

INDICE

- PSICOFÁRMACOS QUE MATAN Y OTRA VEZ A VUELTAS CON GØTZSCHE
- RIESGO DE CONVULSIONES Y MEDICACIÓN ANTIPSICÓTICA
- ANTIDEPRESIVOS Y RIESGO DE CÁNCER
- ¿CÓMO CAMBIAR DE ANTIDEPRESIVO?
- CONFLICTOS DE INTERESES Y DESARROLLO DE GUÍAS CLÍNICAS
- SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DEL METILFENIDATO
- MEDICAMENTOS Y OLAS DE CALOR
- TRATAMIENTO DE LAS PESADILLAS
- PREDICTORES DE POLIFARMACIA ANTIPSICÓTICA
- BREXPIPRAZOL EN ESQUIZOFRENIA
- CÓMO VALORAR LOS EFECTOS SECUNDARIOS
- USO DE ANTIDEPRESIVOS Y ACCIDENTES LABORALES
- ANTIDEPRESIVOS Y GANANCIA DE PESO
- ¿INFLUYE QUE LA INDUSTRIA TE INVITE A COMER EN LO QUE PRESCRIBES?



PSICOFÁRMACOS QUE MATAN Y OTRA VEZ A VUELTAS CON GØTZSCHE



No es la primera vez que hablamos de este hombre ni de sus publicaciones, que han alcanzado una gran popularidad y repercusión en la imagen que tienen, en el público en general, los medicamentos, la industria farmacéutica, los médicos, y muy especialmente los psiquiatras. Un discurso que se nutre, indudablemente, de muchas prácticas muy mejorables, cuando no claramente reprobables, pero cuya generalización dista mucho, a nuestro juicio, de la realidad. El caso es que en ConsumoClaro le han publicado recientemente una entrevista, y uno de nuestros coeditores, Pablo Malo, no se ha aguantado las ganas de replicarle, réplica que reproducimos a continuación:

Peter Gøtzsche es un médico internista que publicó un primer libro contra la industria farmacéutica, Medicamentos que matan, y acaba de publicar ahora otro contra la psiquiatría y los psiquiatras, Psicofármacos que matan y denegación organizada. Gøtzsche no tiene formación ni experiencia psiquiátrica asistencial y cuando un psiquiatra con experiencia oye lo que dice o escribe este autor tiene una sensación que yo supongo que tiene que ser parecida a la que tiene un padre o una madre cuando un sacerdote les dice cómo educar a los hijos o cómo vivir la sexualidad; la sensación de que no sabe de lo que habla, vamos.

Gøtzsche tiene una ideología y busca los datos que le convienen para servir a esa ideología, en un claro ejemplo de lo que se llama “sesgo de confirmación”, es decir, de coger los estudios o datos que coinciden con su planteamiento ideológico mientras se rechazan o ignoran los que no concuerdan. Hemos criticado anteriormente su falta de rigor que se demuestra claramente en la diferente forma en que trata a los psicofármacos y a la psicoterapia. Los datos que tenemos indican actualmente que la psicoterapia no es más eficaz que los antidepresivos, que existe un sesgo de afiliación, es decir, que los terapeutas favorecen en los estudios a la terapia que ellos practican, y que el sesgo de publicación (es decir que cuando en los estudios no sale lo que queremos los guardamos en un cajón) es similar en estudios de psicoterapias al que existe en estudios de antidepresivos. El mismo Gøtzsche reconoce en este nuevo libro que todas las psicoterapias funcionan igual, incluidas las que realizan estudiantes sin ninguna formación en psicología. A pesar de eso, como es partidario de las psicoterapias, rechaza los antidepresivos y perdona a las psicoterapias todas sus carencias. Para una crítica más extensa ver esta entrada.

