



- INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS Y PSICOFÁRMACOS
- DESABASTECIMIENTOS
- EL HALO DE EXPERTO Y LOS COMITÉS DE FARMACIA
- NUEVO CÓDIGO DE BUENAS PRÁCTICAS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA
- FARMACOS EN DOLOR NEUROPÁTICO
- MÚSICA ALTA Y BARRERA HEMATOENCEFÁLICA
- PROPOFOL Y DEPRESIÓN
- LITIO Y SUICIDIO
- BENZODIACEPINAS Y RIESGO DE NEUMONÍA
- A VUELTAS CON LA VITAMINA D
- EN EL ADIÓS AL COLME, UNA MOLÉCULA VERSÁTIL

INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS Y PSICOFÁRMACOS

Con las reservas y limitaciones que se derivan de un artículo publicado hace ya 9 años, lo recogemos por ser un tema del que existe, nos parece, escasa información. El artículo, publicado en 2010 en el *European Journal of Cancer Care*, revisa exhaustivamente las posibles interacciones clínicamente significativas entre una gran variedad de psicofármacos y medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer. En líneas generales el plantel de psicofármacos no se ha modificado de forma muy relevante en estos últimos años, pero intuimos que quizás el de los fármacos oncológicos sí, no tenemos criterio para decirlo. En todo caso, para tener a mano.



Full Access

Clinically relevant drug interactions between anticancer drugs and psychotropic agents

K.Y.-L. YAP b.sc(pharmacy), m.eng, W.L. TAY b.sc(pharmacy), W.K. CHUI phd,
A. CHAN pharmd, bcps, bcop

First published: 20 December 2010 | <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2009.01113.x> | Cited by: 23



Volume 20, Issue 1
January 2011
Pages 6-32

Advertisement

DESABASTECIMIENTOS

Se repiten las situaciones de desabastecimientos de medicamentos, y se repite también la embarazosa situación de que muchas veces nos enteramos por los propios pacientes. El

Sinogán en gotas viene y se va, en lo que no sabemos si es un catarro más o menos transitorio o los estertores previos a su defunción. Y ahora le toca al Lantanón, la mianserina de toda la vida, un fármaco que aunque esté en cierto desuso, aún mantiene una prescripción significativa. La Web de la AEMPS recoge el desabastecimiento y la fecha prevista de finalización del mismo, allá por junio de 2019. Así que en la mayoría de los casos habrá que buscar un sustituto. A primera vista, y con la pertinente valoración individual de cada caso, parece que la mirtazapina es el candidato más idóneo, por su similitud tanto a nivel molecular como clínico. Su efecto sedativo puede ser potente, así que mejor empezar por dosis lo más reducidas posibles. Otro candidato, especialmente cuando se buscan efectos sedativos nocturnos para favorecer el sueño, es la trazodona.

PROBLEMAS DE SUMINISTRO

lantanon| Activos Resueltos

Medicamento con problema de suministro Problema de suministro resuelto [¿Qué es un problema de suministro?](#)

COD. NACIONAL 951277	LANTANON 30 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA , 30 comprimidos	El médico prescriptor deberá determinar la posibilidad de utilizar otros tratamientos comercializados.
FECHA PREVISTA DE INICIO 22/11/2018	FECHA PREVISTA FINALIZACIÓN 30/06/2019	
COD. NACIONAL 896886	LANTANON 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA , 50 comprimidos	El médico prescriptor deberá determinar la posibilidad de utilizar otros tratamientos comercializados.
FECHA PREVISTA DE INICIO 20/09/2018	FECHA PREVISTA FINALIZACIÓN 30/06/2019	

EL HALO DE EXPERTO Y LOS COMITÉS DE FARMACIA

Es un comentario que publica JAMA en un contexto asistencial distinto, así que no sabemos si



esto funciona aquí igual o parecido. Los autores evidencian la influencia que los “expertos” o aquellos que cuentan con un aura de autoridad tienen en las decisiones de los comités de farmacia de los hospitales para la aprobación de nuevos fármacos e intervenciones terapéuticas entre sus vademécum.

El uso de la autoridad como figura de influencia ha sido explotado durante muchos años por la industria

farmacéutica, seleccionando figuras más o menos reconocidas (y/o con poder) para divulgar y extender los beneficios de sus productos, muchas veces chapucosamente disfrazados de actos científicos o formativos. Este efecto, el halo era más poderoso cuando el acto se celebraba en lugares atractivos/exóticos y si es posible regado por buenas comidas y cenas. Pero vaya, que el que esté libre de pecado y tenga ya unos años, que tire la primera piedra (alguno habrá). El artículo reflexiona sobre los grandes riesgos de seguir a autoridades (no siempre tan expertos

como aparentan), en situaciones que conlleven un cierto riesgo y/o comprometan recursos, como es el caso de la aprobación de nuevos y caros fármacos en los que ni su eficacia ni su seguridad cuenta con tanto respaldo como parece.

VIEWPOINT Reducing the Expert Halo Effect on Pharmacy and Therapeutics Committees

NUEVO CÓDIGO DE BUENAS PRÁCTICAS DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Lo cuenta Redacción Médica, con un titular en su noticia un tanto llamativo:

Suscríbete

Hemeroteca

redacción médica

PROFESIONALES SANITARIOS ▾ POLÍTICA SANITARIA ▾ FORMACIÓN SANITARIA ▾ EMPRESAS ▾ ESPECIALIDADES ▾ AUTONOMÍAS ▾ OPINIÓN MULTIMEDIA **REVISTA** **VÍRICO**

EMPRESAS / INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Nuevo código de la industria: los médicos solo recibirán bolis y similares

La Federación Internacional de la Industria Farmacéutica ha actualizado su Código de Buenas Prácticas



Thomas Cueni, director general de la Ifpma.

