



- LAMOTRIGINA Y LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA
- PIEL Y PSICOFÁRMACOS
- TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO Y RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL
- NOS ESTAMOS LIANDO CON EL ELVANSE
- PROGRAMA BRITÁNICO DE PREVENCIÓN VALPROATO Y EMBARAZO
- COSAS VARIADAS SOBRE DEPRESIÓN
- SÍNDROME DE REFERENCIA OLFATIVO Y CLORIMIPRAMINA (A PROPÓSITO DE UN CASO)
- LA CARA OLVIDADA DEL SUFRIMIENTO
- POR QUÉ TODOS LOS ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS PRODUCEN RESULTADOS SESGADOS
- SEROTONINA, TIENES NOMBRE DE MUJER FATAL

LAMOTRIGINA Y LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA

Lo advierte la FDA: la lamotrigina puede causar una reacción rara, pero muy grave, la llamada linfocitosis hemofagocítica (LHH).

Safety

Home > Safety > MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program > Safety Information > Safety Alerts for Human Medical Products

Safety Alerts for Human Medical Products

2018 Safety Alerts for Human Medical Products

2017 Safety Alerts for Human Medical Products

Lamictal (lamotrigine): Drug Safety Communication - Serious Immune System Reaction

f SHARE t TWEET in LINKEDIN p PIN IT e EMAIL p PRINT

[Posted 04/25/2018]

El cuadro implica una activación excesiva de macrófagos y linfocitos que se acumulan en la piel, el bazo, el cerebro, riñones, corazón e hígado, provocando su inflamación, y, si no se pilla a tiempo, en ocasiones la muerte. Así que nos hemos puesto a indagar un poco sobre dicho síndrome, y hemos encontrado este artículo (en castellano además), que publicaba allá por 2014 la Revista Clínica Española.

En su artículo cuentan que la LHH puede aparecer como una enfermedad familiar o esporádica, asociado a diferentes factores desencadenantes: infecciones, neoplasias, enfermedades autoinmunes o inmunodeficiencias adquiridas, pero que la asociación más consistente es con infecciones virales, especialmente el virus de Epstein-Barr. Las principales características clínicas son fiebre, disfunción hepática, coagulopatía y pancitopenia. El diagnóstico es difícil debido a la rareza de este síndrome y a la falta de especificidad de los

hallazgos clínicos, sin embargo, un diagnóstico y tratamiento precoces son importantes para disminuir la mortalidad. El tratamiento debe ser dirigido al control de la enfermedad subyacente y a suprimir la respuesta inflamatoria exagerada mediante el uso de inmunosupresores.



Revista Clínica Española

Volume 214, Issue 6, August–September 2014, Pages 320-327



Actualización clínica

Linfohistiocitosis hemofagocítica asociada a infecciones virales: reto diagnóstico y dilema terapéutico

Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with viral infections: Diagnostic challenges and therapeutic dilemmas

J.L. Mostaza-Fernández ^a, J. Guerra Laso ^a, D. Carriedo Ule ^b, J.M.G. Ruiz de Morales ^c

Aunque la lamotrigina es un fármaco antiepiléptico, tiene aprobada la indicación de la prevención de episodios depresivos en el trastorno bipolar. En la actualidad, 330 pacientes reciben lamotrigina prescrita por profesionales de la RSMB, un número significativo que nos obliga a tener en cuenta esta posible reacción adversa.

PIEL Y PSICOFÁRMACOS

De hecho, son los anticonvulsivantes que empleamos como estabilizadores del humor los fármacos psiquiátricos que más se asocian a reacciones adversas dermatológicas, en algunas ocasiones muy graves. Exantema, edema, prurito, fotosensibilidad, pigmentación, alopecia, se han descrito como efectos secundarios del tratamiento con valproico, carbamacepina o la propia lamotrigina. Cuadros mucho más graves, como el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) se han correlacionado con el uso conjunto de valproico y lamotrigina.

A este respecto, la Revista Chilena de Dermatología publicaba en 2011 un trabajo de revisión sobre los efectos dermatológicos de los anticonvulsivantes y estabilizadores del ánimo, que está muy bien para refrescar la memoria, y especialmente para estar sensibilizados y permanecer alerta.

Esta tabla es suya:

Principales RAM cutáneas inducidas por psicofármacos

RAM cutáneas comunes	Prurito Exantemas Urticaria/Edema Angioedema Erupción fija a medicamentos Fotosensibilidad Pigmentación inducida por drogas Alopecia/cambios capilares
RAM cutáneas severas	Eritema Multiforme Síndrome Stevens-Johnson Necrólisis Epidérmica Tóxica Sd Hipersensibilidad a Drogas Sd Hipersensibilidad a anticonvulsivantes Pustulosis exantemática generalizada aguda Dermatitis exfoliativa

La interacción a la exposición solar y la toma de medicamentos es otra de las posibles fuentes de reacciones adversas más comunes. La revista farmacéutica Offarm publicaba en 2011 este artículo revisando la llamada fotosensibilidad inducida por fármacos. Entre los grupos de pacientes más proclives a presentarlo están los que padecen dolor crónico tratados con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) de forma recurrente, los pacientes oncológicos

sometidos a tratamiento quimioterápico reciente, los pacientes con infecciones crónicas tratados con quinolonas, los hipertensos o con alguna cardiopatía, sometidos a tratamiento con diuréticos tiazídico las personas ancianas y pacientes inmunodeprimidos y los pacientes psiquiátricos en tratamiento crónico con fenotiazinas. En todo caso, el número y variedad de fármacos capaces de inducir reacciones adversas tras la exposición solar es muy extenso.