*Aquí vamos a argumentar que, además de poco riguroso, Gøtzsche es incoherente. En la entrevista que ha publicado ConsumoClaro defiende el tratamiento de las psicosis con benzodiazepinas: “Todos los pacientes, hasta el momento, me han dicho que preferirían una benzodiazepina. Y les comprendo, ya que las benzodiazepinas no son tan tóxicas y peligrosas como antipsicóticos”. Sin embargo, vamos a transcribir a continuación lo que el propio Gøtzsche dice de las benzodiazepinas en su libro *Medicamentos que Matan* (pag.315):*

“En la década de los sesenta los médicos creían que las benzodiazepinas eran inofensivas, por eso las recetaban para prácticamente cualquier dolencia. En el punto álgido de su uso, las ventas eran equivalentes a que el 10% de la población danesa las tomara, algo extraordinario debido a que sus efectos desaparecen al cabo de unas semanas porque se genera dependencia al fármaco y porque son altamente adictivas y provocan un gran número de daños. Los ensayos son sesgados, pero lo que nos permiten observar es que si se toman como somníferos -cuando aún tienen efecto, es decir, antes de que generen tolerancia- se produce un aumento del tiempo del sueño de quince minutos en los ancianos que padecen insomnio pero a la vez se multiplican por cinco los pacientes que presentan accidentes cerebrales, por tres los problemas psicomotrices y por cuatro los casos de fatiga durante el día. Los pacientes que toman estos fármacos tienen también un riesgo elevado de sufrir caídas y accidentes de tráfico; un estudio descubrió, además, que las benzodiazepinas hacen aumentar asimismo el riesgo de demencia en cerca de un 50%.”

Bueno, celebro que ahora esté dispuesto a que los pacientes psicóticos tomen un veneno como las benzodiazepinas, que parece que no lo era tanto; tal vez en el próximo libro nos diga que los antipsicóticos no son tan malos... Pero lo que ya es una afirmación esperpéntica es esto: “Sé de psiquiatras eminentes en varios países que nunca han usado un antipsicótico para tratar una psicosis. Solo han aplicado la psicoterapia, la empatía y el amor.” Por supuesto, hay psicosis que pueden remitir espontáneamente o que responden a psicoterapia, benzodiazepinas o simplemente a placebo, pero también hay psicosis que se cronifican y no responde a ningún tratamiento de los conocidos hasta la fecha. Y en medio de estos dos extremos hay una mayoría en los que es imposible evitar el uso de antipsicóticos, especialmente en las fases agudas de descompensación. Es un tema abierto y discutible cuánto tiempo usarlos, pero nadie que trate psicosis graves puede dejar de reconocer que no hay alternativa a los antipsicóticos en muchas fases de la enfermedad.

Decir que las psicosis graves se curan con empatía y amor es un insulto no ya a los psiquiatras -



que según el estereotipo somos todos idiotas o malvados, o ambas cosas- sino a la ciencia, a la inteligencia, a la historia, a los pacientes y a sus familias. Puedo dar fe de que a la mayoría de los pacientes que he tratado a lo largo de mi carrera no es precisamente amor lo que les ha faltado y sigo siendo testigo del sufrimiento de sus familias. Pero el problema de Gøtzsche es que no cree en el fondo que exista la enfermedad mental grave, un trastorno de la mente que el paciente no puede controlar, que genera un gran sufrimiento y que justifica el empleo de medicamentos que tienen efectos secundarios, sin duda, y que ojalá fueran mejores de lo que son, pero que son la mejor alternativa disponible.

Personalmente no entiendo que una persona de tan baja estatura intelectual sea un gurú para mucha gente y reciba el bombo y platillo que se le está dando. Escribir libros es muy fácil y es fácil llenarlos de palabras, pero otra cosa muy distinta es atender a los pacientes y sus familias. Cuando Gøtzsche publique en alguna revista científica un estudio en el que demuestre cómo cura las psicosis graves con amor y empatía deberemos hacerle caso, pero a día de hoy la realidad es que escribe libros que le estarán llenando el bolsillo y le están convirtiendo en una estrella entre la gente que sigue respondiendo al estereotipo del psiquiatra malvado y opresor, pero no aporta absolutamente nada que pueda ayudar a los pacientes.