Y es que parece un tanto pueril que el titular que define el nuevo código de buenas prácticas de la Federación Internacional de la Industria Farmacéutica, sea que a los médicos nos van a dar sólo bolis y chucherías parecidas. Pero no, no es tan banal como parece, si nos remontamos a los años de desmadre, viajes, estudios pagados diseñados en los departamentos de marketing, congresos por todo lo alto, hoteles caros, comilonas, y sobre todo pichigüillis, esos objetos inclasificables que iban desde pisapapeles con forma de cerebro hasta secadores de pelo con el logo del medicamento.

**PICHIGÜILIS:
STATE OF THE ART**

Clark Ashton Smith

The Txori-Herri Medical Journal Vol 5, Nº 1; 1997

Aquellos stands que animaban las zonas de exposiciones de los congresos, y que atraían a los asistentes con diversas atracciones, luces y diseños, y sobre todo con la oferta de regalos varios, cuya aparición en el mostrador se corría de boca en boca provocando a veces auténticas estampidas. Es verdad que en aquellos tiempos, especialmente en los años 90 y en los primeros años del nuevo siglo, la época dorada del marketing de los nuevos psicofármacos



(ISRS, antipsicóticos atípicos...), nadie teníamos (o pocos la tenían), conciencia de que esto no era medio normal, ni los viajes de psicoturismo congresual, ni pelearse por una taza con el logo



del Risperdal, o un paraguas (el que yo recuerdo era naranja...) de Lundbeck.

La actualización del código no llega ya a ninguna revolución, porque esta época terminó hace tiempo, y salvo posibles excepciones ya no se hacen "actividades formativas" en Bahamas, China, o en las estaciones de esquí. Por poner ejemplos.

FARMACOS EN DOLOR NEUROPÁTICO

El último boletín de INFAC revisa el tema del dolor neuropático y su tratamiento, un ámbito terapéutico en el que los tratamientos farmacológicos de primera línea siguen siendo los antidepresivos, específicamente algunos antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina y nortriptilina, así como el ISRN duloxetina. La revisión es excelente, con información clara y bien sintetizada.

FÁRMACOS EN DOLOR NEUROPÁTICO: PUESTA AL DÍA

MÚSICA ALTA Y BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

Esto es curioso, la verdad. Lo que viene a decir es que escuchar música a volumen alto, “abre” la barrera hematoencefálica (BHE). El artículo revisa el papel de la BHE, y las implicaciones que tiene en el acceso al SNC de los diversos fármacos y el problema que supone. Y describe un experimento que tiene sus cosas cachondas: el estudio compara grupos de ratones; a unos se les pone a escuchar la canción *Still Loving You*, de Scorpions, a otro grupo sonidos o ruidos indeterminados y a otro nada, silencio. De forma indistinta, Scorpions y el sonido indefinido abrían la BHE de forma reversible (se vuelve a cerrar después de unas horas tras la exposición) siempre y cuando el volumen supere los 100 decibelios.



bioRxiv
THE PREPRINT SERVER FOR BIOLOGY

HOME

S

New Results

Comment on this |

Loud music and the specific sound stress open the blood-brain barrier: new fundamental, biomedical, and social aspects

No sé (el artículo es largo y farragoso) si el asunto se podrá replicar en humanos, teniendo en cuenta que es dudoso que los ratones tengan preferencias musicales, y si las tienen no forzosamente serán por las “power ballads” del estilo de las de Scorpions, las de Bon Jovi o las de Journey. Es urgente diseñar nuevos estudios acerca de la influencia de distintos estilos musicales sobre la BHE, y especialmente si su efecto se relaciona con las preferencias de cada

persona. Esto abre un mundo en el diseño sonoro de los hospitales y la inclusión de Spotify y Apple Music entre sus prestaciones, obviamente con auriculares, porque puede ser un sin dios tener simultáneamente sonando en la planta a todo trapo a la Pantoja, a Queen y a Sabina para mantener abiertas las BHE de distintos pacientes, que además tendrán tendencia a tararearlas con niveles muy diversos de desempeño vocal.



Escuchando “no puedo vivir sin ti”, de los Ronaldos

PROPOFOL Y DEPRESIÓN

A falta de nuevas moléculas, se tira de cosas viejas o muy viejas a las que se les descubre inopinadas propiedades, como por ejemplo la ketamina. Con la ya arraigada costumbre de tirar de un hilo, del que sea (si un antiepiléptico funciona como eutimizante se terminan probando todos los antiepilépticos, y curiosamente todos parecen funcionar), un anestésico lleva a otro, así que vamos a probar si el propofol funciona también.

OXFORD
ACADEMIC

International Journal of
Neuropsychopharmacology


Issues ▾ Advance articles Submit ▾ Alerts About ▾

All International Journal



Volume 21, Issue 12
December 2018

Propofol for Treatment-Resistant Depression: A Pilot Study

Brian J Mickey, MD PhD , Andrea T White, PhD, Anna M Arp, BS, Kolby Leonardi, BS, Marina M Torres, RN, Adam L Larson, MD, David H Odell, MD, Sara A Whittingham, MD, Michael M Beck, MD, Jacob E Jessop, DO, ... Show more

International Journal of Neuropsychopharmacology, Volume 21, Issue 12, 1 December 2018, Pages 1079–1089, <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy085>

Published: 27 September 2018 **Article history** ▾

El estudio compara un grupo de 10 pacientes con depresión resistente que reciben 10 sesiones con infusiones de propofol con otro grupo de 20 pacientes que reciben terapia electroconvulsiva (TEC). La dosis de propofol se ajusta para, literalmente, suprimir la actividad electroencefalográfica durante 15 minutos, algo que es posible tenga similitudes a lo que sucede durante una sesión de terapia electroconvulsiva. Las infusiones de propofol resultaron tan efectivas como la TEC.

