

INDICE

- TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO DE MANTENIMIENTO: ¿ES HORA DE DARLE UNA VUELTA?
- SUBTIPOS DE DEPRESIÓN Y RESPUESTA A ANTIDEPRESIVOS
- ENSAYOS CLÍNICOS Y TRANSPARENCIA
- TOXOPLASMA GONDII Y SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS
- RIESGO DE HEMORRAGIA INTRACRANEAL Y USO CONJUNTO DE ANTIDEPRESIVOS Y AINES
- RIESGO DE MALFORMACIONES FETALES Y USO DE ISRS
- ¿ES O NO ES EL SOLANEZUMAB EFICAZ EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER?
- DOSIS EQUIVALENTES DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN
- AUGE Y CAIDA DE LOS NEUROTRANSMISORES
- ABUSO DE VELANFAXINA
- VORTIOXETINA (BRINTELLIX)
- LA AEMPS SE POSICIONA FAVORABLEMENTE SOBRE LA GUANFACINA PARA EL TDAH
- ANTIPSICÓTICOS Y PROLACTINA
- ALIMENTOS, CONDIMENTOS Y SALUD
- HISTORIAS DE PSICOBOTICAS: EL MEPROMAMATO



TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO DE MANTENIMIENTO: ¿ES HORA DE DARLE UNA VUELTA?

La idea de que en pacientes con un cierto tiempo de evolución, síntomas persistentes, varias recaídas, etc. el tratamiento antipsicótico indefinido es inevitable como único medio para evitar o reducir el riesgo de nuevas recaídas ha sido durante muchos años incuestionable. Joanna Moncrieff [en este artículo muy recientemente publicado en Plos Medicine](#) revisa el estado de la cuestión. [Moncrieff, psiquiatra británica](#), no es una persona cualquiera, ni sus bien conocidas opiniones y actitudes hacia los tratamientos psicofarmacológicos pueden considerarse ecuanímes. Significada dentro del movimiento de la psiquiatría crítica [Critical Psychiatry Network](#) (o más bien crítica de la psiquiatría), ha escrito innumerables artículos y varios libros dedicados a poner en tela de juicio al uso actual de los fármacos psiquiátricos, al papel de la industria farmacéutica, y el propio modelo de atención psiquiátrica, especialmente al llamado “modelo médico”.



Joanna Moncrieff

El artículo puede resumirse en estos puntos:

El artículo puede resumirse en estos puntos:

- Los estudios existentes sobre el uso a largo plazo de medicación antipsicótica en esquizofrenia son de escasa duración y en ellos se ha ignorado el impacto de los efectos adversos derivados de la interrupción del tratamiento.

- Evidencia reciente confirma que la medicación antipsicótica se relaciona con efectos secundarios y adversos de gravedad, incluyendo la reducción del volumen cerebral.
- El primer seguimiento a largo plazo de un ensayo clínico mostró que los pacientes con un primer episodio psicótico que fueron asignados a un programa de reducción y suspensión final de la medicación antipsicótica tenían un mejor funcionamiento a los siete años de seguimiento que los pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento durante ese tiempo.

Es muy posible que sea hora de revisar muchas de las pretendidas evidencias que sostienen nuestra práctica clínica (y no sólo en el caso de los fármacos), pero en todo caso será necesaria una buena dosis de prudencia y de evidencia sólida antes de trasladar a la práctica clínica cotidiana las consecuencias de un debate en el que no están ausentes posturas ideológicas e intereses de todo tipo.

SUBTIPOS DE DEPRESIÓN Y RESPUESTA A ANTIDEPRESIVOS

Antes de que el DSM instaurara el concepto de Depresión Mayor, cajón de sastre que diluyó otras entidades nosológicas que han ido pasando más o menos a la historia (la depresión neurótica, la depresión atípica, la depresión endógena, la depresión reactiva, etc.), la cierta especificidad de algunos fármacos para tratar algunas depresiones era parte de la sabiduría psiquiátrica de los años 70 y 80. El caso de los IMAO para la depresión atípica o disforia histeroide (término acuñado en los 80 por Klein, posteriormente sepultado bajo el amplio paraguas de la distimia) es un ejemplo.

[Este artículo publicado en el American Journal of Psychiatry](#) de este mismo mes refiere los resultados del ensayo iSPOT-D, en el que se investiga la posible correlación entre diversos subtipos de depresión y la respuesta a distintos antidepresivos. Los resultados, como quizás cabría esperar, confirman que hay un solapamiento muy sustancial entre los diferentes subtipos de depresión y que la respuesta fue muy similar a los distintos antidepresivos (en este caso sertralina, escitalopram y venlafaxina). Se concluye entonces que los subtipos de depresión no son útiles a la hora de seleccionar un antidepresivo. No obstante, un 25% de la muestra no pudo incluirse en ninguno de los subtipos de depresión propuestos para el estudio. En relación con esto, un debate que ha tenido mucha presencia en los foros en los años previos a la publicación del DSM-V, pero que parece haberse quedado en el camino tras editarse el mismo, es si actualmente la división de las depresiones en subtipos puede ir más allá de un esquema dicotómico del tipo “depresión melancólica” vs “depresión no melancólica”.

