BOLETÍN DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA

INSALUD

Vol. 2, Nº 5/2001

Sánchez Rodríguez F, Orviz Suárez MT** .*
**Farmacéutico de Atención Primaria de Cartagena. **Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria.*

NUEVOS ANTIPSICÓTICOS

Sumario:

	página
INTRODUCCIÓN	1
ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS	2
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS	2-3
CLOZAPINA	3
RISPERIDONA	4
OLANZAPINA	4-5
QUETIAPINA	5
AMISULPRIDA	5
ZOTEPINA	5
COSTE DE LOS NUEVOS ANTIPSICÓTICOS	6
CONCLUSIONES	6
BIBLIOGRAFÍA	7

INTRODUCCIÓN

También llamados neurolépticos o de forma impropia tranquilizantes mayores, estos fármacos constituyen un grupo de medicamentos de naturaleza química muy heterogénea pero con mecanismo de acción común.

La psicosis puede producirse en la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la depresión mayor y las demencias. Dentro de los trastornos mentales, la esquizofrenia ocupa un lugar resaltado, tanto por el grado de sufrimiento e incapacitación para el paciente y su entorno, como por el número de personas que son afectadas. En mayor o menor grado, implica a un 0,5-1,5 % de la población[1].

Algunos de los síntomas de la esquizofrenia y las psicosis agudas pueden mejorar rápidamente tras un tratamiento con antipsicóticos, pero la esquizofrenia crónica suele mejorar lentamente durante muchas semanas y continuar mejorando durante las semanas siguientes. La mayoría de los pacientes con esquizofrenia crónica requieren prolongados tratamientos de mantenimiento. Los episodios psicóticos agudos asociados a trastornos endocrinológicos o metabólicos o a reacciones farmacológicas (especialmente a los corticoides) suelen tratarse sintomáticamente con un antipsicótico si el tratamiento específico del trastorno subyacente no es eficaz.

La esquizofrenia es una enfermedad o grupo de enfermedades que se inicia al final de la adolescencia o al principio de la edad adulta con la aparición brusca, o tras un periodo de aviso, de un deterioro predominante del pensamiento, el lenguaje, el afecto y las habilidades sociales, que en la mayoría de los casos aparece asociado a un síndrome psicótico caracterizado por alucinaciones, delirios y comportamiento extravagante (fase activa); tiene un curso variable, con un elevado porcentaje de pacientes que presentan un alto nivel de deterioro que conduce a una elevada incapacidad y hospitalizaciones prolongadas y bajo porcentaje de recuperación total. No todos los pacientes que presentan un brote psicótico es esquizofrénico, por lo que se ha de ser muy cuidadoso en el diagnóstico debido al estigma social de la enfermedad[2].

Los principales síntomas de la esquizofrenia se dividen en dos tipos. Los **síntomas positivos**, es decir, manifestaciones externas "activas" como alucinaciones, delirios y desestructuración del pensamiento. Frente a estos se encuentran los llamados **síntomas negativos** como apatía, anhedonía, alogia, aplanamiento afectivo, retraimiento social y empobrecimiento del lenguaje. Estos síntomas negativos son más difíciles de reconocer y de cuantificar y resultan muchos más refractarios a cualquier tratamiento[1-3].

ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS

Los primeros fármacos que se utilizaron para el tratamiento de la esquizofrenia fueron los fármacos conocidos como los antipsicóticos típicos que permitieron disponer de un tratamiento de los síntomas positivos. Estos fármacos son las butirofenonas (haloperidol), fenotiazinas (clorpromazina), y tioxantenos. La eficacia de todos los antipsicóticos (APS) tradicionales es prácticamente la misma utilizados a dosis equivalentes. Sin embargo, estos fármacos presentan varios problemas que limitan su eficacia[4-6]:

a) La pobre respuesta en el control de síntomas positivos y desorganizativos en el 15-30 % de los pacientes.

b) Su eficacia frente a los síntomas negativos es insuficiente, e incluso existe la sospecha de que pueden empeorarlos a largo plazo.

c) Presentan numerosos efectos indeseables, debido en gran parte a su actividad sobre receptores distintos a los dopaminérgicos, así como sobre neuronas dopaminérgicas de áreas cerebrales ajenas al efecto terapéutico, caso del extrapiramidalismo. El perfil de actividad de cada fármaco sobre los diferentes receptores es distinto, lo que permite seleccionar para cada paciente una molécula menos proclive a causar un efecto adverso concreto.

d) En algunos estudios, el incumplimiento terapéutico con estos fármacos se acerca al 40-50%, debido en gran parte a los problemas de tolerancia.