RIESGO DE CONVULSIONES Y MEDICACIÓN ANTIPSICÓTICA

Comparative Risk of Seizure With Use of First- and Second-Generation Antipsychotics in Patients With Schizophrenia and Mood Disorders

Chi-Shin Wu, MD, PhD; Sheng-Chang Wang, MD, MSc; I-Jin Yeh, MD; and Shi-Kai Liu, MD

J Clin Psychiatry 2016;77(5):e573–e579
10.4088/JCP.15m09898

En este artículo de mayo de la revista The Journal of Clinical Psychiatry, se expone el riesgo de convulsiones asociado al tratamiento con los distintos

antipsicóticos. Los de primera generación como grupo se asociaron con un riesgo algo mayor que los de segunda generación (1,3 veces). La mayoría de antipsicóticos, ya fueran de primera o segunda generación, tenían el mismo riesgo en comparación con risperidona, exceptuando clozapina (riesgo 3 veces mayor), tioridazina (casi 3 veces mayor) y haloperidol (2,3 veces mayor). Sin embargo, aripiprazol se relacionaba con una tendencia (no alcanzó significación estadística) a presentar menor riesgo de convulsiones, aunque se requieren estudios con mayores muestras para evaluarlo.

ANTIDEPRESIVOS Y RIESGO DE CÁNCER



European Neuropsychopharmacology

Volume 25, Issue 8, August 2015, Pages 1147–1157



Anti-depressant therapy and cancer risk: A nested case-control study

Ben Boursi^{a, b, c, 1, 2}, Ido Lurie^{c, d, 2}, Ronac Mamtani^a, Kevin Haynes^a, Yu-Xiao Yang^a  

[+ Show more](#)

doi:10.1016/j.euroneuro.2015.04.010

[Get rights and content](#)

Uno de los últimos estudios que evalúa el riesgo de cáncer vinculado a la toma de antidepresivos analiza una amplia muestra de más de 100.000 pacientes oncológicos frente a 400.000 controles. Tras valorar los principales factores de confusión (obesidad, tabaquismo, alcoholismo), encuentran que los que tomaron ISRS en el año previo tenían un riesgo mínimamente aumentado de cáncer de pulmón (1,3 veces) y de mama (1.12 veces). Entre los que habían tomado tricíclicos, se objetivó un incremento algo mayor aunque solo para cáncer de pulmón (casi 1,5 veces). No hubo relación estadísticamente significativa con los ISRN. El riesgo no variaba con la duración del tratamiento y ya estaba presente en casos tratados durante menos de un año.

Esto es coherente con algunos estudios previos que habían relacionado los ISRS y tricíclicos con varias vías genéticas y endocrinas vinculadas con la oncogénesis, aunque los resultados hasta el momento eran inconsistentes. Pese a la muestra tan amplia analizada, el diseño observacional de casos y controles empleado no permite controlar los posibles sesgos como adherencia terapéutica real al tratamiento antidepresivo y, aunque se controla por tabaquismo y obesidad, se enfatiza que el diseño observacional sólo permite establecer una relación entre las variables, no causalidad.

¿CÓMO CAMBIAR DE ANTIDEPRESIVO?

El *Australian Prescriber* trata en un artículo de su número de Junio los problemas de algo tan cotidiano en la práctica cotidiana como es retirar y cambiar de antidepresivos. Vamos a ver las recomendaciones que ofrece sobre el segundo aspecto, el del cambio de antidepresivo, algo que realizamos con frecuencia en la clínica. Los autores distinguen 4 estrategias diferentes:

1. **Cambio conservador:** el cambio conservador consiste en retirar el primer antidepresivo, para lo que recomiendan un periodo de 4 semanas aunque se puede adaptar a cada paciente, y hacer luego un periodo de lavado de 5 vidas medias. En la Figura 1 tenéis una tabla con las vidas medias de diversos antidepresivos pero esto significaría unos 5-6 días para la mayoría de ellos (excepto fluoxetina) en los que el paciente no tomaría ningún antidepresivo. Tras este periodo se pauta el nuevo antidepresivo a las dosis de inicio recomendadas. Con este método no tendríamos riesgo de síndrome de discontinuación ni de interacciones entre ambos antidepresivos.
2. **Cambio Moderado:** Como el cambio conservador requiere dejar al paciente durante muchos días sin antidepresivo, podríamos realizar un cambio más moderado en el que el periodo de lavado fuera sólo de dos días. La retirada se haría igual (seguimos hablando en principio de cuatro semanas) y se acortaría el periodo de lavado. No habría riesgo de síntomas de discontinuación del antidepresivo y poco riesgo de interacciones.
3. **Cambio Directo:** este cambio requiere mucha experiencia y cuidado y algunos pacientes pueden requerir hospitalización. Consiste en retirar un día el primer antidepresivo y al día siguiente empezar con el nuevo a la dosis terapéutica. Es más factible entre ISRSs de vida media corta o entre antidepresivos tricíclicos pero hay un alto riesgo de síntomas de retirada y de interacciones.