LITIO Y SUICIDIO


Es una revisión de la literatura publicada ya hace un tiempo (mayo de 2017) en la revista *Bipolar Disorders*, y que rescatamos por el renovado interés actual sobre la prevención del suicidio y las posibles estrategias para su reducción en colectivos más vulnerables. En esta ocasión, en personas que padecen trastornos afectivos, y específicamente trastorno bipolar, que tienen un riesgo de muerte por suicidio 15 a 30 veces superior a la población general.

La revisión en cuestión aborda el efecto preventivo de la conducta suicida del tratamiento con sales de litio en esta población, un efecto conocido desde hace más de 40 años, en un fármaco muy veterano. La revisión de estudios y metaanálisis previos refuerza la evidencia de un potente efecto antisuicida del Litio. Y más importante aún, a pesar de sus efectos secundarios, existe evidencia robusta de que el tratamiento con litio reduce la mortalidad por cualquier causa en esta población. Se resalta que para muchos pacientes el litio es el tratamiento de primera elección.

ORIGINAL ARTICLE

WILEY **BIPOLAR DISORDERS**

Lithium and suicide in mood disorders: Updated meta-review of the scientific literature

Katharine A Smith^{1,2} | Andrea Cipriani^{1,2} 

Más recientemente, en noviembre del año pasado, esta revista:



ICNS INNOVATIONS
IN CLINICAL
NEUROSCIENCE

Peer-reviewed, evidence-based information for clinicians and researchers in the field of neurotherapeutics

publicaba una revisión de nuevo acerca de los efectos preventivos del litio en las personas que padecen trastornos afectivos. Además de confirmar este efecto, alerta sobre su infrutilización

y la necesidad de recordar a los clínicos su uso, especialmente en los pacientes con ideación y/o conductas suicidas.

BENZODIACEPINAS Y RIESGO DE NEUMONÍA

Revisión sistemática que publicaba hace unos días International Journal of Geriatric Psychiatry, en la que se revisa la posible asociación entre el uso de benzodiazepinas (y fármacos relacionados, como los Z) y el riesgo de neumonía. La conclusión es que si, que existe esa asociación, que el riesgo es mayor con las benzodiazepinas de vida media corta, aunque el incremento del riesgo es pequeño. Sin embargo los autores argumentan que, dado el uso masivo de benzodiazepinas (incluso en edad anciana), el impacto de este pequeño riesgo puede ser muy importante.

Key points

- For the first time, this systematic review finds that current or recent BZRD use was associated with an increased risk of pneumonia.
- Current short-acting BZRD was associated with a highest risk of pneumonia.
- Current several individual BZRD use was not associated with the risk of pneumonia, while these results are limited by sample size and need further investigation.
- Patients prescribed with these drugs should be monitored during the course of BZRD treatment if pneumonia-related signs and symptoms are identified.

A VUELTAS CON LA VITAMINA D

En algún boletín pasado ya hemos hablado del auge de la vitamina D como remedio para casi todo, algo que suele resultar sospechoso de entrada. Science News, una revista de divulgación científica, publica este excelente y entretenido artículo que revisa el estado actual del asunto. Y es que tras los entusiasmos un poco desmedidos suelen llegar las decepciones, y tal y como titula el artículo, la Vitamina D no está viviendo su mejor momento.



The screenshot shows the Science News website header with the logo, navigation menu (MENU, TOPICS, BLOGS, EDITOR'S PICKS, MAGAZINE), and a search bar. Below the header, there are two article teasers. The first is titled 'Earth's core may have hardened just in time to save its magnetic field' by Carolyn Gramling, dated January 28, 2019. The second is a featured article titled 'Vitamin D supplements aren't living up to their hype' by Laura Beil, dated January 27, 2019. The featured article has a sub-headline: 'Recent studies say taking extra amounts of the nutrient may not be a boon for every body'.

El caso es que la fama de la Vitamina D y sus propiedades nacieron hace unos 10 años y se propagó de tal manera que se ha hecho omnipresente. Y es que sus pretendidos efectos beneficiosos trascendían en mucho al metabolismo del calcio y a sus razonablemente supuestos efectos beneficiosos sobre los huesos (más allá de evitar el raquitismo), y alcanzaban problemas de salud tan diversos como la esclerosis múltiple, el asma, la depresión, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Como suele ocurrir en estos casos, la vitamina D encontró enseguida sus propios predicadores, como John Cannel, a la sazón psiquiatra, y creador del *Vitamin D Council*, destinado a divulgar los beneficios de la vitamina D, y de paso a vender kits para realizarte la determinación de niveles de vitamina D y suplementos vitamínicos, suponemos que con jugosos beneficios. Aunque en la página se enumeran unas 50 enfermedades distintas relacionadas con la carencia de vitamina D (desde el autismo al acné), la única de la parece haber constancia segura es el raquitismo. Pero como suelen ser estas cosas, la evidencia no suele apoyar remedios para todo; hace unos pocos días, el *New England Journal of Medicine* publicó el mayor estudio hasta la fecha sobre el efecto protector de los suplementos de vitamina D en el cáncer y las enfermedades cardiovasculares, sin encontrar evidencia de su eficacia.

ORIGINAL ARTICLE

Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease

JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H., Nancy R. Cook, Sc.D., I-Min Lee, M.B., B.S., Sc.D., William Christen, Sc.D., Shari S. Bassuk, Sc.D., Samia Mora, M.D., M.H.S., Heike Gibson, Ph.D., David Gordon, M.A.T., Trisha Copeland, M.S., R.D., Denise D'Agostino, B.S., Georgina Friedenberg, M.P.H., Claire Ridge, M.P.H., *et al.*, for the VITAL Research Group*

Pero incluso sus posibles efectos beneficiosos para el hueso (osteoporosis, por ejemplo), parecen estar en cuestión, sin evidencia sólida de que los suplementos tengan un impacto en la salud ósea, siempre que no tengas raquitismo.