FARMACOTERAPIA Y EXPOSICIÓN SOLAR

REVISIÓN

Los medicamentos son un bien necesario por su capacidad de prevenir, aliviar o curar enfermedades; restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas y/o establecer un diagnóstico médico. La exposición solar moderada resulta imprescindible para la síntesis de vitamina D, contribuye a regular los fenómenos fisiológicos neuroendocrinos y tiene un papel determinante en el psiquismo de las personas. Pero individualmente, tanto farmacoterapia como exposición solar no están exentas de riesgos y combinadas, en algunas personas o circunstancias, pueden entrañar riesgos añadidos.

RAMON BONET
 Doctor en Farmacia
ANTONIETA GARROTE
 Farmacóloga



El litio es otro de los psicofármacos que más se asocia a efectos secundarios y reacciones adversas dermatológicas. El Journal of Clinical and Diagnostic Research revisaba este tema hace ya unos años; el acné y la aparición y/o exacerbación de la psoriasis son los efectos más comunes y conocidos, pero existen otras muchas posibles manifestaciones más infrecuentes.

TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO Y RIESGO DE INSUFICIENCIA RENAL

En general, cuando pensamos en toxicidad renal por psicofármacos nos viene a la cabeza en primer lugar el litio. En este estudio se investiga la relación entre el tratamiento con antipsicóticos de segunda generación y el riesgo de insuficiencia renal crónica en pacientes esquizofrénicos. Lo publica el BMJ. Se trata de un estudio realizado en Taiwán y concluye que sí, que el tratamiento continuado con estos fármacos se asocia a mayor riesgo de daño renal, en comparación con los pacientes tratados con antipsicóticos clásicos. En todo caso, el propio estudio advierte de sus limitaciones, incluyendo la estimación de otros factores de riesgo,

Epidemiology
Research

Second-generation antipsychotic medications and risk of chronic kidney disease in schizophrenia: population-based nested case–control study

Hsien-Yi Wang^{1, 2}, Charles Lung-Cheng Huang^{3, 4}, I Jung Feng⁵, Hui-Chun Tsuang⁶

Author affiliations +

NOS ESTAMOS LIANDO CON EL ELVANSE

Con fecha 1 de diciembre de 2016, la lisdexanfetamina (Elvanse®) pasó a ser un producto de diagnóstico hospitalario con la siguiente indicación: *“Trastorno por Déficit de Atención - Hiperactividad (TDAH) en niños a partir de 6 años, cuando la respuesta al tratamiento previo con metilfenidato se considere clínicamente inadecuada. El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un especialista en trastornos del comportamiento en niños y/o adolescentes”*. Como producto de diagnóstico hospitalario, para prescripción a través del sistema público de salud, el producto precisa de visado de Inspección, de modo que solo las prescripciones que cumplan la indicación para la que está autorizado el fármaco serán visadas y podrán ser retiradas en las oficinas de farmacia.

Pasado escasamente año y medio algunos prescriptores han sido informados por el laboratorio comercializador de que en algún momento será posible utilizar la lisdexanfetamina en adultos. La noticia se ilustra con un extracto de lo que parece la futura ficha técnica de una especialidad denominada "Elvanse Adultos". Según ese extracto, esta futura novedad estaría disponible, con las mismas presentaciones de 30, 50 y 70 mg ya existentes en el medicamento hasta ahora existente para niños, y las semejanzas se extenderían a que las cápsulas de lisdexanfetamina junior y senior tendrían el mismo aspecto, la misma impresión y hasta el mismo tamaño, salvo

errata (ver imágenes). Es de imaginar que el envase y el prospecto serán los que establecerán la diferencia.

Elvanse Adultos 30 mg cápsulas duras: cuerpo blanco opaco y tapa rosa opaca, impresión 'S489' y '30 mg' en tinta negra.
Elvanse Adultos 50 mg cápsulas duras: cuerpo blanco opaco y tapa azul opaca, impresión 'S489' y '50 mg' en tinta negra.
Elvanse Adultos 70 mg cápsulas duras: cuerpo azul opaco y tapa rosa opaca, impresión 'S489' y '70 mg' en tinta negra.

Cada cápsula mide aproximadamente 16 mm de largo y 6 mm de ancho.