Table 1 Approximate half-lives of antidepressants

Antidepressant	Approximate half-life (days)
citalopram	1.5
escitalopram	1.5
paroxetine	1.0
sertraline	1.1-1.3
fluoxetine	4-16*
fluvoxamine	0.6
vortioxetine	2.4-2.8
agomelatine	0.04-0.08
desvenlafaxine	0.4
duloxetine	0.5
venlafaxine	0.6†
mianserin	0.9-2.5
mirtazepine	0.8-1.6‡
reboxetine	0.5
amitriptyline	0.2-1.9
imipramine	0.2-1.3
nortriptyline	0.8-2.3
doxepin	0.4-1.0
dothiepin	2.1
trimipramine	0.6-1.6
clomipramine	0.6-2.5
moclobemide	0.08
phenelzine	see below§
tranylcypromine	see below§

* fluoxetine plus active metabolite norfluoxetine
 † venlafaxine plus active metabolite desvenlafaxine
 ‡ a longer half-life (up to 65 hours) has occasionally been recorded and a shorter half-life is sometimes seen in young men
 § biological activity persists for 14-21 days

4. **Cambio por solapamiento:** En este caso se va bajando la dosis del primer antidepresivo y en algún momento de esa retirada se inicia el segundo a una dosis baja. Cuando se ha acabado de retirar del todo el primero se sube el segundo a dosis terapéutica. La diferencia con los métodos anteriores es que durante un periodo el paciente toma los dos antidepresivos. Lógicamente hay elevado riesgo de interacciones, de síndrome serotoninérgico y requiere mucha experiencia y sólo se puede hacer con algunos antidepresivos que admiten ser combinados. En la Figura 2 tenéis una tabla con las cuatro posibilidades.

Table 2 Techniques for switching from one antidepressant to another ⁶

Method	Comment
Conservative switch: <ul style="list-style-type: none"> the first antidepressant is gradually reduced and stopped there follows a drug-free washout interval of five half-lives of the first antidepressant the new antidepressant is started according to its dose recommendation 	Most appropriate for general practice. The risk of drug interactions is very low but discontinuation symptoms may occur.
Moderate switch: <ul style="list-style-type: none"> the first antidepressant is gradually reduced and stopped there follows a drug-free washout interval of 2-4 days the new antidepressant is started at a low dose 	Also recommended for use in general practice. The risk of drug interactions is low but discontinuation symptoms may occur.
Direct switch: <ul style="list-style-type: none"> the first antidepressant is stopped the second antidepressant is started the next day at the usual therapeutic dose 	Quick and simple but discontinuation symptoms are likely depending on the second antidepressant. The risk of drug interactions is substantial, depending on the second antidepressant. Method requires clinical expertise and is only feasible in selected instances, such as swapping from one short half-life SSRI to another.
Cross-taper switch: <ul style="list-style-type: none"> the first antidepressant is gradually reduced and stopped the second antidepressant is introduced at a low dose at some stage during the reduction of the first antidepressant, so that the patient is taking both antidepressants simultaneously the dose of the second antidepressant is increased to the therapeutic dose when the first antidepressant has been stopped 	Frequently used for patients with high risk from illness relapse but there is risk of drug interactions and increased adverse effects from combined medications. Only feasible in selected instances. Requires clinical expertise.

Note: Above strategies do not apply to monamine oxidase inhibitors, for which strict recommendations must be followed (Table 3)

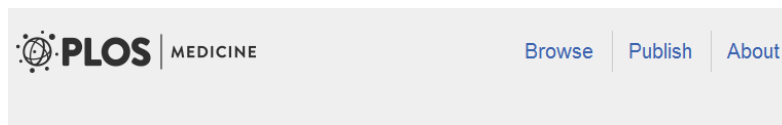
SSRI selective serotonin reuptake inhibitor

Adapted from reference 6

Bueno, como suele decirse, una cosa es la teoría y otra la práctica y la situación clínica de cada paciente puede requerir intervenciones muy diferentes. En cualquier caso, creemos que es bueno conocer estas sugerencias.