Los niños ricos podían estar en el pasado más expuestos al raquitismo, precisamente por no jugar en la calle y estar menos expuestos al sol

A principios de los 90, diversos estudios apoyaban una relación entre bajos niveles de vitamina D y peor salud y mayor mortalidad, algo también sustentado por la evidencia de que la vitamina D dispone de receptores en muchos tejidos, no sólo en el tejido óseo. Pero como nos aburrimos de decir, correlación no implica causalidad; las personas enfermas salen menos y están menos expuestas al sol, y las personas obesas también hacen menos ejercicio y sus niveles de vitamina D pueden ser más bajos por “secuestro” de la vitamina (liposoluble) en el tejido adiposo. No hay duda que tomar el sol, estar al aire libre y tener tus niveles de vitamina D en su sitio es una cosa muy saludable, pero la cuestión no es esa; la cuestión es si las personas sanas se beneficiarían de ingerir suplementos de vitamina D, un negocio que en EEUU ha pasado de mover 248 millones dólares en 2008 a mil millones en la actualidad, diez años después.

En todo caso siguen existiendo razones para investigar la relación entre exposición solar, bajos niveles de vitamina D y riesgo de diversas enfermedades; es posible que en algunos casos (como el cáncer), el riesgo solo pueda ser detectado años o décadas después. Y tampoco parece descabellado identificar poblaciones en riesgo, como por ejemplo personas institucionalizadas a las que les da muy poco el sol.



Suplementos de Vitamina D

EN EL ADIÓS AL COLME, UNA MOLÉCULA VERSÁTIL

En marzo de 2018, la farmacéutica FAES emitió una nota en la que aludía a un “Plan de Discontinuación” de su especialidad *Colme*[®], que partía del acuerdo de la empresa con la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ante la comunicación, por parte del fabricante, de las dificultades para suministrar la especialidad. Estas dificultades habían motivado un amago de retirada del medicamento unos dos años antes. La nota no avanzaba la posible fecha para la desaparición del producto de las oficinas de farmacia ni planteaba medidas especiales o la posibilidad de intercambio por otro medicamento de acción análoga.

 psiquiatria.com

Buscar



ACTUALIDAD ▾

BIBLIOPSIQUIS ▾

FORMACIÓN ▾

RECURSOS ▾

PSIQUIATRIA.COM ▾

DIRECTO

FAES FARMA y la AEMPS han consensuado la discontinuación de la comercialización del medicamento COLME

Noticia | Psicofármacos | 🕒 21/03/2018

Casi un año después, algunas oficinas de farmacia están avisando de que ya no disponen del medicamento ni está previsto que vuelvan a tenerlo. Como suele ser habitual, la noticia aún no se ha comunicado de forma “oficial” ni desde el fabricante, ni desde la AEMPS, ni tampoco desde las instancias que como la propia Osakidetza basan su conocimiento en estas materias en lo que publicita la agencia, en cuya web aparece aún el *Colme*[®] como un medicamento sin problemas de suministro. Pero a pesar de este clamoroso silencio, parece que podemos dar al *Colme*[®] por desaparecido, casi 50 años después de su autorización, si nos atenemos a que fue autorizado en octubre de 1971, según la web de la AEMPS, que no facilita acceso ni a ficha técnica ni a su prospecto. Y si bien podemos dar por desaparecido al *Colme*[®], no podemos hacer lo mismo con la cianamida cálcica o carbimida, los dos nombres más habituales de su principio activo (otros son nitrolim, carbimida cálcica o cianamida); de hecho, su historia y sus usos en otras áreas resultan mucho más complejos de lo que podría parecer. Por cierto, que para escribir menos a partir de ahora llamaremos al producto carbimida, que no solo es más corto, sino que es el nombre que da la AEMPS en su web a la molécula.

Nº REGISTRO: 49473

**AUTORIZADO(01/10/1971)
COMERCIALIZADO**

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN
MÉDICA

CON RECETA

COLME

FAES FARMA S.A.

PRINCIPIOS ACTIVOS

- CARBIMIDA

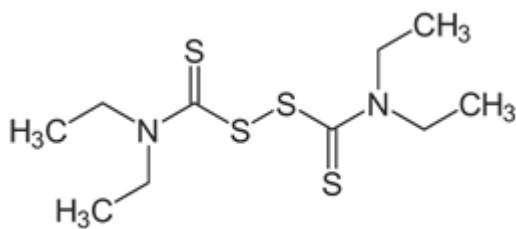
EXCIPIENTES ?

- ACIDO SORBICO
- ACETATO DE SODIO
TRIHIDRATO

El Colme® en la web de la agencia: Autorizado en 1971, sin referencia alguna a problemas de suministro y sin acceso a ficha técnica o prospecto

La historia del efecto antabus

Como es sabido, el *Colme®* se ha empleado como aversivo del alcohol, dada su capacidad para inhibir la aldehído deshidrogenasa (AldD). En nuestro organismo, el etanol es transformado por la alcohol deshidrogenasa en aldehído, un producto tóxico que debe ser convertido en ácido acético por la AldD. La inhibición de este enzima produce un acúmulo de acetaldehído cuya toxicidad puede generar desde el efecto aversivo que persigue la administración controlada del medicamento hasta reacciones graves y potencialmente letales, por lo que lo que se persigue al inhibir la enzima es que el paciente, consciente del riesgo, evite el consumo de alcohol. Como veremos más adelante, la inhibición de la AldD no solo es propia del disulfiram (*Antabus®*) o la carbimida (*Colme®*), sino que también lo presentan otros fármacos y es posible encontrarlo en la naturaleza, pero no empezó a entenderse hasta la aparición del disulfiram.