Cada paciente responde mejor a unos medicamentos que a otros, pero la variabilidad individual no se traduce en diferencias en los porcentajes globales de respuesta a cada fármaco. Los efectos secundarios extrapiramidales constituyen, junto con la falta de respuesta, los principales factores limitantes de los tratamientos APS.

Los APS con alto poder sedante son útiles sobre todo en enfermos agitados o violentos, y deben ser evitados en los casos donde interese el mantenimiento de la actividad diaria normal. En cualquier caso es la acción específicamente antipsicótica, y no una reacción sedante, la que garantiza el control a largo plazo de los enfermos. En la tabla I hay una lista de los principales APS típicos con una estimación de los efectos secundarios[5].

MEDICAMENTO	SEDACIÓN	EFECTOS EXTRAPIRAMIDALES	EFECTOS ANTICOLINÉRGICOS	HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA
FENOTIAZINAS				
Clorpromazinas	+++	+	+++	+++
Flufenazina	+	+++	+	+
Levomepromazina	+++	+	+++	+++
Perfenazina	++	++	++	+
Pipotiazina	+	+	+++	+++
Tioproperazina	+	+++	+	+
Tioridazina	++	+	+++	+++
Trifluoperazina	+	+++	+	+
BUTIROFENONAS				
Haloperidol	+	+++	+	+
TIOXANTENOS				
Zuclopentixol	+++	+++	+	+
ORTOPRAMIDAS				
Sulpirida	+	++	+	+
Tiaprida	+	+	+	
OTROS				
Loxapina	+	++	+	+
Pimozida	+	+	+	+

Tabla I: Principales efectos secundarios de los APS típicos.

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Hace unos 10 años se incorporó a la terapéutica antipsicótica la clozapina que resultó ser muy eficaz en el control de los síntomas negativos y en el tratamiento de pacientes que no habían respondido a APS típicos, además de no producir apenas efectos extrapiramidales. El estudio de su mecanismo de acción puso de manifiesto la existencia de importantes diferencias respecto a los fármacos preexistentes, diferencias

que explican el distinto perfil de actividad clínica [1-5].

El descubrimiento de las propiedades de la clozapina fue casual y accidentado, pero ha servido de modelo para el desarrollo de una serie de nuevos APS. De momento hay tres más disponibles: **risperidona** (Risperidal®), **olanzapina** (Ziprexa®), y **quetiapina** (Seroquel®), en tanto que el sertindol fue retirado a finales de 1998 por problemas de toxicidad. Actualmente, se están lanzando al mercado internacional la **zotepina** de origen japonés y la **amisulprida** (Solian®).

Las características comunes que estos nuevos APS presentan y que a la vez los definen como tal son: bloqueo de los receptores D_2 y 5-HT_2, la eficacia en los síntomas negativos de la esquizofrenia y en cuadros resistentes a los tratamientos tradicionales. También se puede destacar que los efectos extrapiramidales aparecen a dosis algo más altas que las terapéuticas y no modifican los niveles de prolactina o lo hacen levemente. Pero dentro de estas semejanzas básicas hay bastantes diferencias entre los miembros del grupo. Una importante es que los nuevos APS atípicos no parecen tener efectos adversos hematológicos como en el caso de la clozapina. La farmacología básica también es diferente, en la tabla II[5] se puede ver las particularidades en el bloqueo de receptores de neurotransmisores.