CONFLICTOS DE INTERESES Y DESARROLLO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Plos Medicine publica un estudio en el que se investigan los vínculos financieros entre las organizaciones que desarrollan guías de práctica clínica y la industria biomédica. Tal y como los autores señalan, las guías se diseñan con el objetivo de influir en la práctica del máximo número posible de proveedores y son, por tanto, vulnerables a la influencia de las compañías biomédicas. Por ello cualquier organización o persona implicada en la producción de este tipo de guías debiera declarar de forma explícita cualquier posible relación o interés económico con la industria biomédica. En la práctica no es conocido el alcance de esta relación, si estos



OPEN ACCESS PEER-REVIEWED

RESEARCH ARTICLE

Financial Relationships between Organizations That Produce Clinical Practice Guidelines and the Biomedical Industry: A Cross-Sectional Study

Paul Campsall, Kate Colizza, Sharon Straus, Henry T. Stelfox

Published: May 31, 2016 • <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002029>

intereses se declaran y si existen estrategias para manejar los posibles conflictos de interés. Así que se pusieron a estudiar esta historia y encontraron que el 63% de las organizaciones que publicó guías de práctica clínica en la web de

National Guideline Clearinghouse en 2012 refirieron haber recibido fondos de la industria biomédica. Solo el 1% de las guías publicadas contenían sin embargo una declaración de intereses entre las organizaciones implicadas en el desarrollo de las guías y las compañías biomédicas. Las guías producidas por organizaciones que disponían de políticas de conflictos de interés más integrales incluyeron un 9% menos de recomendaciones positivas y un 32% más de recomendaciones negativas relacionadas con productos biomédicos y eran más proclives a incluir declaraciones de intereses sobre fuentes directas de financiación y sobre las relaciones financieras de los miembros de los comités redactores. En el mismo número, un comentario editorial, al respecto.

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DEL METILFENIDATO

Esto lo publica el BMJ, y además en abierto. Se trata de un gran estudio poblacional realizado



en Corea del Sur, en el que identificaron a 1224 menores que habían sufrido algún tipo de incidente cardiovascular, y que además tuvieran antecedentes de prescripción de metilfenidato. El estudio concluye que existe un incremento del riesgo relativo de sufrir un infarto de miocardio y arritmias en el periodo inmediato al inicio de tratamiento con metilfenidato para el déficit de atención

con hiperactividad en niños y adolescentes. Aunque el riesgo absoluto es bajo, hay que tenerlo en consideración en el balance riesgo-beneficio. Este estudio, [tal y como señala en un editorial el propio BMJ](#), ofrece resultados que contrastan con estudios previos, que no evidenciaban riesgos.

MEDICAMENTOS Y OLAS DE CALOR

Alineado con las actuaciones generales realizadas en el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad dirigidas a la prevención de los efectos de posible ola de calor en las



personas, este [documento informativo](#) que publica la AEMPS ofrece un conjunto de recomendaciones específicas en relación con los medicamentos, al igual que se hizo en períodos estivales anteriores. Contiene recomendaciones específicas para las personas que sufren trastornos mentales y en tratamiento con psicofármacos. El documento recomienda consultar la página de

Internet del Ministerio donde se describe el [Plan de Prevención de Efectos de Altas Temperaturas](#).

TRATAMIENTO DE LAS PESADILLAS

[Este artículo](#) (disponible a texto completo) revisa los tratamientos farmacológicos y no



farmacológicos para tratar el “trastorno por pesadillas”. Aunque tener pesadillas es algo bastante normal, cuando estas se presentan de forma persistente y tienen impacto emocional, se consideran una parasomnia del sueño REM, que es cuando se producen, al contrario que otras, como los terrores nocturnos. Mucho más frecuentes en personas jóvenes, se refieren cifras de un 4% de

prevalencia del trastorno en personas adultas y casi un 20% en adolescentes y jóvenes. El