Disulfiram

Como tantas otras moléculas, el disulfiram es un producto pluriempleado, algunas de cuyas acciones, y en particular su acción sobre el metabolismo del alcohol, se descubrieron por puro chorro, es decir: por lo que ahora denominamos serendipia. Fue sintetizado en 1881 y para 1900 ya se empleaba en el proceso de vulcanización del caucho, en el que sus cuatro átomos de azufre podían tener una

especial utilidad para acelerar las reacciones.

Si bien en los años 30 ya se informó de casos de hipersensibilidad al etanol en trabajadores del caucho expuestos a disulfiram, y se sugirió por este motivo que la molécula podría ser útil como lo que ahora llamamos con el horroroso término de “*interdictor*” del alcohol, el salto hacia su conceptualización como medicamento se produjo en la década siguiente. Para entonces ya se había verificado que productos estructuralmente similares eran útiles para combatir la sarna, por lo que se estudió el efecto del fármaco en otros parásitos, incluidos los helmintos intestinales, a partir de ciertas consideraciones sobre el metabolismo de estas

especies. En ese empeño destacaron dos científicos daneses, el médico Jacobsen y el farmacólogo Hald, quienes como parte de lo que hoy llamaríamos “desarrollo” del medicamento ensayaron el producto en sí mismos, lo que resultó en una notable intolerancia al alcohol, especialmente y según cuentan las crónicas, en el caso del médico. El hallazgo no hubiera pasado de ser una curiosa anécdota para nuestros investigadores de no ser porque llegó a oídos del médico Oluf Martensen-Larsen, que tenía experiencia en el tratamiento del alcoholismo y entrevistó el interés que podría tener “*interdictar*”, si vale el término, el consumo de etanol a sus pacientes. Esto impulsó de forma definitiva el desarrollo del disulfiram como fármaco, llevó a identificar el mecanismo por el que produce su efecto y permitió que para 1952 Medinalco, el laboratorio en el que trabajaban nuestros investigadores, obtuviera una patente para el producto, que no tardaría en diseminarse por todo el mundo. En España, de hecho, está autorizado, según la AEMPS, desde octubre del año 1949, en lo que o bien refleja su uso en la sarna o bien representa una autorización con carácter retroactivo siguiendo el esquema de la patente original, que protegía el fármaco desde ese mismo año.

Como se ha planteado más arriba, son muchos los productos que comparten el “efecto antabus”, con el que pasó a conocerse esa obstinada inhibición de la AldD. Podemos citar fármacos como el **metronidazol** (*Flagyl*®), ocasionalmente utilizado como “*interdictor*” en Zamudio en los años 80, en épocas de desabastecimiento o dudas sobre la eficacia de los productos habitualmente empleados para este fin. Pero hay muchos más:

- **Antidiabéticos orales** como acetohexamida, clorpropamida, tolazamida o tolbutamida (no comercializados en España en la actualidad)
- Algunas **cefalosporinas** (cefamandol, cefoperazona, moxalactam)
- La **isoniazida**, aunque su ficha solo alude a problemas relacionados con el alcohol por la posibilidad de que exista una neuropatía de esta etiología que se vería complicada por el fármaco
- Antibióticos como el **cloranfenicol** (actualmente solo disponible en colirio; cuidado con la posibilidad de que llegue al tracto digestivo),
- El antidiarreico, por microbicida, **furazolidona**, no disponible en nuestro mercado, como tampoco está accesible el antihelmíntico **levamisol**, que parece una reminiscencia del pretendido uso del disulfiram en esa indicación al compartir con él su efecto inhibitorio de la AldD
- La **griseofulvina**, antifúngico no disponible en nuestro mercado.
- La **mepacrina** o **quinacrina**, usado como antipalúdico (deberá evitarse el potoeo si se toma como profiláctico en viajes a países endémicos)
- También antiprotozoario, el **nifuratel**, no disponible en nuestro mercado.

- La **procarbazina** (*Natulan*®), empleada en el tratamiento de linfomas
- La **pargilina**, un IMAO-B irreversible, relacionado por ello con la selegilina. Fue utilizado en su momento como antidepressivo, pero no llegó a comercializarse en España.
- El vasodilatador antiadrenérgico alfa **tolazolina**, no disponible en nuestro mercado.
- El antiprotozoario y antianaerobio **tinidazol** (*Tricolam*®), cuya ficha técnica ya describe una reacción antabus, aunque sin denominarla así
- La **fantolamina** (*OraVerse*®), utilizada en Odontología para revertir el entumecimiento de los labios y la lengua causado por la inyección de los anestésicos locales asociados a un vasoconstrictor (sin referencia al efecto en la ficha técnica)

Además, los textos dicen que las sulfonamidas también tienen efecto antabus, pero el *Septin*®, que contiene sulfametoxazol, lleva en una presentación un alcohol como excipiente. Sea como fuere, existe una amplia gama de fármacos que pueden inhibir la AldD.

En el mundo industrial tienen esta acción disolventes como la dimetilformamida o el tricloroetileno (antiguo anestésico declarado como de alta peligrosidad en la UE), el tetracloruro de carbono (empleado en su momento como refrigerante y extintor y abandonado por su extrema toxicidad hepática), el cloruro de metileno (un producto tan versátil como tóxico utilizado en múltiples áreas de la industria), las oximas (grupo intermediario en la síntesis de muchos productos) o el cloroformo. Y la carbimida; es decir el *Colme*®, porque este medicamento *interdictor*, como en el caso del disulfiram, es el resultado del descubrimiento serendípico de que un producto industrial de uso actualmente agrícola inhibe la AldD.