Neuro-transmisor	Dopamina		Serotonina	Noradrenalina		Histamina	Acetilcolina
Tipo de Receptor	D_1	D_2	5-HT_2	α_1	α_2	H_1	M_{1-5}
Amisulprida	-	+	-	-	-	-	-
Clozapina	+	+	+	+	+	+	+
Olanzapina	+	+	+	+	-	+	+
Quetiapina	+	+	+	+	+/-	+	+/-
Risperidona	-	+	+	+	+	+	-
Ziprasidona	+	+	+	+	-	+	-
Zotepina	+	+	+	+	+	+	-

Tabla II: perfiles de bloqueo de neurotransmisores de los APS.

Esta tabla es meramente informativa ya que omite un dato importante, la afinidad por el receptor, que define la potencia de bloqueo y que es muy variable entre los medicamentos para cada receptor.

Se ha publicado muy poco sobre el uso de estos nuevos APS en otras enfermedades que no sea la esquizofrenia como el tratamiento de trastornos psicóticos y conductales en cuadros demenciales, estados confusionales agudos de origen orgánico y otras psicosis del adulto e infantiles, que limitan la extrapolación de los resultados.

CLOZAPINA

La clozapina se ha convertido en el prototipo de APS atípico ya que fue el primero en aparecer en el mercado con unas características que lo diferenciaban de los APS ya existentes.

Desgraciadamente, la utilidad clínica de la clozapina se vio comprometida por causar granulocitopenia o agranulocitosis en aproximadamente el 1% de los pacientes[1,5,7], lo que convierte a este fármaco en medicamento de especial control médico y hace obligatoria la monitorización del recuento leucocitario, que es semanal las 18 primeras semanas y, posteriormente, cada mes como mínimo durante el tratamiento. Por ello su uso debe limitarse a pacientes esquizofrénicos que no respondan o no toleren otros APS, siempre que el recuento de leucocitos sea superior o igual a 3.500/mm^3 y, si además, pueden realizarse regularmente los recuentos. Debe también recordarse al paciente que contacte con el médico ante cualquier infección, prestando especial atención a los síntomas gripales o a cualquier infección que pudiera ser indicativa de neutropenia. Si como consecuencia del tratamiento con clozapina se produce un recuento de leucocitos menor de 3.500/mm^3 y/o recuento absoluto de neutrófilos menor de 1.500/mm^3 se abandonará de inmediato y para siempre el tratamiento. Esto sitúa este fármaco en segunda línea de elección terapéutica[8].

RISPERIDONA

La risperidona es el modelo de un nueva clase de psicofármacos, los derivados benzisoxazólicos. Las indicaciones aprobadas son el tratamiento de las psicosis esquizofrénicas agudas y crónicas, y el tratamiento de pacientes con demencia con marcados síntomas psicóticos o alteraciones conductuales tales como agresión o trastonos de la actividad[9].

La dosis habitual de risperidona en el tratamiento de la esquizofrenia es de alrededor de 6 mg/día que puede darse en una única toma, preferentemente nocturna aunque, como en todos los neurolépticos, conviene alcanzarla progresivamente durante los primeros días. La dosis máxima recomendada es de 16 mg/día.

A. Estudios en esquizofrenia: se ha comparado fudamentalmente frente al haloperidol. En una revisión de tipo metaanálisis de la Cochrane del año 1998[7] concluyen que la risperidona produce mayor mejoría clínica, con un efecto sobre los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia similar al haloperidol pero con menor tendencia que éste a producir síntomas extrapiramidales. Además se tolera mejor por el paciente, probablemente por menor sedación y a pesar de la tendencia a aumentar el peso. De los resultados de estudios multicéntricos comparando diferentes dosis de risperidona con haloperidol se extrae que las dosis con mejor perfil beneficio-efectos secundarios están entre 3-6 mg/día[10,11].

De los estudios publicados hasta ahora, frente a APS atípicos no se puede concluir diferencias frente a clozapina y olanzapina. Además se necesitan más estudios a largo plazo.

B. Estudios en demencia: la bibliografía es muy limitada para cualquier tipo de tratamiento farmacológico en la demencia. Respecto a la risperidona, un estudio comparativo frente a placebo y haloperidol[12], mostró que a dosis bajas (media 1,1 mg), hubo una buena tolerancia sin diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos entre los tres grupos, y se asoció a una reducción de la severidad y frecuencia en los síntomas agresivos y psicóticos en estos pacientes. En los pacientes con demencia y trastornos de la conducta la duración del tratamiento de mantenimiento está aún por determinar. Se necesitan estudios a largo plazo de coste-efectividad de tratamiento de los síntomas agresivos en la demencia.