En todo caso se me ocurre que las alternativas terapéuticas propuestas en el estudio son muy similares, es decir, escasamente alternativas. ¿No es esperable que una depresión melancólica, de claras características endógenas, respondiera con más consistencia a digamos, a 150 mgrs de clorimipramina que a 20 mgrs de escitalopram?

ENSAYOS CLÍNICOS Y TRANSPARENCIA

[Este artículo publicado en Plos One](#) identificó ensayos clínicos publicados entre 1972 y 2012 que evaluaran fármacos o suplementos dietéticos para el tratamiento o prevención de enfermedades cardiovasculares. Los 55 ensayos seleccionados se clasificaron según si se habían publicado antes o después del año 2000, fecha en que comenzó el requisito de registro

previo en la base de datos de ensayos clínicos clinicaltrials.gov, lo que implica unos requisitos de transparencia y de hacer explícitas las variables de resultados a utilizar. El principal resultado parece haber sido un significativo incremento en el número de ensayos que ofrecen resultados nulos. O que los resultados positivos de los ensayos clínicos cayeron de un 57% a un 8% tras introducirse el requisito de registro previo. Es decir, cuando se reducen los posibles sesgos e intereses parece más difícil encontrar resultados positivos en los ensayos clínicos.



AllTrials es una iniciativa internacional en la que participan Bad Science (Ben Goldacre), BMJ, Centre for Evidence-based Medicine, Cochrane Collaboration, James Lind Initiative, PLOS y Sense About Science y que en EEUU es liderada por Sense About Science USA, Dartmouth's Geisel School of Medicine and the Dartmouth Institute for Health Policy & Clinical Practice. La *AllTrials petition* ha sido firmada por 85848 personas y 609 organizaciones.

La iniciativa parte del hecho y de las consecuencias de que casi la mitad de los ensayos clínicos que se realizan nunca se publican. AllTrials intenta encontrarlos y publicarlos. Su lema, "todos los ensayos registrados, todos los resultados publicados". Ben Goldacre, famoso tras su éxito editorial y el impacto creado por su libro *Bad Science*, ha sido el impulsor de la iniciativa, que en definitiva lo que trata es de llevar una absoluta transparencia en la elaboración y publicación de los resultados de los ensayos clínicos. Un hecho muy significativo es la adhesión de GSK, una de las grandes compañías farmacéuticas, a la iniciativa, tras años de una fuerte oposición por parte de la industria a cualquier tipo de control sobre los ensayos clínicos, en muchos casos puestos en marcha para obtener la aprobación de nuevos fármacos, y cuya manipulación y sesgos ha sido denunciada de forma reiterada. [Aquí tenéis una entrevista](#) realizada al propio Ben en la que se cuenta la historia de esta iniciativa.

TOXOPLASMA GONDII Y SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS



Hace ya unos cuantos años el insigne Fuller Torrey (psiquiatra americano director de la fundación de investigación Stanley, autor del libro *Surviving Schizophrenia*, y defensor del tratamiento involuntario de pacientes con enfermedades mentales graves) publicaba en *Schizophrenia Bulletin* un artículo con el impactante título: [¿es la esquizofrenia una zoonosis transmitida por gatos?](#). Torrey ha venido defendiendo desde los años 70 esta posible relación etiológica, manteniendo

viva la hipótesis en la actualidad y publicando revisiones al respecto, como [ésta del 2012 publicada también en Schizophrenia Bulletin](#). Lo cierto es que el toxoplasma es un bicho curioso; un protozoo parasitario, que en su discurrir en diversos huéspedes intermedios hasta llegar al gato, lugar donde realiza su reproducción sexual, es capaz de infectar el cerebro de las ratas y modificar su comportamiento específico hacia los gatos, haciéndolas perder el temor instintivo hacia ellos y dejándose comer con mayor facilidad, lo que facilita el paso del toxoplasma al huésped definitivo. Más allá de repercusiones graves sobre la salud humana (por ejemplo, en el desarrollo fetal o en personas inmunodeprimidas), se ha postulado en

diversas ocasiones que la infección aparentemente asintomática por toxoplasma podría correlacionarse con cambios conductuales y caracteriales, así como [con su presunta asociación causal con enfermedades como la esquizofrenia.](#)

Bueno, pues todo esto para contar que [el Acta Psychiatrica Scandinavica publicaba en su número del mes de abril de este año los resultados de una revisión sistemática y metaanálisis](#) acerca de la posible asociación entre la infección por toxoplasma y el padecimiento de enfermedades mentales como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la conducta adictiva. Los resultados del estudio concluyen que la infección por toxoplasma se asocia de forma significativa no sólo con la esquizofrenia, sino también con el trastorno bipolar, con la conducta adictiva y con el trastorno obsesivo compulsivo, pero no con la depresión.