Y, por supuesto, en ese inmenso laboratorio que es la Naturaleza encontramos moléculas con capacidad de bloquear o inhibir la AldD. Son moléculas diseñadas por esos grandes químicos, las plantas y los hongos, que se vienen pasando millones de años probando productos que pasan el filtro de la Selección Natural cuando mejoran la capacidad de supervivencia o de reproducción de la especie. Las moléculas así desarrolladas que tienen una acción tóxica o son puros venenos para los depredadores de la planta o del hongo tienen muchas posibilidades de persistir en el kit básico de supervivencia de la especie. Así, existen hongos –setas, queremos decir- que utilizan la vía de la inhibición de la AldD como mecanismo defensivo. Esto tiene sentido no porque los animales que se alimentan de ellas consuman habitualmente morapio, sino porque si existen en muchas especies enzimas implicadas en el metabolismo del alcohol es debido a que este producto está presente, en mayor o menor medida, en la fruta muy madura, un alimento de alto poder energético. Dicho sea de paso, para ser abstemio total uno tiene que quitarse de comer fruta.

Selección de hongos productores de sustancias con acción inhibitoria de la AldD. Los sumilleres informados saben que maridan fatal con cualquier vino, independientemente de su clase, denominación de origen, añada, o del específico que genere cada caldo:



Coprinus atramentarius, hongo de la familia *Coprinaceae* conocido como *tapa de tinta común* o *sombrero manchado de tinta*



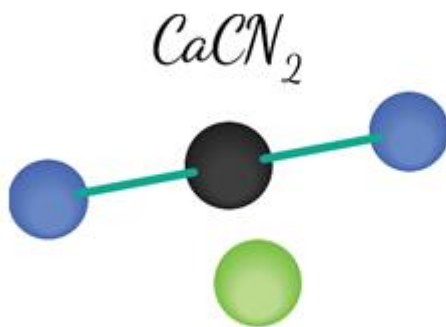
Ampulloclitocybe clavipes



Boletus Luridus (Boleto cetrino u Onddo zikina)

Comentábamos más arriba que la griseofulvina, un fármaco antifúngico, tiene efecto antabus. Hay que recordar que el producto proviene de un hongo, el *Penicillium griseofulvum*, lo que sugiere que las moléculas defensivas de algunas especies de hongo son también multitarea.

Carbimida



Cianamida cálcida, carbimida o -para los amigos- Colme®

Con fórmula $CaCN_2$, es un compuesto inorgánico que en condiciones ambientales se presenta en cristales el sistema hexagonal, inodoros, de color blanco, que se descomponen en presencia de agua. La presentación industrial tiene un color terroso.

El producto fue sintetizado por primera vez en 1898 por Adolph Frank y Nikodem Caro (Proceso Frank-Caro), partiendo del

carbonato de calcio, y de nitrógeno del aire en un método tan eficiente que es el mismo que se emplea en la actualidad, con mínimas aportaciones posteriores.

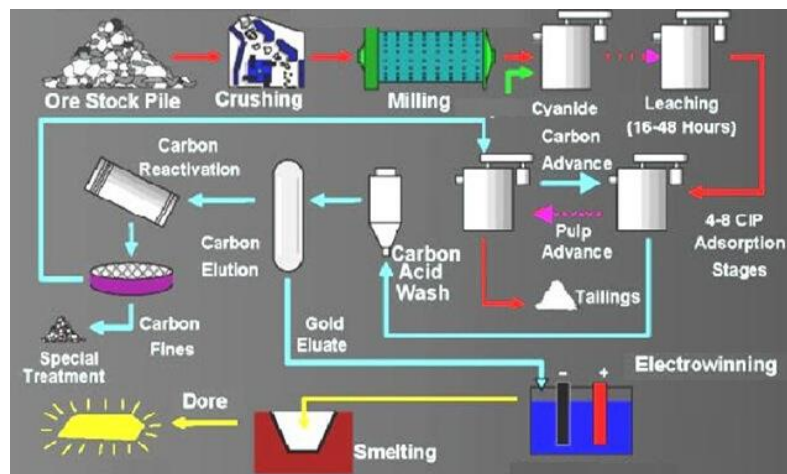


Adolph Frank (1834-1916)



Nikodem Caro (1871-1935)

Pero hay que decir que lo que buscaban los investigadores era una forma alternativa y eficiente de cianuración del oro, un procedimiento también conocido como el proceso de cianuro o proceso de MacArthur-Forrest, que es una técnica metalúrgica para extraer oro a partir de mineral baja calidad. La técnica convierte el oro (insoluble en agua) en aniones metálicos complejos de aurocianida, solubles en agua, mediante un proceso denominado lixiviación. Es el proceso más comúnmente utilizado para la extracción de oro, pero implica la participación de productos tóxicos, como el cianuro, por lo cual no deja de ser un procedimiento bastante gamberro desde el punto de vista de la protección de la salud y del medio ambiente.

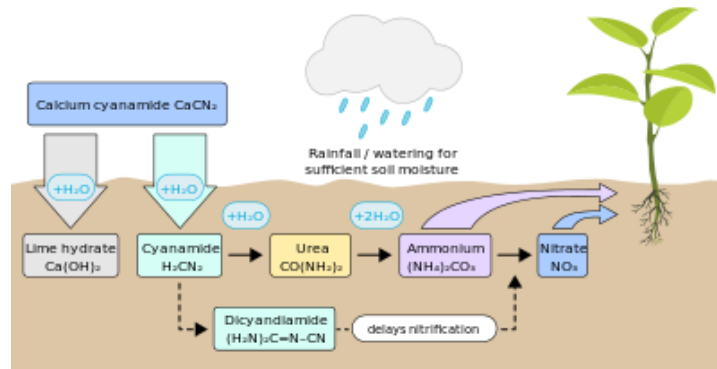


Para los amantes del bricolaje: cómo obtener oro a partir de mineral de baja calidad utilizando carbimida

Lo cierto es que Frank y Caro observaron que la hidrólisis de la carbimida daba lugar a amoníaco a través de esta reacción



Cuentan las crónicas que fue Frank quien se percató de la importancia de esta reacción, que termina dando lugar a nitratos asimilables por las plantas y que convertía a la carbimida en un puente desde el nitrógeno atmosférico a los vegetales, convirtiéndole en un interesantísimo fertilizante. Además, esa capacidad de generar nitratos serviría posteriormente para que la carbimida se convirtiera en un producto utilizado como pesticida, fungicida y molusquicida (por cuanto resulta tóxico para los pérfidos caracoles que se dan inapropiados festines con las cosechas; en términos más específicos debería considerársela más bien una helicocida).