OLANZAPINA

La olanzapina es un análogo estructural de la clozapina. Presenta un perfil de afinidad por diversos receptores que es muy parecido al de la clozapina, siendo la actividad de la olanzapina mayor que la clozapina en todos los receptores, excepto en los α_2 que podría producir menos problemas cardiovasculares. Su alta afinidad por los receptores H_1 de la histamina determina más el perfil de los efectos secundarios que los terapéuticos, como la sedación y probablemnte el incremento de peso[13].

La eficacia de la olanzapina se ha comparado con las del placebo o el haloperidol en varios ensayos multicéntricos amplios a doble ciego y con asignación aleatoria[1,14,15].

El mayor estudio realizado sobre la olanzapina frente al haloperidol es un ensayo multinacional que ha comparado 2.000 pacientes, incluyó pacientes con esquizofrenia (83,1%), trastornos esquizofreniformes (1,9%) o trastorno esquizoafectivo (15%) con un BPRS basal $\geqslant 18$[14]. Aproximadamente el 77% de los pacientes de cada grupo de tratamiento habían tenido que suspender o no habían respondido al tratamiento previo. Las disminuciones de las puntuaciones BPRS medias observadas con 5 a 20 mg/d de olanzapina (n=1.099) fueron significativamente mayores que con 5 a 20 mg/d de haloperidol (n=14), un 33% frente a un 23% $p \leq 0,05$. El

porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento fue mayor con olanzapina que con haloperidol, un 52% frente a un 34%, p<0,001. Cuando se analizaron los datos con metodología más rigurosa, parece que los pacientes que tomaron olanzapina abandonaban menos los estudios que aquellos que tomaban APS típicos, aunque el número era muy alto en ambos grupos. Esto implica que cualquier recomendación deba hacerse con cautela.

Aunque la actividad de la olanzapina está demostrada, todavía está por demostrar su eficacia en la esquizofrenia resistente y su posición relativa respecto a otros APS atípicos, en los que no hay datos demasiado concluyentes. Tampoco pueden hacerse recomendaciones claras para la agitación, agresividad y hostilidad, aunque parece menos sedante que la clorpromazina y el haloperidol[16]. A pesar de la dificultad de interpretar los datos de los estudios, la olanzapina produce un significado aumento del peso[13].

QUETIAPINA

Es un derivado dibenzotizepínico que está relacionado estructuralmente con la clozapina y la olanzapina. Las dosis medias diarias se sitúan alrededor de 300-400mg, con una dosis máxima de 750 mg/día. Se debe empezar con dosis de 25 mg una o dos veces al día, con incrementos de 25 a 50 mg dos o tres veces al día hasta alcanzar la dosis corriente que debe administrase en dos o tres tomas[17].

Los ensayos clínicos doble ciego y aleatorizados que se han realizado son todos de corta duración (3 a 8 semanas) y con una tasa de abandonos alta (48-61%), lo que junto con la poca experiencia clínica no permite sacar conclusiones sobre su importancia clínica. Dado que es un fármaco caro, antes de poder recomendar su uso de forma general son necesarios más datos de ensayos clínicos con muestras de pacientes más grandes[18].

AMISULPRIDA

La amilsulprida es una benzamida sustituida con acción antagonista de la dopamina y una gran selectividad por los receptores D_2 y D_3[19]. A dosis altas (600-1200 mg/día) tiene un efecto antipsicótico similar a los neurolépticos clásicos y no ofrece ventajas en cuanto a pacientes que presentan síntomas extrapiramidales intolerables o incontrolables durante el tratamiento con APS clásicos. A dosis bajas (50-300 mg/día) parece que la amisulprida produce una reducción de los síntomas negativos o deficitarios de la esquizofrenia, aunque su papel en este campo no está aclarado porque la naturaleza de los síntomas negativos es heterogénea[20]. Por otro lado, en los estudios hay un gran número de pacientes que abandonan los ensayos, lo que resta credibilidad a los hallazgos. En ausencia de un tratamiento estándar reconocido para los pacientes con síntomas negativos primarios de esquizofrenia, debe considerarse a la amisulpirida como un fármaco potencialmente útil en este sentido.