artículo hace una razonable revisión sobre el tema en general, no se limita a los tratamientos,. Pero a lo que vamos, ¿Cuál es el tratamiento de elección, que le mando a alguien que viene quejándose de pesadillas angustiosas, repetitivas, continuadas y que le dejan hecho polvo? Pues parece que la respuesta es el Prazosin, un fármaco comercializado como antihipertensivo (Minipress®), y cuyo mecanismo de acción es el de bloquear los receptores alfa 1 adrenérgicos, cruzando además la barrera hematoencefálica, con la consecuente reducción del tono noradrenérgico al dormir. Se ha usado como tratamiento *off label* del Trastorno por Estrés Postraumático. Prazosin cuenta con recomendación de nivel A por parte de las guías clínicas de la Academia Americana de medicina del Sueño, y además supongo que será barato. Y parece que se tolera bien. Es posible sin embargo que el tratamiento más extendido para tratar este tipo de parasomnias sean las benzodiazepinas/hipnóticos, que de hecho carecen de eficacia a este respecto.



Desde el punto de vista no farmacológico, la candidata ideal es la llamada *Imagery rehearsal therapy-IRT* (más o menos Terapia de Ensayo de Imágenes), un tratamiento cognitivo conductual por el que el paciente reescribe (cambia el guion) la pesadilla de la manera en que lo desee y después “practica” el nuevo sueño usando las imágenes. Como el sueño puede ser reescrito de cualquier manera, no tiene por qué contener material procedente de la pesadilla. En ese sentido no es un tratamiento de exposición, sino una especie de “reeducación” de la temática de los sueños. O algo así.

PREDICTORES DE POLIFARMACIA ANTIPSICÓTICA

Schizophrenia Research publica en su último número un estudio que trata de profundizar en las posibles características y circunstancias que se asocian a las prescripción prolongada (más de seis meses), de polifarmacia antipsicótica. Factores como la gravedad de los síntomas psicóticos, los tratamientos previos ensayados, factores sociales y sociodemográficos o el uso de servicios parecen caracterizar a un grupo de pacientes en los que sería aconsejable favorecer intervenciones que evitaran en lo posible terminar acumulando un antipsicótico encima de otro.

BREXPIRAZOL EN ESQUIZOFRENIA

El Brexpiprazole es un modulador de la actividad serotonina-dopamina, agonista parcial de receptores 5-HT_{1A} y D₂ s, y antagonista 5-HT_{2A} y de receptores de noradrenalina α 1B y α 2C. También Schizophrenia Research publica en su último número una revisión de tres ensayos clínicos controlados sobre su efectividad en el tratamiento de las descompensaciones agudas de la esquizofrenia.

CÓMO VALORAR LOS EFECTOS SECUNDARIOS

[Goldberg](#), en *Psychiatric News*, presenta algunas preguntas que todo prescriptor debería hacerse cuando aparecen efectos secundarios relacionados con el uso de psicofármacos, para poder tomar una decisión adecuada. Aunque sea sin traducir, aquí ponemos las preguntas propuestas, por si os da pereza entrar en el enlace:

PSYCHIATRIC NEWS

- *Are the side effects reported by the patient caused by a prescribed medication or the condition being treated?*
- *Are the reported side effects the result of the patient's heightened susceptibility to physical concerns?*
- *Do suspected adverse effects involve contradictory physiological mechanisms (such as dry mouth with diarrhea) or temporal implausibilities (such as suspected drug hypersensitivity syndromes occurring years after starting an anticonvulsant)?*
- *How does the severity of the side effects (e.g., nausea and sexual dysfunction versus arrhythmias and serotonin syndrome) guide decisions about "watchful waiting" versus active interventions?*
- *Under what circumstances can you safely re-challenge someone with a drug after an adverse event?*
- *How might your patient's perception of adverse effects of medication affect treatment adherence?*

USO DE ANTIDEPRESIVOS Y ACCIDENTES LABORALES

Al menos según este estudio, no, el uso de antidepresivos no se asocia a accidentes laborales. [Kuovonen y colaboradores](#) publican en *Psychological Medicine* un trabajo en el que no encuentran una asociación entre el uso de antidepresivos y accidentes laborales al comienzo del tratamiento, a pesar de la acción sedativa de muchos de estos fármacos.

ANTIDEPRESIVOS Y GANANCIA DE PESO

Artículo de [McDaniels y Schwartz](#) en *Current Psychiatry* que repasa los motivos por los que estos productos desencadenan un aumento de peso y ofrece algunas sugerencias para abordar el problema. Además de recomendaciones generales, el autor proporciona información acerca de las medicaciones utilizadas para tratar la obesidad, tanto las aprobadas por la DFA en EEUU, como las de uso habitual *off label*.