De cómo la carbimida permite la incorporación de nitrógeno a las plantas

El éxito del producto fue grande. En 1975 se producían a nivel mundial 200.000 toneladas, casi la mitad de ellas en Alemania, lo que desde luego da para fertilizar mucho y para *interdictar* más, aunque este último uso es casi insignificante en el conjunto de los usos de la molécula. Más tarde la producción decayó, pero en los últimos años se dice que se ha animado debido a que otros fertilizantes y pesticidas van siendo retirados del mercado por su toxicidad.



Plaza del Ganado en Reyes de Navarra y detrás del matadero en Portal de Villarreal.
 Autor: Alberto Schommer. Marzo de 1955.
 Archivo del Territorio Histórico de Alava
 ATHA. DAE. SCH. 17A29

Costumbrista instantánea obtenida a mediados de los 50 en un vecino herrialde, en una zona hoy día plenamente urbana, mucho antes de que el citado territorio se convirtiera en la provincia española en la que la industria representa el porcentaje más alto de su actividad económica

Si bien para 1914 ya se había apreciado en trabajadores

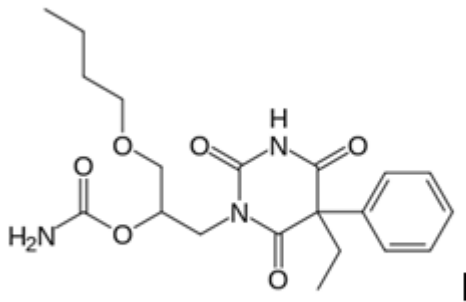
expuestos a carbimida una intolerancia al alcohol en forma de lo que hoy llamamos reacción alcohol – antabus, su salto a la categoría de *interdictor* se produjo décadas después gracias al reconocimiento de que detrás de la misma estaba la inhibición de la AldD. Así, cuando el

disulfiram se erigió sin saberlo, porque aún no existía el grupo, en el primer *interdictor*, abrió el camino para que otros productos con efectos análogos, como la carbimida, considerados hasta entonces tóxicos, pasasen a ser medicamentos aprovechando este efecto colateral. Una vez más se demostró que los griegos estaban en lo cierto cuando para denominar a los remedios químicos acuñaron el dual término *pharmakon*, a un mismo tiempo medicamento y veneno.

Colme® y Criminología

Pero si la carbimida ha conseguido hacerse un hueco en la cultura no es exactamente porque se le reconozca un papel relevante en el tratamiento del alcoholismo a través de su capacidad *interdictora*, sino por su salto a las páginas de sucesos. El primer caso más grave y sonado fue el de una mujer que envenenó a su marido y a sus hijos en Melilla, hace ya 15 años y que una vez descubierta fue condenada a 84 de cárcel. Valiéndose de que si bien la carbimida industrial es terrosa y de aspecto sucio el *Colme®* es incoloro e insípido, administró dosis altas y prolongadas del medicamento a su familia con el propósito de desembarazarse de ella. Los fallecimientos, más que por una reacción alcohol – antabus, poco probable en sus hijos, menores de edad, se debieron a la alta hepatotoxicidad del producto en esas dosis elevadas y continuadas. Hay que hacer notar que dos medicamentos importantes en el tratamiento del alcoholismo, los dos *interdictores* típicos –disulfiram y carbimida- son hepatotóxicos, por lo que resulta incómodo pensar que se les ha administrado durante años a personas para tratar una enfermedad que a su vez afecta seriamente a su hígado. Claro que también podemos

acordarnos de que hace ya años se retiró del mercado por hepatotoxicidad (además de toxicidad cutánea) el tetrabamato, un medicamento muy empleado en diversos momentos de la adicción al alcohol y cuyo nombre original, transferido también a nuestro mercado –*Sevrium*- remitía a la discontinuación del consumo (a modo de destete o *sevrage*).



Ferbamato, uno de los componentes del tetrabamato.



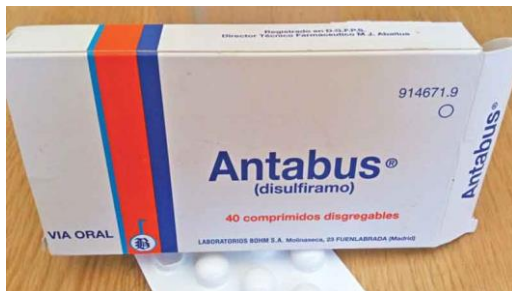
Previamente, a principios de los noventa, una asistenta domiciliaria envenenó con carbimida a la dueña de la casa en la que trabajaba y a una compañera que la ayudaba en las labores domésticas, pero en este caso las mujeres no fallecieron. A la altura en la que la envenenadora melillense iba eliminado a su familia, en 2003, una pareja intentó matar a cuatro parientes en Cáceres. Administraron *Colme®* a la madre, el padre, un hermano y un tío de uno de ellos incluso cuando estaban ingresados en el hospital por las

afecciones que les producía. Los servicios médicos pudieron percatarse de lo que sucedía y las víctimas se recuperaron, mientras que la pareja fue condenada.

