹⁰. El porcentaje de pacientes que fallecen por suicidio sigue siendo importante (13% en una reciente cohorte española)¹¹.

OTROS USOS EN SALUD MENTAL: DE LA RECOMENDACIÓN A LA INCERTIDUMBRE

Los antipsicóticos tienen indicación autorizada y están recomendados en guías, como tratamiento de primera o segunda línea, en **trastorno bipolar**, tanto en episodios maníacos o depresivos, como en el tratamiento de mantenimiento^{12,13}.

*En esta patología, las guías continúan recomendando con preferencia el **Litio**, por su mayor eficacia en la prevención de episodios maníacos, reducción del riesgo de suicidio, experiencia de uso y seguridad a largo plazo^{12,13}.*

Aunque sólo la quetiapina tiene la indicación autorizada, existe evidencia del beneficio de los antipsicóticos como risperidona, olanzapina, aripiprazol, en **depresión mayor resistente** potenciando al tratamiento antidepressivo¹⁴.

La reciente guía publicada en 2022 por NICE, contempla su utilización en caso de falta de respuesta a antidepressivos combinados con terapia psicológica, en el ámbito especializado, con toma de decisiones compartidas, teniendo en cuenta la carga de efectos adversos. En estos pacientes, síntomas como la pérdida de interés y motivación debe ser cuidadosamente monitorizada¹⁴.

Los antipsicóticos han sido utilizados ampliamente de forma muy inespecífica en otros tipos de psicosis y en **trastornos de conducta y de personalidad**¹⁵. Su uso en condiciones distintas a las autorizadas, requiere justificar en la historia clínica la necesidad de su uso, informar al paciente de posibles beneficios y riesgos, y obtener su consentimiento.

En relación con estas indicaciones, aun existiendo amplia experiencia de uso, debe valorarse la importante incertidumbre de sus resultados. Un ejemplo sería la utilización de antipsicóticos en pacientes con demencias. La reciente revisión Cochrane de diciembre de 2021, concluye que los antipsicóticos atípicos son ineficaces en psicosis en pacientes con demencia, e indica que su aparente efectividad en la práctica diaria se puede explicar por el curso natural favorable de los síntomas, tal como se observa en los grupos placebo¹⁶.

EFFECTOS ADVERSOS IMPORTANTES: FÁRMACOS “SUCIOS”

Aunque existen diferencias entre los distintos antipsicóticos, todos ellos tienen un **perfil de efectos adversos importante**¹⁷, motivado por su actividad poco específica sobre distintos tipos de receptores. Los antipsicóticos tienen una fuerte afinidad por diferentes tipos de receptores (dopaminérgicos, serotoninérgicos, alfa-adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos) que a dosis terapéuticas pueden generar efectos adversos que deben ser tenidos en cuenta desde el punto de vista tanto de la selección de los tratamientos, como de su estrecha monitorización^{1,5,18,19}.

El riesgo es claramente mayor en pacientes de edad avanzada tal como se ha observado tanto en ensayos clínicos como en estudios observacionales. Conforme los datos recogidos en las fichas técnicas, su utilización se ha asociado a un incremento de la mortalidad que afecta al 1-2% de los pacientes tratados, incrementándose de forma importante el riesgo de ictus y de neumonía^{1,20}.

Diferentes tipos de **síntomas extrapiramidales** como parkinsonismo, acatisia, distonía o discinesia, están mediados por el bloqueo de receptores D2 de la dopamina, que como hemos visto se relaciona con el efecto antipsicótico. A dosis más altas, y por tanto mayor ocupación de receptores, estos efectos adversos pueden aparecer. Haloperidol, por su mayor afinidad por este receptor, presenta mayor riesgo. Sin embargo, algunos antipsicóticos atípicos como clozapina o quetiapina, a dosis plena terapéutica, no han mostrado riesgo de este tipo de efectos⁵.

En pacientes en tratamiento con antipsicóticos es frecuente el **aumento de peso** y el denominado **síndrome metabólico**, con aumento de glucosa y lípidos en sangre¹. Estas condiciones que se asocian a un aumento importante del riesgo cardiovascular, deben ser controladas con medidas no farmacológicas (dieta, ejercicio) y en caso necesario, farmacológicas¹⁹.

El riesgo es mayor con determinados antipsicóticos atípicos como olanzapina, clozapina, quetiapina, risperidona y paliperidona¹⁸.