Elvanse 30 mg cápsulas duras: cuerpo blanco opaco y tapa rosa opaca, impresión 'S489' y '30 mg' en tinta negra.
Elvanse 50 mg cápsulas duras: cuerpo blanco opaco y tapa azul opaca, impresión 'S489' y '50 mg' en tinta negra.
Elvanse 70 mg cápsulas duras: cuerpo azul opaco y tapa rosa opaca, impresión 'S489' y '70 mg' en tinta negra.

Cada cápsula mide aproximadamente 16 mm de largo y 6 mm de ancho.

Hasta la fecha la AEMPS no ha informado de que se haya autorizado la especialidad destinada a adultos, ni está claro que si se autoriza llegue a ser financiada. El hecho de que (insistimos, salvo errata en el extracto que facilita el laboratorio) el Elvanse actual se diferencie del futuro Elvanse senior solo en el nombre y la indicación invita a pensar que tal vez las condiciones de financiación sean diferentes. Ya hay casos

Ahora bien, si vamos a la [ficha técnica](#) del Elvanse actualmente disponible, vemos que *“en adolescentes cuyos síntomas persistan hasta la edad adulta y que hayan mostrado claro beneficio al tratamiento, puede ser adecuado continuar con el tratamiento en la edad adulta”*. Esta matización se contradice con las condiciones fijadas para el visado y en cierto modo genera una situación de doble vínculo difícil de resolver.

Ese doble vínculo relacionado con fármacos no es una novedad. No son pocos los medicamentos que tras ser autorizados por la AEMPS y financiados por el SNS, son el blanco de agencias y publicaciones dependientes de organismos públicos (pongamos INFAC en el caso de Osakidetza), que informan a los prescriptores de las lagunas metodológicas de los ensayos que sirvieron para la autorización del producto, desvelan las medias verdades (o cuartos de verdad) que transmite la publicidad de los fabricantes o denuncian la escasa aportación que estos nuevos productos representan en relación con otros preexistentes. Esta forma de hacer las cosas demuestra que la administración (en sentido amplio) espera de los prescriptores una racionalidad clínica, científica y presupuestaria que las agencias no demuestran. En este sentido es ilustrativo el caso de la vortioxetina, [calificada en su momento por la AEMPS](#) como *“un antidepresivo que cuenta con una evidencia limitada, no ha demostrado beneficio sobre otros antidepresivos y el coste del tratamiento es superior”*. Seguramente en un mundo serio y racional esa calificación no debería haberse seguido de la autorización y financiación del

fármaco, pero, curiosamente, es eso exactamente lo que sucedió. Cuando se ven las contradicciones en que incurre la propia administración, ¿cómo podemos esperar que el clínico se resista a ensayar un fármaco que, además, le será presentado por el fabricante como un medicamento excelente con alguna virtud añadida (pongamos una actuación sobre el componente cognitivo de la depresión)?

Así que seguiremos atentos al desarrollo de los acontecimientos, con la convicción, eso sí, de que podemos esperarnos cualquier cosa.

PROGRAMA BRITÁNICO DE PREVENCIÓN VALPROATO Y EMBARAZO

El gobierno británico lanza este programa con material online para pacientes y profesionales:

Act now to use the following to support the new Valproate Pregnancy Prevention Programme:

- [Patient Card](#) – to be given by pharmacists to all female patients who are dispensed valproate medicines to inform them of the risks
- [Patient Guide](#) – to be provided to girls (of any age) and women of childbearing potential (or their parent/caregiver/responsible person) taking any medicine containing valproate
- [Guide for Healthcare Professionals](#) – for all prescribers, pharmacists, and other healthcare providers involved in the care of women and girls of childbearing potential using valproate medicines
- [Risk Acknowledgement Form](#) – for the specialist and patient (or their parent/caregiver/responsible person) to sign at initiation and at treatment reviews at least every year. The patient should receive a copy of the form; one copy should be filed in the specialist notes, and one copy sent to the patient's GP

COSAS VARIADAS SOBRE DEPRESIÓN Y ANTIDEPRESIVOS

Incremento de peso y tratamiento antidepressivo. Lo publica el BMJ, [el estudio](#), y [un editorial](#) al respecto. Se concluye que el tratamiento a largo plazo con antidepressivos se asocia de forma significativa con el incremento de peso. Teniendo en cuenta la elevada proporción de población expuesta, el uso de antidepressivos puede ser un factor relevante en las tasas globales de sobrepeso. El antidepressivo más “engordante” ha resultado ser la mirtazapina.