RIESGO DE HEMORRAGIA INTRACRANEAL Y USO CONJUNTO DE ANTIDEPRESIVOS Y AINES

[El BMJ del 14 de julio publica un artículo](#) de un equipo coreano en el que se investiga la posible asociación entre el uso conjunto de medicación antidepressiva y AINES y un incremento en el riesgo de hemorragia intracraneal. Tanto los ISRS como los AINES incrementan el riesgo de sangrado, especialmente de sangrado gastrointestinal, aunque no existe evidencia de que incrementen el riesgo de hemorragia intracraneal en su uso por separado. El estudio compara el riesgo asociado al uso de antidepressivos (de cualquier antidepressivo, no sólo ISRS) frente al riesgo asociado al uso conjunto de antidepressivos y AINEs. Los resultados del estudio confirman un incremento del riesgo de hemorragia intracraneal en los 30 días siguientes a la asociación entre ambos tipos de fármacos, especialmente en varones.

RIESGO DE MALFORMACIONES FETALES Y USO DE ISRS

[También publicado en el BMJ, en este caso en el 8 de julio, se trata de un estudio americano](#) que investiga la correlación entre el uso de algún ISRS (sertralina, fluoxetina, paroxetina, Citalopram y Escitalopram) durante el mes previo al tercer trimestre del embarazo y las 14 categorías de malformaciones fetales descritas en la literatura asociadas al uso de ISRS. El estudio incluye a casi 18.000 mujeres con hijos nacidos con algún tipo de malformación y caso 10.000 mujeres madres de hijos sanos. La sertralina fue el ISRS más frecuentemente referido, pero en su caso ninguna de las cinco malformaciones fetales previamente referidas como asociadas al uso de sertralina durante el embarazo fue confirmada. El estudio si encuentra sin embargo una asociación entre el uso de paroxetina y fluoxetina (especialmente paroxetina) y un incremento en el riesgo de malformaciones. Concretamente un riesgo entre 2 y 3,5 veces superior. El trabajo está realizado con una compleja técnica estadística (análisis bayesiano) y como es lógico pensar en este campo hacen falta muchos más estudios. Pero estos resultados nos obligan a tener una mayor precaución con la fluoxetina, uno de los dos antidepressivos (junto a la sertralina) más recomendados en la depresión durante el embarazo.

¿ES O NO ES EL SOLANEZUMAB EFICAZ EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER?

Solanezumab es un anticuerpo monoclonal que se une a las formas solubles de amiloide, y que en estudios preclínicos ha mostrado su capacidad para reducir su depósito en el cerebro. Seguramente no hace falta recordar que el depósito de beta amiloide en el cerebro es uno de los mecanismos fundamentales preconizados en la fisiopatología de la E de Alzheimer. En enero de 2014, [el New England publicaba los resultados de los ensayos clínicos fase III](#) (ensayos doble ciego EXPEDITION 1 y EXPEDITION 2). Los resultados de dichos estudios llegaron a una conclusión poco alentadora: solanezumab no mostró eficacia en la mejora de

las funciones cognitivas o habilidades funcionales en pacientes con Alzheimer leve-moderado. [New England dedicaba su editorial](#) a dicho artículo, en el que reconociendo lo prometedor de este abordaje terapéutico y las muchas cosas aprendidas en su desarrollo, abordaba también las muchas dudas suscitadas (como el papel de la proteína TAU) y una cierta decepción con los resultados. Teniendo en cuenta que en los últimos 20 años más de 120 ensayos clínicos con posibles tratamientos para el Alzheimer han fracasado, quizás no es un resultado sorprendente. En todo caso el propio editorial anunciaba un nuevo ensayo fase III con el fármaco (EXPEDITION 3), en el que la selección de pacientes incluye la detección previa con PET de depósitos de amiloide en pacientes con demencia.

Lo que sí parece sorprendente es que poco más de un año después de la publicación de estos resultados aparezcan [titulares en los medios generales como éste de The Guardian](#): *“Científicos encuentran el primer fármaco que parece enlentecer el desarrollo de la E de Alzheimer; solanezumab interrumpe la pérdida de memoria en pacientes con formas leves-moderadas de la enfermedad, convirtiéndose en el primer medicamento capaz de frenar el daño cerebral producido por la enfermedad”*. Como diría Carl Sagan, grandes afirmaciones requieren grandes pruebas, y visto lo visto no sé si hay cabida a tantos entusiasmos. Los nuevos hallazgos, derivados de una extensión del ensayo (EXPEDITION EXT), fueron presentados en julio en la [Alzheimer's Association International Conference](#) celebrada en Washington por Eli Lilly y por Biogen (otra compañía que desarrolla un fármaco de mecanismo de acción más o menos similar, el adunamucab). El fracaso en los ensayos clínicos fase III publicados poco más de un año antes en el New England se convertía ahora en *“la primera evidencia clara de que la vía del beta amiloide es una aproximación prometedora para el tratamiento de la E de Alzheimer”*. Sin embargo, [tal y como señala Emiliy Underwood, redactora en Science](#), *“los pequeños beneficios cognitivos obtenidos, así como el hecho de que un ensayo previo no haya mostrado ninguna reducción en el depósito de amiloide en el cerebro de los pacientes deja mucho espacio para el escepticismo”*.