Son también **efectos adversos frecuentes** relacionados con el uso de antipsicóticos^{1,18}:

- Sedación, somnolencia, disfunción cognitiva, hipotensión, mareos y caídas.
- Efectos anticolinérgicos (estreñimiento, sequedad de boca, retención urinaria o visión borrosa).
- Problemas digestivos (náuseas y vómitos).
- Alteraciones menstruales, galactorrea y disfunción sexual (relacionadas con niveles de prolactina).

Son **efectos muy raros**, pero que deben ser monitorizados por su gravedad¹:

- Síndrome neuroléptico maligno: se caracteriza por temperatura alta, rigidez muscular, sudoración excesiva o aumento del pulso, y alteración de la conciencia.
- Prolongación del intervalo QT y muerte súbita. El riesgo es mayor con dosis altas, uso de otros medicamentos que prolongan el QT o en pacientes con antecedentes.
- Discrasias sanguíneas.

NUEVOS ANTIPSICÓTICOS: ¿APORTAN ALGO NUEVO?

La respuesta que dan a esta pregunta los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) de la Agencia Española del Medicamento, es clara: ninguno de ellos tiene valor terapéutico añadido respecto a los antipsicóticos comercializados^{21,22,23}. Esta falta de aportación terapéutica se relaciona en los tres casos con una misma causa la **falta de novedad de su mecanismo de acción**.

- Lurasidona es un antipsicótico con un mecanismo similar al de otros antipsicóticos que combinan antagonismo D2 de la dopamina y 5-HT_{2A} de la serotonina.
- Cariprazina y brexipiprazol, son agonistas parciales de receptores D2 como aripiprazol, aunque con afinidad también por receptores D3. Son también antagonistas de los receptores 5-HT_{2A}.

Respecto a la eficacia, nos encontramos con el problema habitual de la escasez de comparaciones directas. Las grandes revisiones sistemáticas de eficacia comparada de antipsicóticos, que incluye comparaciones indirectas, sitúan a estos fármacos con una **eficacia menor**, medida tanto en síntomas como en discontinuaciones, que la clozapina y los primeros antipsicóticos atípicos (amisulpirida, risperidona, olanzapina). En todo caso advierten que las diferencias son pequeñas^{18,24}.

En relación con la eficacia los IPT destacan^{21,22,23}:

- La probablemente menor eficacia de lurasidona respecto a otros antipsicóticos.
- Los datos numéricos del estudio con brexpiprazol, que incluyó pacientes con quetiapina, apuntan a una eficacia también inferior.
- Cariprazina mostró una eficacia similar a aripiprazol. Aunque risperidona mostró numéricamente mayores diferencias a corto plazo, cariprazina fue ligeramente superior en síntomas negativos, sin que se aprecie que esto pueda significar un cambio clínicamente relevante en el control de estos síntomas.

Respecto a sus efectos adversos son los esperables de su mecanismo de acción. Los tres fármacos tienen similitudes^{18,21,22,23}:

- **Su perfil de seguridad es parecido a aripiprazol** en cuanto al bajo riesgo de alteraciones metabólicas y hormonales, y bajo potencial de prolongación del intervalo QT.
- Sin embargo, la frecuencia de **acatisia** y **somnolencia** es más elevada que con otros antipsicóticos.

¿CÓMO QUEDA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA ESQUIZOFRENIA? SEGUIMOS HABLANDO DE LA COZAPINA

Durante las últimas dos décadas, ha existido unanimidad en las recomendaciones de las guías clínicas sobre el **papel de los antipsicóticos en el tratamiento de la esquizofrenia**, y en particular sobre posicionamiento de la clozapina por su mayor eficacia, como fármaco de elección en pacientes con **esquizofrenia resistente al tratamiento**^{25,26,27,28}.

- Generalmente se ha considerado pacientes resistentes aquellos que no responden al menos a dos tratamientos con antipsicóticos en monoterapia a dosis adecuadas. En estos pacientes, el tratamiento con clozapina tiene una respuesta satisfactoria, observada de forma relativamente precoz (4 semanas), en cerca del 50% de los pacientes.
- También se ha recomendado en pacientes si el riesgo de suicidio o de conductas agresivas es sustancial a pesar de otros tratamientos.

Aunque los efectos adversos que más han restringido el uso de la **clozapina** son raros y controlables, y existe evidencia observacional de su capacidad para reducir la mortalidad por suicidio y por cualquier causa, lo cierto es que su utilización en la práctica clínica en muchos ámbitos es menor de lo recomendado y en diferentes países se han venido implementado programas que persiguen incrementar su uso²⁸. La alternativa a la clozapina, en muchos casos han sido prácticas que conllevan una importante incertidumbre, como la elevación de dosis y la politerapia antipsicótica.