Existe un caso criminológico que tiene relación con la acción *interdictora* de la carbimida. En 2013, el pinche de una sidrería de Gijón fue detenido y procesado por el envenenamiento de 14 compañeros de trabajo echándoles subrepticamente un fármaco en la comida o la bebida que ingerían, generándoles una inhibición de la AldD con aparatosas consecuencias clínicas. En el juicio, en el que se le condenó, en 2015, a 48 años de cárcel, el envenenador llegó a afirmar que no había hecho nada y que el problema es que sus compañeros llegaban bebidos al trabajo.

Después del *Colme*[®]

Una vez termine el proceso de *discontinuación* habrá que preguntarse por los posibles recambios para el *Colme*[®]. El más obvio es el disulfiram, del que han existido en el pasado soluciones de acción prolongada peculiares (implantes subcutáneos) y del que actualmente se preparan depots en algunas farmacias. Tal vez la desaparición del *Colme*[®] conlleve el abandono del tratamiento con *interdictores*, menos populares ahora que en otros tiempos, en los que se empleaban con cierta ligereza y sin el consentimiento expreso y escrito que requieren ahora. Pero también es posible que se produzca un “redescubrimiento” del disulfiram y sus virtudes en el tratamiento del alcoholismo. Si así fuera, habría que recordar que además de la AldD, este producto inhibe también la dopamina-beta-hidroxilasa, con lo



que se bloquea el paso de dopamina a noradrenalina. Si además los pacientes toman fármacos con acción antagonista y/o anti-recaptación dopamina podrían aparecer síntomas psicóticos. Por este motivo habrá que administrarlo con precaución en personas que tomen bupropion, anfetaminicos, metilfenidato, dopaminomiméticos (incluido aripiprazol) o que

consuman cocaína. También habrá que recordar que en administración concomitante el disulfiram puede incrementar la concentración plasmática y toxicidad de las hidantoínas o generar reacciones tóxicas con isoniazida. Igualmente, puede aumentar la vida media de las benzodiazepinas que se metabolizan por oxidación.

La historia del *Colme*[®] refleja que hemos empleado durante años un fármaco con varias características comunes a muchos otros que están en el mercado. La primera es que se sintetizó buscando algo para lo que luego no se utilizó. La segunda, que su efecto en terapéutica se descubrió de forma accidental. La tercera, que no deja de ser un dual *pharmakon* que, además, ha sido efectivamente empleado como veneno. La cuarta, que su toxicidad hepática ha podido pasar desapercibida por prescribirse a personas que padecen ese problema por otro mecanismo. La quinta, que detrás de los medicamentos, de los conceptos

que sostienen su uso, de los nombres que utilizamos para designarlos, hay fenómenos complejos, no lineales, que demuestran que las categorías en Psicofarmacología son artificiales, ad hoc, de modo que lo mismo es *interdictor* un fertilizante que un antihelmíntico o un antibiótico. Y la sexta, que la historia de su origen y desarrollo, como con otros fármacos, demuestra que el oropel del aparente conocimiento científico disimula a veces la ignorancia.

Fuentes

- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Comunicación sobre riesgos de medicamentos, Ref: 2002/04. Nota informativa. Tetrabamato (Sevrium®): próxima retirada del mercado. Disponible en farmacias hasta el 31 de julio de 2002, sólo para finalizar tratamientos en curso [[Texto completo](#)]
- Armero AJ. ¿Quién envenenó a los Sánchez Mateos? Hoy, 17 de junio de 2009 [[Texto completo](#)]
- Ceberio Belaza M. Unas gotas de veneno en cada sopa. El País, 29 de agosto de 2010 [[Texto Completo](#)].
- FAES Farma. Come®. Plan de Discontinuación (Anexo 1). Nota informativa a médicos. Marzo 2018.
- Izquierdo J, Gaynés E, Sanz P. NTP 277: Efecto antabús debido a la inhalación e sustancias de origen industrial. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, sin fecha [[Texto completo](#)].
- Kragh H. From disulfiram to Antabuse: The invention of a drug. Bull Hist Chem 2008; 33: 82-88 [[Texto completo](#)]
- Liddon SC, Satran R. Disulfiram (Antabuse) psychosis. Am J Psychiatry 1967; 123: 1284-9.
- Sáenz Gamarra L. El caso de la envenenadora y su juicio. Mala Vida, sin fecha [[Texto completo](#)]
- Suárez O. Detenido un ayudante de cocina de Gijón acusado de envenenar la comida. El Comercio, 13 de febrero de 2013 [[Texto completo](#)]
- Tamai H, Yokoyama A, Okuyama K, Takahashi H, Maruyama K, Suzuki Y, et al. Comparison of cyanamide and disulfiram in effects on liver function. Alcohol Clin Exp Res 2000;24 (4 Suppl):97S-99S [[Abstract](#)]
- Vázquez JJ, Díaz de Otazu R, Guillen FJ, Zozaya J, Pardo FJ. Hepatitis induced by drugs used as alcohol aversion therapy. Diagn Histopathol 1983; 6: 29-37 [[Abstract](#)]

©RSMB20152016201720182019

Equipo editor: Anuntze Arana, Luis Pacheco, Juan Medrano, Pablo Malo, Jose J Uriarte

Si quieres participar en el boletín puedes enviar contenidos, noticias o información para su publicación a: josejuan.uriarteuriarte@osakidetza.eus

Homines, dum docent discut

ARCHIVO

Todas las imágenes, vínculos a páginas y referencias utilizadas en este boletín tienen como objetivo la divulgación de información relevante para la práctica asistencial, en el marco del principio de uso razonable y en ningún caso suponen ánimo de lucro.

Sin embargo estamos dispuestos a retirarlas en caso de cualquier reclamación por posible infracción de las leyes de propiedad intelectual