Los resultados presentados por Lilly ahora refieren una reducción del deterioro cognitivo del 34% en pacientes con E de Alzheimer leve a los que el laboratorio permitió seguir tomando el fármaco una vez terminado el primer ensayo clínico llevado a cabo en 2012. Adicionalmente otro grupo de pacientes que en el ensayo original fueron asignados al grupo control empezó a tomar el fármaco (es decir, pacientes sometidos a placebo, y que una vez terminado el ensayo comenzaron a tomar el fármaco activo). Las diferencias entre ambos grupos se mantuvieron, lo que hace pensar en un efecto más fisiopatológico que meramente sintomático, con todas las cautelas. Sin embargo el estudio de Lilly no incluyó entre sus resultados la medición de la posible reducción de los depósitos cerebrales de amiloide. Los participantes en el ensayo tampoco mostraron beneficios significativos en otros test cognitivos importantes. Todo esto aconseja mucha cautela a la hora de extraer conclusiones optimistas, y desde luego no generar esperanzas infundadas a las personas afectadas y sus familias. A esto precisamente hace referencia [Margaret McCartney en un comentario al respecto en el BMJ](#), el contraste en los entusiastas titulares de los medios anunciando una nueva era en el tratamiento del Alzheimer (que provocó una inmediata subida en el precio de las acciones de Lilly) y lo dudoso e incierto de la relevancia de los resultados obtenidos.

Y es que lo llamativo es que por detrás de estos impactantes titulares lo que parece haber es muy poquita cosa, al menos de momento, con mínimas diferencias en los resultados de las escalas, que quizás sean a pesar de ello estadísticamente significativas, pero que es muy dudoso que se traduzcan en un impacto real en la calidad de vida y funcionamiento de los pacientes. Por otro lado los resultados, aunque basados en una metodología un tanto extraña, abren una cierta vía a expectativas de que esta vía de investigación pueda conllevar una acción sobre la fisiopatología de la enfermedad y abrir las puertas a nuevos tratamientos más esperanzadores.

Lilly está llevando a cabo un nuevo ensayo clínico de mucho mayor tamaño muestral (EXPEDITION 3) centrado exclusivamente en pacientes con estadios leves de la enfermedad y que se espera termine en octubre de 2016 y presente sus resultados en 2017.

DOSIS EQUIVALENTES DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Tradicionalmente se ha considerado que se pueden calcular equivalencias de potencia ansiolítica entre las diferentes benzodiazepinas o de capacidad antipsicótica entre los neurolépticos clásicos (como la clásica entre 2 mg de haloperidol y 100 de clorpromazina). En cambio, las cosas no han estado tan claras entre los antipsicóticos (APS) de segunda generación o entre éstos y sus predecesores, “típicos” o “de primera generación”.

[Leutch y colaboradores intentan determinar en *Schizophrenia Bulletin*](#) la equivalencia de dosis de estos productos, para lo que se basan en las dosis mínimas de trece productos que demostraron ser efectivas en estudios de dosis fija. Para considerar una dosis eficaz, debía ser significativamente superior al placebo en el resultado primario de al menos un ensayo doble ciego aleatorizado con dosis fijas. Además hicieron un análisis de sensibilidad, considerando la dosis eficaz en un segundo ensayo clínico de esas características, lo que modificó en algún caso sus resultados.

A partir de ahí se identificaron sus equivalencias en dosis con olanzapina, risperidona, haloperidol y clorpromazina. Los autores pudieron así determinar que las dosis eficaces (y su equivalencia con olanzapina) fueron para aripiprazol 10 mg/1.33 (es decir: 1 mg de olanzapina sería equivalente a 1.33 de aripiprazol); para asenapina, 10 mg/1.33; para clozapina, 300 mg/40; para haloperidol, 4 mg/0.53; para iloperidona, 8 mg/1.07; para lurasidona, 40 mg/5.33; para olanzapina, 7.5 mg/1; para paliperidona 3 mg/0.4; para quetiapina, 150 mg/20; para risperidona 2 mg/0.27; para sertindole, 12 mg/1.60 y para ziprasidona, 40 mg/5.33. Los autores no pudieron determinar dosis fiables para amisulprida y zotepina.