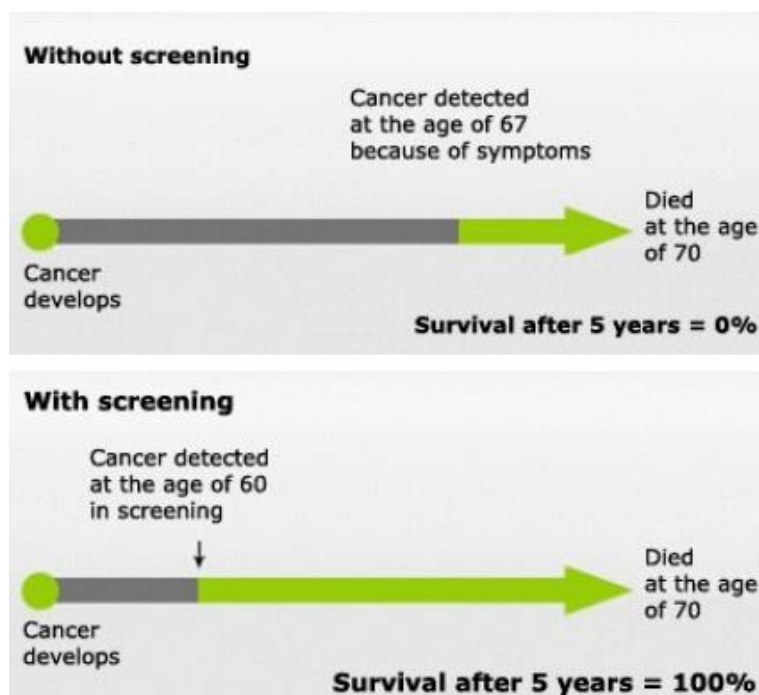
Research

**Antidepressant utilisation and incidence of weight gain during 10 years' follow-up:
population based cohort study**

BMJ 2018 ; 361 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k1951> (Published 23 May 2018)

Cite this as: BMJ 2018;361:k1951

Programas de *screening* de la depresión en primaria. Lo publica el CMAJ. Lo que hace es revisar la conveniencia de estos programas, presentes en países como Canadá y EEUU, pero no en UK. De entrada a todo el mundo le parece que cualquier programa de screening y/o detección precoz ha de ser forzosamente bueno, aunque existen diversas pruebas de lo contrario, o al menos dudas incluso en programas de cribado bien establecidos.



Un par de conclusiones a las que llegan:

- Ningún estudio ha demostrado que los pacientes que han sido sometidos a *screening* tengan mejores resultados que los que no, siempre que dispongan del mismo acceso a tratamiento.

- Los índices actuales de tratamiento, el elevado número de falsos positivos, el pequeño efecto del tratamiento y la pobre calidad del tratamiento estándar pueden explicar esta falta de efecto.

Insuficiencia renal y elección de antidepressivo. En el último boletín de Psicoevidencias (nº 50) se hace referencia al documento *What is the first choice antidepressant for patients with renal impairment?* Elaborado por *UK Medicines Information (UKMi) pharmacists for NHS healthcare professionals.*



Search all of SPS



Sign in - Register

Medicines

Services

Networks

About SPS



Home > Medicines > Medicines Articles · New Medicines · Shortages, Discontinuations, and Patent Expiries

What is the first choice antidepressant for patients with renal impairment?

5th January 2018



Jill Forrest

Medicines Information Pharmacist, South West
Medicines Information and Training

Rate this page

Let us know whether our content met your needs by rating this page

Más o menos viene a decir que la mayoría de los antidepressivos pueden utilizarse, señalando que lofepramina y duloxetina están contraindicadas en los casos de insuficiencia renal grave. En todo caso el texto contiene mucha información y pormenorizada sobre el tema, y sobre cada antidepressivo en particular. Curiosamente el texto al que accede el enlace está en Word.

SÍNDROME DE REFERENCIA OLFATIVO Y CLORIMIPRAMINA

Un grupo de profesionales heterogéneos (psiquiatras, dentistas, e investigadores de la halitosis) de Turquía ha publicado este año un trabajo en la revista *Psiquiatría Biológica* en el que exponen el caso de un varón de 51 años que sufre halitosis desde hace 30 años, diagnosticado como “síndrome de referencia olfativo” y que es tratado exitosamente con dosis elevadas (300 mg/d) de clomipramina, en un seguimiento de 10 meses.

Según Rodríguez Quiroga y cols. (2014) aunque la primera alusión al síndrome de referencia olfativo aparece en 1891, no es hasta 1971 cuando el neurólogo Pryse-Philips describe el cuadro como la convicción de emitir olores desagradables a través del cuerpo y la creencia sobrevalorada o delirante de que estos son percibidos por las personas del entorno del paciente. Posteriormente otros autores utilizaron el término (síndrome de referencia “olfativo” u “olfatorio”) para referirse a un grupo de pacientes caracterizado por tener una idea delirante de tipo olfatoria en el contexto de un trastorno delirante y/o afectivo. Aunque todavía persiste cierta discusión académica sobre si este síndrome pertenece al espectro de los trastornos obsesivos o al de los trastornos delirantes, las clasificaciones actuales los

encuadran dentro de los trastornos de ideas delirantes para la CIE-10^a y en los DSM habitualmente han sido incluidos en los trastornos somatomorfos atípicos, si bien para el DSM-V se propuso, sin éxito, considerarlo como un trastorno independiente con criterios ad hoc para su diagnóstico.