Table 1

FDA-approved medications for treating obesity

Drug (mechanism of action)	Dosage	Evidence of efficacy and safety	Adverse effects	Comments
Bupropion-naltrexone (NDRI curbs appetite via DA and NA activation of POMC; μ -opioid receptor antagonist dampens reward pathway and removes endogenous POMC activation negative feedback ligand)	Bupropion, 90 mg naltrexone, 8 mg, 2 tablets taken twice a day	-5.2% baseline body mass in first year ²¹ ; safety and efficacy beyond 1 year is undetermined ^{22,23}	Nausea, headaches, constipation	Consider if a patient is stopping smoking; contraindicated in patients with anorexia, a history of seizures, or are taking opioids
Lorcaserin (selective 5-HT _{2c} receptor agonist, causing anorectic effect via POMC neurons activation in the hypothalamus)	10 mg, twice a day	-3 kg from baseline in first year; safety and efficacy beyond 1 year is undetermined ²⁴	Nausea, vomiting, diarrhea	Theoretical risk of serotonin syndrome (avoid serotonergic medications); contraindicated during pregnancy
Phentermine-topiramate ER (topiramate inhibits appetite stimulation via \uparrow GABA and \downarrow glutamate release, which \downarrow NPY and AgRP pathway; phentermine then \uparrow POMC via DAT and NET inhibition, to \downarrow appetite further)	Phentermine, 7.5 mg-topiramate, 46 mg, or phentermine, 15 mg-topiramate, 92 mg	For 7.5/46 mg or 15/92 mg: -6.8% or 8.8% baseline body mass in first year, respectively ²⁵ and in second year -7.8% or 8.7% respectively ²⁶ ; safety and efficacy beyond 2 years is undetermined ²⁷	Xerostomia, constipation, paresthesias	Evaluate after 12 weeks to discontinue or to increase dosage (can gradually increase to phentermine, 15 mg-topiramate, 92 mg). Raise or discontinue gradually. Pregnancy category X (congenital malformation risk). Use cautiously in patient with history of kidney stones
Liraglutide (GLP-1 receptor agonist, causes more insulin to be released and suppression of glucagon; results in decreased appetite, less energy storage)	3 mg/d subcutaneous	-5.4 kg average in first year; safety and efficacy beyond 1 year is undetermined ²⁸	Nausea, vomiting, diarrhea, anorexia, hypoglycemia; rare risk of pancreatitis	Avoid in patients with personal or family history of MEN type 2, or medullary thyroid cancer
Orlistat (reversible direct pancreatic and gastric enzyme inhibitor, preventing fat breakdown and absorption)	60 to 120 mg, with meals	-3 kg in 1 year ²⁹ ; safety and efficacy beyond 4 years is undetermined ³⁰	Largely GI (diarrhea, fecal urgency)	\downarrow triglycerides, cholesterol (total and LDL) \uparrow HDL cholesterol. Supplement with multivitamin

AgRP: agouti-related protein; DA: dopamine; DAT: dopamine transporter; GABA: γ -aminobutyric acid; GI: gastrointestinal; GLP-1: glucagon like peptide-1; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; MEN: multiple endocrine neoplasia; NA: noradrenaline; NDRI: norepinephrine-dopamine reuptake inhibitor; NET: norepinephrine transporter; NPY: neuropeptide Y; POMC: proopiomelanocortin