Fármaco	Dosis mínima eficaz	Equivalencia con 1 mg de OLZ	Equivalencia con 1 mg de RIS	Equivalencia con 1 mg de HAL	Equivalencia con 100 mg de CLOZ
Amisulprida	-	-	-	-	-
Aripiprazol	10	1,33 (1)	5 (2,5)	2,5 (2,2)	4 (3,6)
Asenapina	10	1,33 (1)	5 (2,5)	2,5 (2,2)	4 (3,6)
Clozapina	300?	40 (30)	150 (75)	75 (67)	120 (107)
Haloperidol	4 (4,5)	0,53 (0,45)	2 (1,13)	1	1,6
Iloperidona	8 (12)	1,07 (1,2)	4 (3)	2 (2,7)	3,2 (4,3)
Lurasidona	40	5,33 (4)	20 (10)	10 (8,9)	16 (14,2)
Olanzapina	7,5 (10)	1	3,75 (2,5)	1,88 (2,2)	3 (3,6)

Paliperidona	3 (6)	0,4 (0,6)	1,5 (1,5)	0,75 (1,3)	1,2 (2,1)
Quetiapina	150 (250)	20 (25)	75 (62,5)	37,5 (55,6)	60 (88,9)
Risperidona	2 (4)	0,27 (0,4)	1	0,5 (0,9)	0,8 (1,4)
Sertindol	12 (16)	1.60 (1,6)	6 (4)	3 (3,6)	4,8 (5,7)
Ziprasidona	40 (80)	5,33 (8)	20 (20)	10 (17,8)	16 (28,4)
Zotepina	-	-	-	-	-

(Entre paréntesis figuran los resultados del análisis de sensibilidad si modifican notablemente la equivalencia inicialmente considerada). La dosis mínima eficaz de clozapina aparece con interrogante porque se basa en un estudio pequeño que comparaba dosis de 100 y 300 mg pero no con placebo)

Article

International Consensus Study of Antipsychotic Dosing

David M. Gardner, Pharm.D., M.Sc.
 Andrea L. Murphy, Pharm.D.
 Heather O'Donnell, B.Sc. Pharm.
 Franca Centorrino, M.D.
 Ross J. Baldessarini, M.D.

Objective: Potency equivalents for antipsychotic drugs are required to guide clinical dosing and for designing and interpreting research studies. Available dosing guidelines are limited by the methods and data from which they were generated.

Method: With a two-step Delphi method, the authors surveyed a diverse group of international clinical and research experts, seeking consensus regarding antipsychotic dosing. The authors determined median clinical dosing equivalents and recommended starting, target range, and maximum doses for 61 drugs, adjusted for selected clinical circumstances.

Results: Participants (N=43) from 18 countries provided dosing recommendations regarding treatment of psychotic disorders for 37 oral agents and 14 short-

acting and 10 long-acting parenteral agents. With olanzapine 20 mg/day as reference, estimated clinical equivalency ratios of oral agents ranged from 0.025 for sulpiride to 10.0 for trifluoperidol. Seventeen patient and treatment characteristics, including age, hepatic and renal function, illness stage and severity, sex, and diagnosis, were associated with dosing modifications.

Conclusion: In the absence of adequate prospective, randomized drug-drug comparisons, the present findings provide broad, international, expert consensus-based recommendations for most clinically employed antipsychotic drugs. They can support clinical practice, trial design, and interpretation of comparative antipsychotic trials.

(Am J Psychiatry 2010; 167:686-693)

Una visión alternativa es la del **Consenso Internacional sobre Dosis de Antipsicóticos**, publicado en 2010 por [Gardner y asociados en el American Journal of Psychiatry](#).

Su método eludía cuestiones bioquímicas (ocupación relativa de receptores) o comparaciones directas entre productos. Al contrario, se trataba de un

procedimiento Delphi entre expertos con experiencia en la investigación clínica y en el uso clínico de antipsicóticos, seleccionados de modo que representasen diversas procedencias geográficas y demográficas.

El resultado fueron unas tablas que pueden consultarse en el artículo, pero que reproducimos a grandes rasgos para los productos existentes en nuestro mercado. Es de destacar que los dos productos tomados como referencia son la clorpromazina (CPZ), el más clásico de los clásicos, y base de las comparaciones entre los "típicos", y la olanzapina (OLZ). Para aplicar correctamente la tabla, deberá multiplicarse el producto en cuestión por la ratio que emergió del consenso. Por ejemplo, 10 mg de paliperidona equivaldrían a 667 de CPZ (10 x 66.7) y 100 de clozapina, a 3.3 de OLZ (100 x 0.033). También debe tenerse en cuenta que el grado de acuerdo entre los diversos integrantes del grupo de consenso varió mucho. En la tabla de productos orales el grado de acuerdo fue medio, salvo para los productos en negrita, que obtuvieron un acuerdo alto.