Los pacientes suelen ser mayoritariamente varones, presentar el inicio de sus síntomas hacia los 20 años de edad, y desarrollar habitualmente una clínica crónica. Tienen en común haber visitado a numerosos especialistas (digestivos, otorrinolaringólogos, etc.) de manera previa a acudir al psiquiatra, al cual acuden un tanto forzados o desesperados. Se consideraba que el cuadro presentaba un mal pronóstico y los tratamientos habitualmente producían una respuesta parcial, pero investigaciones relativamente recientes señalan que hasta dos tercios de los pacientes pueden mejorar o incluso recuperarse. Respecto a los fármacos que parecen haber mostrado cierta eficacia se encuentran sobre todo los antidepresivos tipo ISRS, cuyo éxito parece ser superior al uso de antipsicóticos, lo cual y en cierta manera apoyaría más inclusión del síndrome en los trastornos afectivos/obsesivos que en los delirantes.

LA CARA OLVIDADA DEL SUFRIMIENTO

Así titula su editorial Psychiatric Clinics of North América, introduciendo un número dedicado en exclusiva a los efectos adversos de los tratamientos psicofarmacológicos. Publicado en setiembre de 2016,

Adverse Effects of Psychotropic Treatments

Preface

The Neglected Side of Suffering



Rajnish Mago, MD
Editor

Aquí os dejamos el enlace a los contenidos, con un pequeño resumen de cada uno de ellos.

Article Outline

- I. [Preface: The Neglected Side of Suffering](#)ix
- II. [Adverse Effects of Psychotropic Medications: A Call to Action](#)361
- III. [Core Concepts Involving Adverse Psychotropic Drug Effects: Assessment, Implications, and Management](#)375
- IV. [Drug-Induced Extrapyramidal Syndromes: Implications for Contemporary Practice](#)391
- V. [Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Abnormal Bleeding](#)413
- VI. [Sexual Dysfunction Due to Psychotropic Medications](#)427
- VII. [Adverse Effects in the Pharmacologic Management of Bipolar Disorder During Pregnancy](#)465
- VIII. [Adverse Effects of Second-Generation Antipsychotics as Adjuncts to Antidepressants: Are the Risks Worth the Benefits?](#)477
- IX. [Adverse Effects of Psychotropic Medications on Sleep](#)487
- X. [Antidepressants and Suicidality](#)503
- XI. [Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy](#)513

POR QUÉ TODOS LOS ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS PRODUCEN RESULTADOS SESGADOS

Lo publica Krauss en *Annals of Medicine*. La idea generalizada y extendida es que son los ensayos clínicos (ECA) el *gold standard* del conocimiento riguroso, y la única fuente fiable para establecer recomendaciones clínicas, y de asignación de gestores por parte de políticos y gestores. ¿Y si los ensayos clínicos no muestran la realidad de las cosas? El autor establece como elementos clave:

- Los ECA adolecen de un importante rango de suposiciones, sesgos y limitaciones que no han sido suficientemente consideradas y discutidas.
- Este estudio evalúa los 10 ECA más citados en la historia y demuestra que los ECA, inevitablemente, sufren sesgos.


- Los ECA implican un proceso complejo, incluyendo la aleatorización, el “cegado” y el control, que requieren muchas decisiones a diferentes niveles, cada uno con sus prejuicios y suposiciones y sesgos.

Original Article

Why all randomised controlled trials produce biased results


Alexander Krauss 

Pages 312-322 | Received 27 Nov 2017, Accepted 13 Mar 2018, Published online: 04 Apr 2018

 Download citation

 <https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1453233>

 Check for updates

 Full Article

 Figures & data

 References

 Citations

 Metrics

 Licensing

 PDF

Abstract

El artículo es largo, pero merece la pena.

SEROTONINA, TIENES NOMBRE DE MUJER FATAL

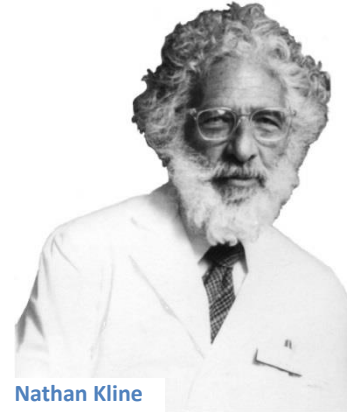
Como dice [la famosa canción](#), vaya.