Table 2

Medications used off-label to treat obesity

Drug (mechanism of action)	FDA-approved indication and dosage	Evidence of efficacy and safety	Adverse effects	Comments
Metformin (biguanide antihyperglycemic)	Type 2 diabetes mellitus (850 mg, twice a day)	\downarrow 2 kg in 1 year ³⁰ ; safety and efficacy beyond 10 years is undetermined ³¹	Risk of lactic acidosis	Weight loss is modest
Exenatide (GLP-1 receptor agonist; causes more insulin to be released and suppression of glucagon. Results in decreased appetite, less energy storage)	Type 2 diabetes mellitus (10 μ g subcutaneous injection, before breakfast and dinner)	\downarrow 2.49 kg in 35 weeks; longer efficacy is undetermined; safety longer than 3 years is undetermined ³²	Nausea	Requires injection twice daily. Avoid in those with personal or family history of MEN type 2, or medullary thyroid cancer; small trial size
Zonisamide (anticonvulsant)	Partial seizures (400 mg/d)	\downarrow 3.3 kg greater than diet and lifestyle intervention; safety and efficacy beyond 1 year is undetermined ³³	Headache, nausea, vomiting	Moderate weight loss, but high adverse effect rate
Pramlintide (synthetic human amylin analogue)	Types 1 and 2 diabetes mellitus (120 to 360 mcg, twice or 3 times a day ³⁴)	\downarrow 2.27 kg in first year; safety and efficacy beyond 1 year is undetermined ³⁴	Nausea, headache, anorexia	Those randomized to drug in trial had \uparrow 1.8 times likely to report nausea. Requires subcutaneous injection twice daily

GLP-1: glucagon like peptide-1; MEN: multiple endocrine neoplasia

¿INFLUYE QUE LA INDUSTRIA TE INVITE A COMER EN LO QUE PRESCRIBES?

Desde luego hubo tiempos pasados en los que esta pregunta tenía más sentido, tanto por frecuencia como por la excelencia gastronómica de las invitaciones, hoy quizás venidas a menos (al menos en el ámbito del prescriptor de a pie). Es curioso con qué naturalidad hablábamos hace unos años y con qué normalidad decíamos eso de “hoy tengo comida con un laboratorio”, como si el mero hecho de existir y de ser médicos llevara implícito que te invitaran a comer, generalmente a restaurantes caros, restaurantes que quizás, al menos en algún momento de tu vida, no hubieras podido o debido permitirte. Es también curioso cómo uno se dejaba llevar y perdía totalmente la perspectiva, ir a comer como un señor con otros colegas, todo gratis, a sitio elegante y caro, cuando el fin de semana te ibas con la familia a la cervecera. Y ninguno de nosotros hubiéramos aceptado que ese marisco, ese jamón, ese rodaballo, ese vinillo y esas copichuelas, en alegre compañía, tuvieran la más mínima influencia en nuestras recetas. Hasta ahí podíamos llegar! Claro, el laboratorio de turno te invitaba a comer por majo y porque te lo mereces, de forma absolutamente desinteresada.

Este artículo, publicado por JAMA Internal Medicine en su edición del 20 de junio, hace precisamente eso; explorar la relación real entre que la industria te dé de comer (ni siquiera de forma pantagruélica), y lo que recetas. El estudio, realizado en EEUU, aprovecha los datos, recientemente hechos públicos, acerca de los pagos realizados por la industria y los registros de prescripción de Medicare. Se analizaron los datos de médicos que habían prescrito en el periodo analizado (desde agosto a diciembre de 2013) alguno de este tipo de medicamentos:



estatinas, beta
bloqueantes
cardioselectivos,
inhibidores de la enzima
convertidora de
angiotensina (ECAs) y
antagonistas de receptores
de angiotensina II (ARA II),
y antidepresivos ISRS e
ISRN. Y lo que se miró
concretamente es qué
pasaba con las
prescripciones de los
médicos que habían sido

invitados a comer promoviendo el fármaco “de marca” de dichos grupos terapéuticos (rosuvastatina, nebivolol, olmesartan y desvenlafaxina) en detrimento de otras alternativas de la misma clase. Casi 280.000 médicos se “beneficiaron” de casi 64.000 pagos de la industria farmacéutica, un 95% destinados a comidas. No comilonas, como en los viejos tiempos, estamos hablando de comidas de un precio medio en torno a los 20\$, lejos de lo que podría considerarse un soborno, o un estómago agradecido. Aun así, los médicos que fueron

invitados a una comida promoviendo el fármaco en cuestión, recetaron con mayor frecuencia el fármaco promovido; en nuestro caso, por ejemplo, la desvenlafaxina, en detrimento de otras alternativas de similar perfil de eficacia y más baratas. No sorprendentemente, cuando las comidas se hacían más sofisticadas y caras la asociación entre irse a comer y prescribir lo que te sugieren tiende a ser mayor.

©RSMB2016

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

Ha colaborado en este número: Gregorio Montero

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