La tabla de inyectables agudos, en la que se echa en falta el aripiprazol, tiene como referencia el haloperidol. Por último, la tabla de preparados depot, construida con pocas opiniones y, por lo tanto, menos fiable, toma como referencia equivalente 20 mg/d de OLZ oral. Por la época en que se realizó el trabajo faltan las formulaciones de acción prolongada de paliperidona y aripiprazol.

1. APS orales

Producto	Ratio frente a OLZ	Ratio frente a CPZ	Dosis inicial recomendada (Mediana)	Dosis diana recomendada	Dosis máxima recomendada (Mediana)
Amisulprida	0.029	0.86	100	400-800	1000
Aripiprazol	0.67	20.0	10	15-30	30
CPZ	0.033	1	100	300-600	800
Clotiapina	0.200	6.00	40	100-120	240
Clozapina	0.050	1.50	25	200-500	800
Haloperidol	2.00	60.00	3	5-10	20
Levomepromazina	0.050	1.50	50	150-400	500
OLZ	1	30.00	5	10-20	30
Paliperidona	2.22	66.7	3	6-9	12
Perfenazina	0.67	20	8	12-24	42
Pimozida	2.50	75	2	4-6	10
Quetiapina	0.027	0.80	100	400-800	1000
Risperidona	3.33	100	2	4-6	8.5
Sertindol	0.025	0.75	100	300-600	1000
Ziprasidona	0.125	3.75	40	120-160	200
Zuclopentixol	0.400	12.0	20	20-60	80

2. APS inyectables agudos

Producto	Dosis equivalente	Dosis inicial recomendada	Dosis recomendada por inyección	Dosis máxima en 24 hs (recomendada)
CPZ	100	50	25-75	200
Haloperidol	5	5	5-10	20
OLZ	10	10	10-15	20

Los resultados son muy interesantes. Después de un crecimiento sostenido hasta 2005, el número de artículos con la serotonina de protagonista se ha estancado en los últimos años, probablemente a la par del estancamiento en la investigación sobre los antidepresivos ISRS que parecen no dar ya mucho más de sí. También se estancan los estudios publicados sobre el GABA y los endocannabinoides. Sin embargo la Dopamina parece un valor seguro: es el único neurotransmisor cuyo protagonismo en estudios publicados no ha dejado de crecer desde 1960 hasta la actualidad.

La noradrenalina fue en su momento el neurotransmisor estelar, pero algo ocurrió a mediados de los 80 y su fama declinó. La sustancia P y las endorfinas, ascendidas al rango de neurotransmisores a finales de los años 70, tuvieron también su ciclo de ascenso y caída: tras un inicio de rápido crecimiento, para los primeros años 90 entraron en un declive del que ya nunca se recuperaron. En su momento las endorfinas llegaron a ser más populares que el GABA, pero en 2014 se publicaron 28 veces más artículos sobre el GABA que sobre las endorfinas.

ABUSO DE VELANFAXINA

[Este artículo describe casos de abuso de velafaxina](#), tanto por ingestión como por inhalación. En dosis que multiplican por 10 la dosis terapéutica se obtienen efectos psicodélicos y anfetamínicos. Otro a sumar a la lista de fármacos psiquiátricos susceptibles de abuso, aunque siempre sean las benzodiacepinas las que se llevan la fama...amineptino, quetiapina, olanzapina, gabapentina, ahora venlafaxina...

VORTIOXETINA (BRINTELLIX)

La Vortioxetina es un nuevo antidepresivo desarrollado por Lundbeck y próximo probablemente a comercializarse en España (ya está autorizado por la AEMPS). Pertenece a una nueva clase química, las bisaril-sulfanil aminas, y se le atribuye un mecanismo de acción relativamente distinto a otros antidepresivos: una combinación de la inhibición del transportador de serotonina y la actividad del modulación directa de la actividad del receptor serotoninérgico, con un efecto antagonista sobre los receptores 5HT3 y 5HT7 y un efecto agonista sobre los receptores 5HT1A y 5HT1B. Esto conllevaría un incremento de los niveles de serotonina, dopamina, acetilcolina, noradrenalina e histamina, aunque su mecanismo no está completamente dilucidado. Aunque no parece haber mostrado una eficacia superior a otros antidepresivos existentes, podría tener un perfil más favorable de efectos adversos en la esfera sexual, y se preconiza su mayor eficacia sobre los síntomas cognitivos de la depresión.



A este respecto, [la AEMPS ha publicado el mes pesado su informe sobre el posicionamiento terapéutico del fármaco](#), con las siguientes conclusiones: Vortioxetina representa una alternativa más a los tratamientos disponibles en el tratamiento de la depresión mayor sin que represente una ventaja en cuanto a su eficacia antidepresiva; es un antidepresivo que cuenta con una evidencia limitada, no ha demostrado beneficio sobre otros antidepresivos y el coste del tratamiento es superior. Visto lo visto, tampoco este fármaco promete revolucionar el

tratamiento de la depresión. Y cabe preguntarse si en un mundo sensato un fármaco que merezca esta valoración de la AEMPS debería ser financiado por el SNS, pero ¿alguien duda que se financiará?