Entre las críticas que reciben los antidepresivos hay una que hace referencia a la hipótesis serotoninérgica (o monoaminérgica, en general). El argumento es más o menos que la hipótesis serotoninérgica de la depresión no tiene suficiente base científica y que, por lo tanto, el empleo de antidepresivos no está justificado. Y es cierto, desde luego, que no existe una

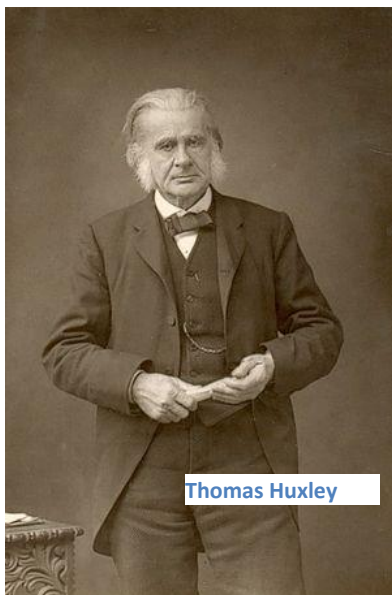
evidencia al respecto. Sin embargo la historia del descubrimiento y posterior uso clínico de los antidepresivos nos enseña que la hipótesis serotoninérgica no tuvo nada que ver con ello.

Los antidepresivos se descubrieron por serendipia, o sea, chiripa, encuentras una cosa cuando vas buscando otra. Así es como se han descubierto miles de cosas en la ciencia en general y la medicina en particular, desde la penicilina a Viagra. Y en concreto, los psicofármacos. El primer antidepresivo, la iproniácida, (emparentada con la isoniácida) se identificó allá por 1952 al observarse su efecto estimulante en pacientes tuberculosos. En 1957 Crane y en 1958 Nathan Kline comunicaban su efecto antidepresivo, surgiendo el grupo de los antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa o IMAOs.



Nathan Kline

Thomas Huxley fue el primero que habló del método Zadig (de la obra Zadig, de Voltaire) en ciencia. Con ello se refería a la forma de obtener conocimiento de los hallazgos casuales, las coincidencias felices, lo que llamamos ahora serendipias. Huxley lo denominó, de manera afortunada, la *profecía retrospectiva*.



Thomas Huxley

El otro grupo clásico de antidepresivos es el de los tricíclicos, cuyo primer representante fue la imipramina, descubierta por Roland Kuhn. La imipramina tiene una estructura química similar a la clorpromazina, el primer antipsicótico descubierto y Kuhn estaba investigando su utilidad como antipsicótico para el laboratorio Geigy cuando observó su efecto antidepresivo en algunos pacientes psicóticos con depresión. Sin embargo, Geigy no tenía ningún interés en comercializar antidepresivos por la sencilla razón de que no había un mercado para ellos (increíble, ¿eh?, ¡cómo cambian los tiempos!) y, aunque se comercializó en Europa en 1958, no le hacía mucho caso. En

los años 50 del siglo pasado, al contrario que ahora, se consideraba un trastorno relativamente raro.

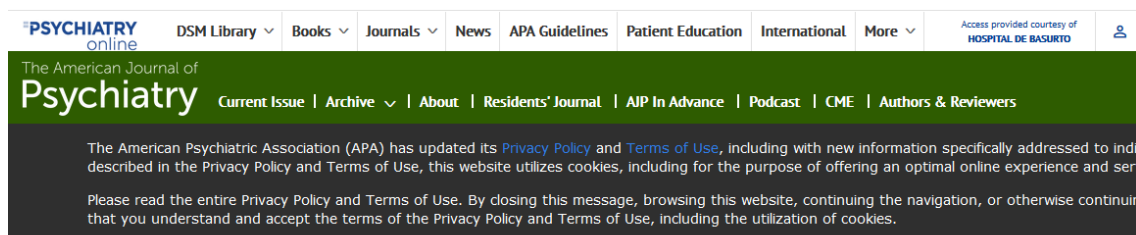
BÖHRINGER: “KUHN IS RIGHT – IT IS AN ANTIDEPRESSIVE”

- **Geigy introduces drug in Switzerland**
- 1957 Kuhn presents remarkably positive results of trial to 2nd international congress of psychiatrists in Zürich
 - Only 12 people in attendance
- **“Nobody believed there could be a drug against depression.”**

El término antidepresivo fue acuñado por Max Lurie en 1952 pero no se empezó a usar hasta mediados de los años 60. El diccionario Webster de 1966 no lo recoge todavía. A la imipramina se la denominó timoléptico y a la iproniazida energizante psíquico. Al principio, nadie tenía el concepto de que pudiera existir un grupo de fármacos “antidepresivos” y el mérito de Kuhn (con formación psicodinámica) tiene que ver con haber seguido esa línea de investigación a

pesar de que en la época ni los psiquiatras ni los psicoanalistas se habían centrado en la depresión porque pensaban que era rara, comparada con los trastornos de ansiedad: el gran boom de la depresión llegaría en los años 80 en relación a la comercialización del Prozac. Es curioso que un accionista de Geigy, Robert Boehringer, le pidió a Kuhn tabletas de imipramina para tratar a su mujer que padecía una depresión y el fármaco resultó muy eficaz. Tras esa experiencia personal, Boehringer presionó a Geigy para que promocionara con más ahínco la imipramina.