En relación con estas prácticas, la actualización del año 2020 de la Guía de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) aunque no hace recomendaciones, sí recoge una revisión de la evidencia disponible²⁷.

- En el caso de la utilización de **altas dosis de antipsicóticos**, en pacientes que nos responden a las dosis terapéuticas, la evidencia disponible, aunque limitada, sugiere que no existe beneficio.
- Respecto a las estrategias de potenciación, la **combinación de antipsicóticos** tiene una evidencia de muy baja calidad. La mejor evidencia es para las combinaciones con clozapina, en pacientes no respondedores a clozapina.
- Por otro lado, existe evidencia de que la **potenciación con antidepresivos** puede ser útil en pacientes con síntomas negativos o depresión.

Respecto a los **nuevos antipsicóticos**, autorizados únicamente para el tratamiento de esquizofrenia en adultos, Brexpiprazol no ha sido financiado en España por su bajo valor terapéutico, mientras que los otros dos fármacos han recibido financiación con precios intermedios entre la risperidona oral y el aripiprazol^{21,22,23}. En todo caso, no aportan características diferenciales en cuanto a eficacia o seguridad que los posicionen por delante de otros antipsicóticos, y en pacientes resistentes al tratamiento, no deberían ni retrasar la utilización de clozapina, ni engrosar la politerapia²⁶.

CONCLUSIONES

- Los antipsicóticos son un grupo heterogéneo de medicamentos, con un mecanismo de acción común, que se han mostrado eficaces en mejorar síntomas de la **esquizofrenia** y evitar recaídas. Su utilización sin embargo no ha logrado la deseable mejora en la recuperación funcional ni reducir el exceso de mortalidad temprana.
- Son medicamentos con indicación en **trastorno bipolar**, y tienen evidencia de uso en pacientes con **depresión resistente**. No han mostrado beneficio en **psicosis asociadas a demencia**, relacionándose la percepción de eficacia en la práctica clínica con el curso natural de los síntomas.
- Son fármacos con un **perfil de efectos adversos importante**, debido a su afinidad inespecífica por distintos tipos de receptores, que en todo caso debe ser tenido en cuenta desde el punto de vista tanto de su selección, como de su estrecha monitorización.
- Los **nuevos antipsicóticos** comercializados en España, no tienen mecanismo novedoso, son menos eficaces que la clozapina y los primeros antipsicóticos atípicos (olanzapina, amisulpiride, risperidona), y su perfil de seguridad es similar al de otros antipsicóticos. Su utilización no debería incrementar la **polifarmacia** ni retrasar el uso de la **clozapina** en pacientes con esquizofrenia resistente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fichas técnicas de antipsicóticos. [Fecha consulta: julio 2.022]. Disponibles en: <https://cima.aemps.es/cima>.
2. Creese I., Burt D. R., Snyder S. H.. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 1976; 192 (4238): 481–3. DOI: 10.1126/science.3854.
3. Nord M, Farde L. Antipsychotic occupancy of dopamine receptors in schizophrenia. *CNS Neurosci Ther.* 2011;17(2):97-103. DOI: 10.1111/j.1755-5949.2010.00222.x.
4. Sakurai H, Bies RR, Stroup ST, Keefe RS, Rajji TK, Suzuki T, et al. Dopamine D2 receptor occupancy and cognition in schizophrenia: analysis of the CATIE data. *Schizophr Bull.* 2013;39(3):564-74. doi: 10.1093/schbul/sbr189.
5. NICE Guidelines [CG178]. Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management 2014. [Fecha consulta: julio 2.022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/full-guideline-490503565>.
6. Ceraso A, LIN JJ, Schneider-Thoma J, Sifakis S, Tardy M, Komossa K, et al. Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2020, Issue 8. Art. No.: CD008016. DOI: 10.1002/14651858.CD008016.pub3.
7. Fleischhacker WW, Arango C, Arteel P, Barnes TR, Carpenter W, Duckworth K, et al. Schizophrenia--time to commit to policy change. *Schizophr Bull.* 2014;40 (3):S165-94. DOI: 10.1093/schbul/sbu006.
8. Jääskeläinen E, Juola P, Hirvonen N, McGrath JJ, Saha S, Isohanni M, et al. A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2013;39(6):1296-306. doi: 10.1093/schbul/sbs130.
9. Wunderink L, Nieboer RM, Wiersma D, Sytema S, Nienhuis FJ. Recovery in remitted first-episode psychosis at 7 years of follow-up of an early dose reduction/discontinuation or maintenance treatment strategy: long-term follow-up of a 2-year randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2013;70 (9):913-20. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.19.
10. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2017; 4(4):295-301. DOI: 10.1016/S2215-0366(17)30078-0.
11. Moreno-Küstner B, GuzmanParra J, Pardo Y, Sanchidrián Y, Díaz-Ruiz S, Mayoral-Cleries F (2021). Excess mortality in patients with schizophrenia spectrum disorders in Malaga (Spain): A cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2021; 30: e11, 1–9. DOI: 10.1017/S2045796020001146.
12. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20(2):97–170. doi: 10.1111/bdi.12609.
13. Goodwin G, Haddad P, Ferrier I, Aronson JK, Barnes T, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2016;30 (6):495–553. DOI: 10.1177/02698811166636545.
14. NICE Guidelines Clinical guideline [CG222]. Depression in adults: treatment and management. Published: 29 June 2022. [Fecha consulta: julio 2.022]. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>.
15. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update, Comparative Effectiveness Review No. 43, prepared by the Southern California Evidencebased Practice Center under Contract No. HHSA 290-2007-10062-I for the Agency for Healthcare Research and Quality, September 2011. [Fecha consulta: julio 2.022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK66081/>.
16. Mühlbauer V, Möhler R, Dichter MN, Zuidema SU, Köpke S, Luijendijk HJ. Antipsychotics for agitation and psychosis in people with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 12 (12): CD013304. DOI: 10.1002/14651858.CD013304.pub2.