LA AEMPS SE POSICIONA FAVORABLEMENTE SOBRE LA GUANFACINA PARA EL TDAH

[El boletín de julio de la AEMPS](#) incluye este producto, en su momento un clásico del tratamiento del síndrome de abstinencia de opiáceos, entre los medicamentos ya evaluados por la agencia que se han considerado de mayor interés para el profesional sanitario. La opinión técnica positiva de la AEMPS es previa a la autorización y puesta en el mercado del medicamento, lo que sucederá dentro de algunos meses. El producto estará indicado en el tratamiento del TDAH “en niños y adolescentes de 6 a 17 años para quienes los estimulantes no son adecuados, no se toleran o han demostrado ser ineficaces” y deberá ser administrado “como parte de un programa de tratamiento integral del TDAH, que incluya medidas psicológicas, educativas y sociales. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento en la infancia y/o en los adolescentes”.

- **Intuniv (GUANFACINA)**

- **Indicación aprobada:**

Indicado en el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) en niños y adolescentes de 6 a 17 años para quienes los estimulantes no son adecuados, no se toleran o han demostrado ser ineficaces. Intuniv debe ser administrado como parte de un programa de tratamiento integral del TDAH, que incluya medidas psicológicas, educativas y sociales. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento en la infancia y/o en los adolescentes.

- El principio activo es guanfacina, un agonista selectivo del receptor adrenérgico alfa- 2A que modula las vías de señalización del cerebro que se consideran responsables de los síntomas asociados con el TDAH.
- Intuniv reduce los síntomas conductuales del TDAH principalmente la hiperactividad, impulsividad y/o corta capacidad de atención y distracción.
- Las reacciones adversas más comunes observadas durante el desarrollo clínico fueron: somnolencia, cefalea, fatiga, dolor abdominal y sedación. Las reacciones adversas notificadas más graves incluyeron hipotensión, aumento de peso, bradicardia y síncope.

ANTIPSIÓTICOS Y PROLACTINA

[Peuskens y colaboradores, en CNS Drugs](#), revisan los efectos de los antipsicóticos de segunda generación y los productos más recientes sobre la prolactina. Concluyen que la elevación de la prolactina producida por estos fármacos se correlaciona con su afinidad por los receptores D2 a nivel de las células productoras de la hormona en la hipófisis anterior, así como con su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. También indican que puede haber hiperprolactinemia en algunas personas que desarrollan un primer episodio psicótico o en estados de riesgo de desarrollarlo.

ALIMENTOS, CONDIMENTOS Y SALUD

Los alimentos y condimentos varios no son medicamentos, pero ya casi lo parecen. Todos los anuncios de alimentos en la tele utilizan como reclamo principal sus ventajas para la salud, así que parece que cada vez que vamos al súper parece que vamos a la farmacia. La leche con

calcio enriquecido, los yogures y sus bifidus, la fibra, los lactobacilos, los antioxidantes; solo se salvan las hamburguesas y las pizzas, al menos de momento.

¿Azúcar o sacarina?



Aunque el azúcar, como la sal, se ha convertido en uno de los enemigos de la salud pública a batir, en este caso la alternativa es un villano con peor fama: la sacarina, o los edulcorantes artificiales en general. Los edulcorantes artificiales llevan el sambenito de ser eso, “artificiales”, o sea, “química”. Y como todo el mundo sabe, la química es mala, muy mala. Y lo natural bueno, muy bueno. Otra cosa es saber de qué coño están hechas las cosas naturales, si no es de química. Pero en fin, esto da para un debate largo que

quizás abordemos en otro número. La propia sacarina arrastró durante unas dos décadas un veredicto de potencial carcinogénico, aunque fue absuelta en el año 2000. Otro edulcorante, el aspartame, introducido al hilo de las reticencias hacia la sacarina, fue relacionado en un artículo publicado en 1996 con el riesgo de desarrollo de tumores cerebrales. El aspartame quedó posteriormente también exonerado. La realidad parece ser que los edulcorantes artificiales aprobados para uso alimentario en humanos son seguros y sin riesgos significativos cuando se consumen de forma “normal”.

En cuanto al azúcar las cosas son distintas, al menos cuando hablamos del azúcar añadido, no los carbohidratos presentes de forma natural (por ejemplo la fructosa en la fruta). La evidencia de la asociación entre el consumo de azúcar añadido y [obesidad](#), [diabetes tipo II](#), [mortalidad por enfermedades cardiovasculares](#), etc. es muy relevante. ¿Argumentos a favor de la coca Cola 0?