El caso es que a primeros de los años 60 se habían comercializado siete IMAOs y dos tricíclicos y nadie tenía ni la más remota idea de su mecanismos de acción; creemos que queda claro que la utilización de antidepresivos no tuvo nada que ver con ninguna hipótesis serotoninérgica sino con observaciones clínicas. Las primeras hipótesis sobre el mecanismo de acción de los antidepresivos se lanzan en 1965, principalmente por Schildkraut en un artículo en el *American Journal of Psychiatry*, donde propone que la depresión se debe a un déficit relativo en catecolaminas y en especial de la noradrenalina. Es decir, que la primera hipótesis que se publica no tiene que ver con la serotonina sino con la adrenalina. Esto en parte se debió a que desde décadas antes se había considerado a la catecolamina noradrenalina como una hormona relacionada con el estrés. Canon en 1929 ya identificó a la noradrenalina y a la adrenalina como como un factor clave para movilizar la respuesta de “lucha-huida” frente a los estímulos amenazantes.



Article

No Access

THE CATECHOLAMINE HYPOTHESIS OF AFFECTIVE DISORDERS: A REVIEW OF SUPPORTING EVIDENCE

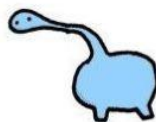
JOSEPH J. SCHILDKRAUT

Una observación en la que se basó Schildkraut para proponer su hipótesis fue en el efecto de la reserpina, que producía una sedación o “depresión” en animales y se comprobó que vaciaba el cerebro de catecolaminas. También se observó que esa sedación se podía revertir si se administraba DOPA o IMAOs o tricíclicos. Para rizar el rizo, en 1955 un estudio demuestra que la reserpina tiene efectos antidepresivos.

Fue en 1967 cuando por primera vez Coppen implica a la serotonina en la depresión en el *British Journal of Psychiatry* y surge la hipótesis serotoninérgica (entre otras razones porque había observado que añadir triptófano —precursor de la serotonina— a un IMAO aumentaba su efecto antidepresivo). La serotonina es una indolamina y la noradrenalina una catecolamina, pero tanto unas como otras son monoaminas, por lo que ambas hipótesis se unificaron bajo el nombre de hipótesis monoaminérgica de la depresión. En las dos décadas siguientes se forman dos bandos entre investigadores americanos y británicos; los americanos se dedican a la noradrenalina y los británicos a la serotonina, aunque la corriente mayoritaria es la que implica a la noradrenalina. Los americanos decían, por ejemplo, que los antidepresivos tricíclicos bloquean más el efecto de noradrenalina que el de serotonina y que

Sucking the fun out of fun.

SEROTONIN & DOPAMINE



Technically, the only two things
you enjoy

el papel de la serotonina era secundario. Pero el otro bando respondía con los estudios de los rusos Lapin y Oxenkrug que decían que todos los antidepresivos, incluyendo la terapia electroconvulsiva, aumentaban la disponibilidad de serotonina en el cerebro.

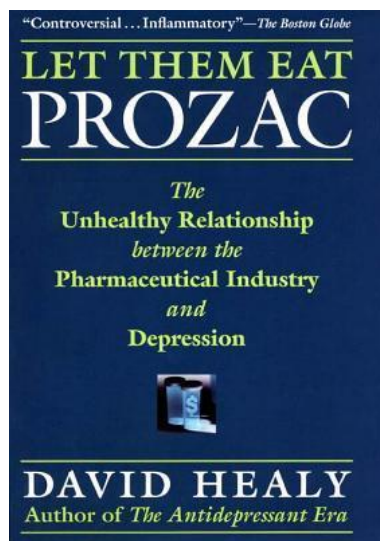
Sin embargo, ninguno de los investigadores serios presentaron estas hipótesis

como verdades científicas irrefutables sino como lo que eran, hipótesis que podían mover a una mayor investigación y a aumentar nuestros conocimientos de la neurotransmisión y bioquímica cerebral. El mismo Schildkraut en su artículo de 1965 dice que la hipótesis de las catecolaminas es “sin duda, en el mejor de los casos, una sobresimplificación de un estado biológico muy complejo”. Y todo el mundo, tanto investigadores como psiquiatras, eran conscientes de las limitaciones y de las incongruencias de estas hipótesis que no explicaban muchas cosas, como:

- La inducción bioquímica de los efectos sobre los neurotransmisores en las sinapsis es inmediata pero el efecto antidepresivo es tardío (semanas).
- No hay relación directa entre la potencia de acción sobre el neurotransmisor y la eficacia clínica del producto

- Moléculas muy inhibitoras de la recaptación de aminas (como la cocaína) no son antidepresivas.
- La disminución de metabolismos de la serotonina en líquido cefalorraquídeo tras el uso de tricíclicos no se correlaciona con la respuesta clínica.
- Y lo más importante: que no se han demostrado alteraciones de los neurotransmisores en los pacientes depresivos de una manera concluyente (tal vez exceptuando la asociación entre baja serotonina y suicidio).