17. Khanna P, Suo T, Komossa K, Ma H, Rummel-Kluge C, El-Sayeh H, Leucht S, Xia J. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014(1)=: CD006569. DOI: 10.1002/14651858.CD006569.pub5.
18. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019; 394(10202):939-51. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31135-3. Erratum in: *Lancet*. 2019 ; 394(10202):918.
19. Sáiz Ruiz J, Bobes García J, Vallejo Ruiloba J, Giner Ubago J, García-Portilla MP, González. Grupo de Trabajo sobre la Salud física del Paciente con Esquizofrenia. Consenso sobre la salud física del paciente con esquizofrenia de las Sociedades Españolas de siquiatría y de Psiquiatría Biológica. *Actas Esp Psiquiatr*. 2008; 36 (5): 251-64.
20. Martí C, Marcos G, Santos JL. Síntomas psicológicos y conductuales en la demencia, abordaje terapéutico. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. 2017; XVII (5).
21. Informe de Posicionamiento Terapéutico de lurasidona (Latuda®) en esquizofrenia. IPT, 27/2019. V1. . [Fecha consulta: julio 2.022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-lurasidona-Latuda-esquizofrenia.pdf?x42382>.
22. Informe de Posicionamiento Terapéutico de cariprazina (Reagila®) en el tratamiento de la esquizofrenia en adultos. IPT, 28/2019. V1. . [Fecha consulta: julio 2.022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-cariprazina-Reagila-esquizofrenia.pdf?x42382>.
23. Informe de Posicionamiento Terapéutico de brexpiprazole (Rxulti®) en el tratamiento de esquizofrenia en adultos. IPT, 12/2021. V1. . [Fecha consulta: julio 2.022]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_12-2021-Rxulti.pdf?x42382.
24. Pillay J, Boylan K, Carrey N, Newton A, Vandermeer B, Nuspl M, et al. First- and Second-Generation Antipsychotics in Children and Young Adults: Systematic Review Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017 Mar. Report No.: 17-EHC001-EF. PMID: 28749632.
25. Keating D, McWilliams S, Schneider I, Hynes C, Cousins G, Strawbridge J et al. Pharmacological guidelines for schizophrenia: a systematic review and comparison of recommendations for the first episode. *BMJ Open*. 7(1); 2017PMC5223704.
26. Santos JL, Plaza S. Esquizofrenia resistente al tratamiento. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. 2015; XVI (2).
27. Keepers GA, Fochtman LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2020; 177(9): 868-72. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.177901. PMID: 32867516.
28. Santos JL, Plaza S. Clozapina y esquizofrenia resistente al tratamiento. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. 2015; XVI (2).

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martí Gil CM, Martínez Cruz S, Muñoz Carreras MI, Romero Candel G, Tejada Cifuentes F, Notario Dongil C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
 burm@sescam.jccm.es
 Avda. Río Guadiana, 4. 45071 Toledo
 I.S.S.N.: 2530-8939