La miel, por cierto, goza de una aureola de producto no ya natural, sino casi milagroso, con innumerables propiedades sanadoras y salutíferas derivadas de sus orígenes bucólicos entre flores y abejas. La realidad es que la miel lleva fundamentalmente glucosa y sobre todo fructosa. La fructosa, por otro lado, está desaconsejada en pacientes diabéticos y su consumo excesivo se correlaciona con incrementos significativos en los niveles de colesterol y triglicéridos. No contiene cantidades significativas de minerales ni vitaminas, y su contenido en calorías es muy grande, mayor, al peso, que el del azúcar.

Café

El café también ha sido a menudo injustamente tratado, especialmente como excitador (de los nervios), productor de insomnios y elevador de la tensión arterial, aunque también se le han atribuido otros méritos para la salud, especialmente como diurético y laxante. [Este estudio italiano](#) parece mostrar que el consumo moderado y regular de café tiene un efecto protector contra el deterioro cognitivo leve.

Sal

Pues también parece que no es tan mala como pensábamos. Al menos si nos atenemos a [los resultados de un estudio publicado en JAMA](#), que muestra que la ingesta de sal no se correlaciona con enfermedad cardiovascular y mortalidad en personas mayores sanas.

Y las grasas...

[Este estudio, publicado en el BMJ](#), revisa la relación entre el consumo de ácidos grasos saturados y ácidos grasos trans no saturados con el riesgo de mortalidad por cualquier causa, por enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2. Según los resultados de la revisión, el consumo de grasas saturadas no se asocia a mayor mortalidad, enfermedad cardiovascular, cardiopatía isquémica, ACV o diabetes tipo 2, aunque la evidencia es heterogénea y con limitaciones metodológicas. El consumo de grasas trans insaturadas sí se asoció a un incremento de mortalidad, probablemente por el consumo preferente de grasas trans industriales.

HISTORIAS DE PSICBOTICAS: EL MEPROBAMATO



El Meprobamato fue un fármaco comercializado en los años 50 para el tratamiento de la ansiedad. Más allá de los efectos sedantes e hipnóticos de los barbitúricos, el meprobamato fue considerado el primer ansiolítico, y su difusión y uso fue enorme, especialmente en EEUU, antes de la introducción de las benzodiazepinas. Desarrollado por Frank Berger, fue comercializado en el año

1955 con los nombres comerciales de Miltown (laboratorios Wallace) y Equanil (Wyeth). Su éxito fue inmediato, y de hecho se convirtió en el primer psicofármaco de gran difusión y ventas. Dos años después en 1957, se habían realizado en EEUU más de 37 millones de recetas de meprobamato y fabricado mil millones de comprimidos.

El meprobamato es un derivado de la mefenesina; como en muchos otros de los descubrimientos de nuevos fármacos, en este caso también intervino la serendipia. De hecho Berger, a mediados de los años 40, trabajaba con un objetivo bastante alejado de los psicofármacos. En aquellos momentos trabajaba en un laboratorio de investigación de financiación pública en Inglaterra en la búsqueda de un preservativo para la penicilina cuando percibió el efecto sedante en ratones de un producto que estaba ensayando, la mefenesina. En 1946 publicó dicho efecto “tranquilizante” en *The British Journal of Pharmacology*, aunque las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la mefenesina limitaban su posible uso en humanos. En 1950 Berger se traslada a EEUU, a New Jersey, donde junto con un químico, Bernard Ludwig, sintetiza un compuesto químico relacionado, y también con efectos tranquilizantes, el meprobamato. Los laboratorios Wallace compraron la licencia, y bautizaron al producto como Miltown, el nombre de un barrio de New Jersey cercano.

En los años 60 la estrella del meprobamato empieza a decaer: en 1965 se le retira de la lista de tranquilizantes para incluirle en la de sedantes (un claro descenso de categoría), y en 1967 se le incluye en la lista de fármacos potencialmente de abuso. En 2012 la Agencia Europea del Medicamento retiró los permisos de comercialización en Europa. En España el meprobamato se comercializó con el nombre de Dapaz (no me digáis que no es bonito), y Ansiowas.

En los años 70, en una entrevista, Berger hablaba de sus experiencias en la época de la introducción del meprobamato, y decía algunas cosas que probablemente siguen siendo aplicables hoy en día, quizás incluso más que en aquella época:

“mi sensación era la de que la mayoría de la gente que veíamos no tenía realmente un trastorno psiquiátrico. Eran personas, en mi opinión, con problemas de la vida, personas que no se arreglaban con sus esposos/as, no se arreglaban con sus hijos, no se arreglaban con su jefe, no se les había enseñado, no habían sido educados para afrontar las crisis de la vida. Así que se estresaban, se venían abajo y tenían que ir al médico. Y el médico no sabía qué hacer. Así que les pusimos diagnósticos psiquiátricos”.



Frank Berger

Frank Berger falleció en 2008, a los 94 años de edad, en Nueva York.

©RSMB2015

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

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