Un papel muy diferente es el que ha jugado la industria farmacéutica en relación con la hipótesis monoaminérgica. Por un lado, ha sido una herramienta y una hipótesis que ha guiado el desarrollo de nuevos fármacos y se han buscado fármacos que actuaran sobre determinados neurotransmisores como guía para dar con antidepresivos. Pero, por otro lado, la han utilizado como herramienta de marketing, generando todo una neurociencia-ficción simplista para darle un lustre científico a sus productos y la han presentado como más basada en la evidencia científica de lo que realmente era. El Prozac se comercializa en 1987 y los 90 es la época en la que se produce un boom en el uso de antidepresivos y en el aumento de la prevalencia de la depresión, fenómenos ambos relacionados, magníficamente expuesto por David Healy en su libro *Let Them Eat Prozac*



Una de las razones del giro de la industria de los ansiolíticos a los antidepresivos fue el descubrimiento de los problemas de adicción con las benzodiazepinas. Los ISRS como el Prozac podrían haberse comercializado como ansiolíticos o como antidepresivos. De hecho, tras su comercialización, los ISRS han ido consiguiendo indicación para varios trastornos de ansiedad: Trastorno Obsesivo-Compulsivo, Ataques de pánico, Fobia Social... Según Healy, el ambiente generado por la adicción a benzodiazepinas inclinó a Lilly a desarrollarlo como antidepresivo. Por ejemplo en Japón donde no hubo ese problema con el uso de benzodiazepinas, en el año 2000 no se había comercializado ningún ISRS y el mercado de las benzodiazepinas y ansiolíticos seguía siendo fuerte.



La industria farmacéutica no se dedicó sólo a vender antidepresivos sino que principalmente se dedicó a vender depresión, un principio básico del marketing: el buen vendedor no vende agua, vende sed (o vende gripe aviar para vender tamiflú). A ello colaboraron los cambios en los criterios diagnósticos de la depresión en el DSM-III que amplió el concepto de depresión al introducir la depresión mayor; en los años 50 las depresiones principales eran las melancolías, depresiones graves psicóticas –que solían requerir ingreso– y no el fenómeno actual de las depresiones ambulatorias. Se produce entonces un fenómeno de “*disease mongering*” con diversas oleadas de marketing de la depresión, el trastorno de pánico, la fobia social o el trastorno bipolar: el boom

en los últimos años de la hipótesis serotoninérgica está muy ligado a la industria farmacéutica y a estrategias de marketing.

Pero muchas otras cosas han contribuido a esta situación; la crisis de la talidomida contribuyó a crear conciencia de que los medicamentos podrían ser peligrosos, lo que impulsó un cambio legislativo crucial en EEUU: la enmienda Kefauver-Harris de 1962 a la ley federal de alimentos y medicamentos de 1938 cambió por completo el desarrollo y la comercialización de fármacos:

- Las compañías farmacéuticas tenían que desarrollar fármacos dirigidos a enfermedades específicas. Antes de esta época se podía comercializar un fármaco como “estimulante” o como “tranquilizante” o alguna etiqueta general de este tipo. Pero a partir de esta enmienda tiene que ser un fármaco para la diabetes, para el trastorno por déficit de atención o para la depresión.
- Los fármacos sólo estarían disponibles por prescripción médica.
- La enmienda obliga a realizar ensayos clínicos aleatorizados controlados (RCT) para demostrar la eficacia de los fármacos además de la demostración de seguridad que ya existía.



Esta ley tuvo consecuencias positivas indudablemente en todo lo relacionado con la seguridad de los fármacos pero tuvo también consecuencias negativas. Por un lado, la enmienda favorece una visión categorial en vez de dimensional de las enfermedades, en este caso de las

mentales. Otra consecuencia negativa es el encarecimiento del desarrollo de fármacos; los ensayos controlados son caros y sólo la industria farmacéutica puede permitírselos.

Los principales descubrimientos en psiquiatría (y en medicina en general) no han procedido casi nunca de ensayos controlados; la prueba es que casi todos los antidepresivos (y psicofármacos en general) son descendientes de los descubrimientos clínicos de los años 50, lo que la investigación posterior ha hecho ha sido tirar del hilo que se descubrió sin tanta sofisticación en los años 50. Este breve recorrido histórico nos muestra que la historia de la hipótesis serotoninérgica es mucho más compleja de lo que se afirma habitualmente de una manera simplista. Y desde luego no hay una relación entre su veracidad y el uso clínico de los antidepresivos. Ha sido una herramienta para realizar nuevos descubrimientos pero también ha sido mal utilizada y sobredimensionada. En ello han influido múltiples factores entre los que destacan el papel de la industria farmacéutica y el papel de la administración por medio de la normativa para el desarrollo y comercialización de fármacos.

©RSMB2015201620172018

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.eus