ZOTEPINA

Se trata de una dibenzotiepina que comparte características de los APS atípicos y que todavía no está comercializada en España. A diferencia de los otros APS hay que destacar de esta molécula que es un potente inhibidor de la recaptación de noradrenalina[21].

Las dosis recomendadas de zotepina oscilan entre 75 a 450 mg. Los ensayos clínicos doble ciego y aleatorizados fueron de corta duración aunque con una frecuencia de abadono de alrededor de un 30%. Estos cortos ensayos sugieren que la zotepina es un APS al menos tan efectivo como el haloperidol para los síntomas positivos y que podría ser más eficaz que este para los negativos, aunque no se han encontrado claras diferencias con el resto de los atípicos. Parece producir menos síntomas extrapiramidales que los APS clásicos[21,22]. De nuevo son necesarios ensayos clínicos aleatorizados, a largo plazo, bien planificados, dirigidos y publicados que confirmen estos hallazgos.

COSTE DE LOS NUEVOS ANTIPSICÓTICOS

Uno de los principales problemas de estos nuevos APS es su elevado precio, que en algunos casos puede ser de hasta cien veces más que los fármacos tradicionales (tabla III). Se puede observar que dos de estos nuevos APS se encuentran en las listas de medicamentos más vendidos en España[23].

Esto da lugar a una controversia en la que se debate si los APS atípicos deben ser de primera línea en el tratamiento de novo en la esquizofrenia o si deben utilizarse como alternativa.

Fármaco	Dosis Diaria (mg)	Coste/Tto día (ptas)	Coste anual (ptas)
Clorpromazina	75-150	15-30	5.475 10.950
Haloperidol	5-10	10-20	3.650 7.300
Clozapina	150-300	177-321	64.605 117.165
Quetiapina	300-400	650-768	237.250 280.320
Olanzapina	5-20	445-1.398	162.425 510.270
Risperidona	3-6	389-649	141.985 236.885

CONCLUSIONES

Los nuevos APS son, al menos, tan eficaces como el haloperidol para el tratamiento de la esquizofrenia y probablemente, para otros tipos de psicosis, produciendo menor cantidad síntomas extrapiramidales. Sin embargo, producen otros efectos secundarios importantes como la ganancia de peso que hay que tener en cuenta.

Los nuevos APS no han logrado demostrar ser tan eficaces como la clozapina ni han demostrado una superior eficacia a los neurolépticos clásicos en la esquizofrenia resistente.

No hay suficientes datos que avalen la hipótesis de que los APS atípicos tengan una mejor relación coste-efectividad que los clásicos ni que se traduzca en una mejor calidad de vida, aunque tanto por su coste elevado como por sus efectos secundarios (en algunos casos graves), habrá que definir bien el lugar de estos nuevos APS en la terapéutica y ajustarse a sus indicaciones autorizadas y en los casos de fracaso de los APS típicos.

No existe suficiente experiencia en otras indicaciones diferentes a la esquizofrenia o psicosis afines como para poder extraer conclusiones, y ya que son medicamentos caros su indicación debe realizarse valorando el caso individual y la tolerancia a otros APS de eficacia demostrada.

Como ya se ha comentado para cada uno de los nuevos APS es imprescindible la realización de estudios a largo plazo, de prevención de recaídas, en pacientes con síntomas negativos, farmacoeconómicos, sobre calidad de vida y de efectos secundarios a largo plazo.

Se trata de una enfermedad tan compleja que resulta necesario abordarla desde un enfoque multidisciplinario y con el complemento psicológico, psicosocial y rehabilitador, así como la necesaria orientación e información sobre la enfermedad a aquellas personas interesadas que convivan con el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

(1) Anónimo. Esquizofrenia y antipsicóticos. PAM 1997;24 (204): 364-72.

(2) J G Rahola, A Roca. Guía de psicofármacos 2001. Ed por Wyeth: 44-54.

(3) M Gutiérrez Fraile, J Gibert Rahola, J L Figuerido Poulainy, A González-Pinto Arrillaga. Avances en el tratamiento farmacológico de la esquizofrenia: nuevos antipsicóticos. En: Esquizofrenia. Enfermedad del cerebro y reto social. Ed: Masson, SA: 179-97.

(4) A Ortiz Lobo, I de la Mata Ruiz. Nuevos antipsicóticos. Inf Ter Sist Nac Salud. 2001; nº 1: 1-8.

(5) Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2001. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos: 1774-1806.

(6) Anónimo. Tratamiento de la esquizofrenia. Principios del tratamiento y alternativas. Consenso español sobre evaluación y tratamiento de la esquizofrenia: 55-63.

(7) Tuunainem A, Gilbody S. Newer atypical antipsichotic medication versus clozapine for schizophrenia. The Cochrane Library, Issue 3; 1998. Oxford: Update Software.

(8) Clozapina. Ficha técnica Leponex®. Laboratorio Norvartis Farmacéutica.

(9) Risperidona. Ficha técnica Risperdal®. Laboratorio Janssen-Cilag 1999.

(10) Peusken J. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multinational, multicentre, double blind, paralell group study versus haloperidol. Br J Psychiatry 1995; XIX (6): 712-26.

(11) Anónimo. Risperidona para la esquizofrenia crónica. The Medical Letter. Ed española 1994; XVI (11): 53-4.

(12) De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A et al. A randomized trial of risperidone, placebo and haloperidol behavioral symptoms of dementia. Neurology 1999; 53 (5): 946-55.

(13) Olanzapina. Ficha técnica Zyprexa®. Laboratorio Lilly.

(14) Tran P, Beasly C, Street J et al. Olanzapine verus haloperidol: acute results of the multicentre international trial. 20th Congress of the International College of Neuropsychopharmalogy 1996; Jun 23-27; Melbourne; Australia.

(15) Fulton B, Goa KL. Olanzapine. Drugs 1997; 53 (2): 281-99.

(16) Tollefson D, Beasly CM, Tran PV et al. Doubleblind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. J Clin Psychopharmacol 1997; 17: 407-18.

(17) Quetiapina. Ficha técnica Seroquel®. Laboratorio Zeneca Farma.

(18) Srisurapamont M, Disayavanish C, Taimakaewk. Quetiapine for schizophrenia (Cochrane Review) En The Cochrane Library, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.

(19) Coukell AJ, Spencer CM, Benfield P. Amisulpride. A review of its pharmacodinamy pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia. CNS Drugs 1996; 6: 237-57.

(20) Boyer P, Lecrubier Y, Puech AJ et al. Treatment of negative symptoms in schizophrenia with amisulpride. Br J Psychiatry 1995; 166: 68-72.

(21) Freton M, Morris S, De-silva P et al. Zotepine for schizophrenia. En The Cochrane Library, Issue 2 2000. Oxford: Update Software.

(22) Fleischacker WW, Hummer M. Drug treatment of schizophrenia in the 1990´s: achievents and future possibilities in optimising outcomes. Drugs 1997; 53 (6): 915-29.

(23) Anónimo. Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 1999. Inf Ter Sist Nac Salud 2000; 24 (3):73-6.

Comité de redacción: Víctor José Rausell Rausell, Eduardo Salas Martín, Francisco Sánchez Rodríguez, Juan Antonio Sanz Moreno.
Edita: Gerencias de Atención Primaria de Murcia, Cartagena y Lorca. Dirección Territorial de Murcia. INSALUD.

La Hoja de Evalucación Terapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de A. Primaria de la Región de Murcia cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos, bajo la supervisión de las Comisiones de Uso Racional del Medicamento. Cualquier profesional interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a las Unidades de Farmacia de las Gerencias de A. Primaria de Murcia (farmac@gapmu01.insalud.es), Cartagena (farmac@gapct02.insalud.es) y Lorca (farmac@gaplc03.insalud.es).